

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8552



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Medical Journal
SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

ТЕМА
ВЫПУСКА

Сердечно-сосудистые заболевания и коморбидная патология

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Экспериментальные исследования
- Организация здравоохранения
и общественное здоровье



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ

1'2020
Том 35



ISSN 2073-8552

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 35, № 1, 2020

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

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 35, No. 1, 2020



СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Я.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенкоhttp://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhanghttps://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzakhttps://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>



И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор

Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор

Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор

Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзонов**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN print	2073-8552
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	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.
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор английского языка	Я.Д. Анфиногенова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.03.2020



THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Yana J. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>



Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor

Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)

<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)

<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)

<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor

Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor

Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor

Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Altay State Medical University (Barnaul, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor

Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor

Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)

<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor

Vanderbilt University (Nashville, USA)

<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.

UIC College of Medicine (Chicago, USA)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Evgeny L. Choyzonov**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Evgeny V. Shlyakhto**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Medical Journal has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Medical Journal is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN print	2073-8552
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. ФС77-42013, 17.09.2010
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	Y.J. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	ООО "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	March 29, 2020



СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакторов выпуска 12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С.
Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность?

13 Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Novosel E.O., Agapov I.S.
Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality?

Еремеев А.Г.
Психосоматические аспекты гипертонической болезни

22 Eremeev A.G.
Psychosomatic aspects of essential hypertension

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Бухарова Э.К., Гусакова А.М., Баев А.Е.

Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза

28 Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Bukharova E.K., Gusakova A.M., Baev A.E.

Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis

Бубнова М.А., Крючкова О.Н.

Особенности показателей суточного мониторирования электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких

38 Bubnova M.A., Kryuchkova O.N.
Peculiarities of data of 24-hour ECG monitoring and heart rate variability in patients with hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease

Трошкинев Н.М., Подоксенов А.Ю., Янулевич О.С., Егунов О.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В., Киселев В.О.
Ранние и отдаленные результаты хирургической коррекции аномалии Эбштейна методом конусной реконструкции

45 Troshkinev N.M., Podoksenov A.Yu., Yanulevich O.S., Egunov O.A., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V., Kiselev V.O.
Early and long-term results of surgical correction for Ebstein anomaly by cone reconstruction

Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А., Шипулин В.М., Панфилов Д.С., Черных Ю.Н.
Непосредственные результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральной позиции с системой «easy change»

54 Kozlov B.N., Petlin K.A., Kosovskikh E.A., Shipulin V.M., Panfilov D.S., Chernykh Y.N.
Immediate results of using a frame-mounted xeno-pericardial bioprosthesis in mitral position with an Easy Change System

Сафьянова О.Е., Репин А.Н., Вершинина Е.О.
Диагностика и профилактика контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах

61 Safyanova O.E., Repin A.N., Vershinina E.O.
Diagnosis and prevention of contrast-induced acute kidney injury in coronary artery disease patients undergoing endovascular intervention

Григоренко Е.А., Митковская Н.П., Руммо О.О.
Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени

70 Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O.
Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И.
Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

80 Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Gusakova A.M., Baev A.E., Ryabova T.R., Ryumshina N.I.
Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension

Урста А.А., Котиков А.Р., Урста О.В., Харьков Е.И., Петрова М.М.

Фактор полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство

Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Картун Л.В.

Функция эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

Чумарная Т.В., Идов Э.М., Кондрашов К.В., Михайлов С.П., Климушева Н.Ф., Быков А.Н., Кочмашева В.В., Алуева Ю.С., Соловьева О.Э.

Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца

Димитренко А.Я., Омельченко В.О., Лetyгина Е.А., Королев М.А.

Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Савченко А.Ю., Буренков М.С., Байдин П.С., Раменская Г.В., Перова Н.В., Кукес В.Г.

Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Будникова О.В., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М.

Сопряженность уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа

Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А.

Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края

Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотникова Т.М., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Плотников М.Б.

Защита миокарда диборнолом в условиях множественной ишемии/реперфузии у крыс

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Симонян А.А.

Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты

Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., Ковалькова Н.А.
Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска

93 Ursta A.A., Kotikov A.R., Ursta O.V., Kharkov E.I., Petrova M.M.
Polymorbidity factor in the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction who underwent coronary angiography and percutaneous coronary interventio

100 Zakharko A.Yu., Mitkovskaya N.P., Kartun L.V.
Endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity

107 Chumarnaya T.V., Idov E.M., Kondrashov K.V., Mikhailov S.P., Klimusheva N.F., Bykov A.N., Kochmasheva V.V., Alueva Y.S., Solovieva O.E.
Comparative analysis of routine echocardiography and left ventricular functional geometry-based classification model in the diagnosis of transplanted heart systolic dysfunction

117 Dimitrenko A.Ya., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Korolev M.A.
Impact of traditional and ankylosing spondylitis-associated risk factors on the formation of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

125 Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baidin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G.
Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of thiosonide

133 Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Budnikova O.V., Vorozhtsova I.N., Akhmedov S.D., Shipulin V.M.
The association of glycemia level and myocardial functional indices in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

142 Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Medvedeva T.A.
Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of Trans-Baikal Territory

151 Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Plotnikova T.M., Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Plotnikov M.B.
Anti-ischemic and antiarrhythmic activity of dibornol in conditions of multiple transitory myocardial ischemia in rats

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

159 Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Simonyan A.A.
Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men working on a rotational basis in the Far North

167 Ragino Y.I., Oblaukhova V.I., Denisova D.V., Kovalkova N.A.
Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk

Глубокоуважаемые коллеги!

Рад видеть вас на страницах «Сибирского медицинского журнала». Данный выпуск посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям и коморбидной патологии. Нам всем известно, что сочетанная патология вызывает большие трудности своевременной диагностики и терапии в кардиологии клиники внутренних болезней в целом, открывая порой отдельные специализированные разделы кардиологии (кардиоонкология, психокардиология и т.д.). Мы постарались отразить многие важные клинические аспекты коморбидности в нашем выпуске.

Открывает номер обзор кардиотоксичности противоопухолевой терапии, приводящей к частым тяжелым осложнениям, предоставленный московскими коллегами. Нарушения ритма сердца, развивающиеся на фоне химиотерапии, способны резко ухудшить прогноз пациентов, привести к отмене крайне необходимого лечения. Наши возможности коррекции этих осложнений требуют дальнейшего изучения.

Центральное место в номере занимают публикации об артериальной гипертензии. Открываются они обзором, посвященным психодинамической теории гипертонической болезни. История изучения проблемы совершает новый круг и вновь возвращается к нейрогенной теории Г.Ф. Ланга, но уже с позиции современных представлений включения и динамического развития психосоциальных факторов риска. Далее рассматриваются лечение артериальной гипертензии, коморбидной с системным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, технологии применения ренальной денервации при резистентном течении гипертензии. Отдельные серьезные моменты диагностики и лечения артериальной гипертензии у беременных

и в условиях Севера определены в соответствующих клинических исследованиях.

Важным акцентом выпускаемого номера являются также статьи, посвященные диагностике и профилактике контраст-индуцированного повреждения почек, развивающегося при эндоваскулярных вмешательствах, у пациентов с разными формами ИБС – новый серьезный вызов при развитии современных технологий диагностики и лечения коронарной болезни.

Неожиданной находкой оказались данные белорусских коллег о «кардиальных» факторах неблагоприятного прогноза (синусовая тахикардия, нарушения ритма сердца, повышение уровней тропонина I и натрийуретического пептида) у пациентов с циррозом печени, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Другим фрагментом номера являются статьи, посвященные работе наших кардиохирургов – современным высокотехнологичным вмешательствам при аномалии Эбштейна и пороках митрального клапана.

Экспериментальные исследования представлены работами о сократимости миокарда у больных ИБС, коморбидной с сахарным диабетом при разных уровнях гликемии, кардиопротекции при реперфузионном повреждении миокарда.

Таким образом, номер получился очень насыщенным и интересным по содержанию, включающим разнообразные подходы к ведению сердечно-сосудистой патологии при коморбидности с различными заболеваниями.

В заключение я хочу поблагодарить всех авторов представленных публикаций, пожелать творческих успехов в продолжении ваших важных исследований и дальнейшего сотрудничества с нашим журналом.

Искренне ваши, ответственные редакторы выпуска,



Алексей Николаевич Репин,
заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д-р мед. наук, профессор



Наталья Павловна Митьковская,
заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>
УДК 616.12-008.3-02:616-006-085.277.3.065

Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность?

Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел, И.С. Агапов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 117473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Аннотация

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности. Современная противоопухолевая терапия позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологических пациентов в течение многих лет. Однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых кардиотоксических эффектов, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), токсическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия и др. Нарушения ритма и проводимости встречаются в среднем у 16–36% пациентов, получающих химиопрепараты, а фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. Антрациклины, алкилирующие агенты и моноклональные антитела нарушают работу ионных насосов, способствуют избыточному выходу кальция из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации и в конечном итоге провоцируют развитие ФП. Некоторые химиопрепараты, в частности антрациклины, ингибиторы тирозинкиназ и гистон деацетилазы, нарушают работу калиевых каналов, что приводит к увеличению потенциала действия и удлинению интервала QT. Данные о влиянии других классов химиопрепаратов на проводящую систему сердца немногочисленны и противоречивы. Нарушения ритма и проводимости, вызванные химиотерапией, могут привести к снижению дозы или отмене противоопухолевых препаратов, требуют тщательного мониторинга и совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

Ключевые слова:	кардиотоксичность, фибрилляция предсердий, синдром удлиненного интервала QT, антрациклины, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ.
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:	Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 .

Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality?

Yury A. Vasyuk, Elena Y. Shupenina, Evgeniya O. Novosel, Ivan S. Agapov

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 117473, Russian Federation

Abstract

Oncologic diseases are currently one of the leading causes of death. Modern anticancer therapy allows preserving life and social adaptation of cancer patients for many years. However, the use of anticancer drugs is limited due to their adverse and,

Шупенина Елена Юрьевна, e-mail: eshupenina@mail.ru.

in some cases, severe cardiotoxic effects such as coronary artery disease, toxic cardiomyopathy, chronic heart failure, arterial hypertension, and others. Heart rhythm and conduction disorders occur, on average, in 16–36% chemotherapy patients and atrial fibrillation is one of the most common arrhythmogenic manifestations of cardiotoxicity. Anthracyclines, alkylating agents, and monoclonal antibodies disrupt the ion pumps function, contribute to the excess release of calcium from the sarcoplasmic reticulum, cause more rapid development of spontaneous diastolic depolarization, and ultimately provoke the occurrence of atrial fibrillation. Some chemotherapy drugs, in particular, anthracyclines, tyrosine kinase inhibitors, and histone deacetylases disrupt the functioning of potassium channels, which leads to an increase in the action potential and prolongation of QT interval. Data on the effects of other classes of chemotherapy drugs on the heart conduction system are scarce and contradictory. Heart rhythm and conduction disorders caused by chemotherapy can lead to a dose reduction or discontinuation of anticancer drugs and require careful monitoring and a joint approach by doctors of several specialties in the management of these patients.

Keywords:	cardiotoxicity, atrial fibrillation, QT prolongation syndrome, anthracyclines, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors.
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:	Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21 .

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности, уступая первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химио-, таргетную и лучевую терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет. Ранняя диагностика и новые, эффективные методы лечения многих видов рака привели к существенному увеличению числа излечившихся от рака либо живущих с ним как со стабильным хроническим заболеванием, эффективно контролируемым длительным и комплексным противоопухолевым лечением. Однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых кардиотоксических эффектов и осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, токсическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы, кровотечения, тромбоэмболии и др., крайне неблагоприятно влияющих на прогноз этих больных. Именно поэтому кардиотоксичность стала ведущей причиной заболеваемости и смертности у онкологических пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение [1]. В этой связи в последние годы кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания российских ученых и их иностранных коллег, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Так, например, специалисты до сих пор не способны предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением вышеперечисленных сердечно-сосудистых осложнений. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых осложнений нередко приводит к предотвращению

Oncologic diseases are one of the leading causes of mortality yielding precedence only to the cardiovascular diseases. Notably, state-of-the-art anticancer therapy including chemotherapy, targeted therapy, and radiation treatment allows to saving life of oncologic patients and their social adaptation for many years. The early diagnosis and new effective methods of treatment for many cancer types have led to a significant increase in the number of patients who have been cured of cancer or who are living with a cancer as a stable chronic condition effectively controlled with prolonged and integrated anticancer treatment. However, the use of anticancer drugs is limited due to their adverse and, in some cases, severe cardiotoxic effects and associated complications such as ischemic heart disease, systolic or diastolic myocardial dysfunction, toxic cardiomyopathy, chronic heart failure (CHF), essential hypertension, pulmonary hypertension, stroke, pericarditis, valvular diseases, arrhythmias, thrombosis, bleeding, and thromboembolism, all of which are prognostically unfavorable in these patients. For this very reason, cardiotoxicity became the leading cause of morbidity and mortality in oncologic patients who underwent chemotherapy [1]. In this regard, cardio-oncology is increasingly becoming a focus of attention for the Russian and international scientists. However, many aspects of this essential interdisciplinary problem remain poorly understood to this day. Indeed, specialists are still unable to predict long-term consequences of chemotherapy and associated above-mentioned cardiovascular complications. The early diagnosis of cardiovascular complications can often result in the prevention of unfavorable events though the overdiagnosis may result in the inappropriate withdrawal of lifesaving treatments to patients.

развития неблагоприятных событий, а иногда их гипердиагностика сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения онкологического заболевания. При этом, несмотря на достижение определенной успешности в управлении риском кардиотоксичности, вызванной химиопрепаратами в процессе активного лечения, стало очевидным, что нередко могут возникать и ее отсроченные проявления [1].

Как известно, химиотерапевтическая кардиотоксичность включает в себя непосредственное влияние противоопухолевой терапии на структуру и функции сердца, а также способствует ускоренному развитию или быстрому прогрессированию имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний на фоне традиционных факторов риска [2]. Некоторые химиопрепараты, например антрациклины, вызывают гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда, степень которого зависит от кумулятивной дозы лекарственного средства. Другие виды химиотерапии, в частности моноклональные антитела, могут приводить к обратимой дисфункции миокарда, обусловленной митохондриальными и протеиновыми повреждениями, не зависящими от дозы препарата [1].

Частота возникновения ХСН также зависит от вида и суммарной дозы химиопрепарата. Например, на фоне приема низких доз антрациклинов (доксорубицина) дисфункция левого желудочка (ЛЖ) развивается лишь в 5% случаев, но при увеличении дозы до 700 мг/м² этот показатель может достигать 48% [3]. По данным отдельных исследований, использование моноклональных антител (трастузумаба) приводит к систолической дисфункции ЛЖ в 7–34% случаев, при этом развитие ХСН III–IV функционального класса выявляется у 4% пациентов [4].

В ретроспективном исследовании E. Bowles и соавт. с участием 12500 женщин с раком молочной железы было показано, что при комбинированной терапии антрациклинами и трастузумабом частота возникновения ХСН составила 6,2% через год от начала лечения и возросла до 20,1% через пять лет наблюдения [5].

Обратимое или необратимое повреждение миокарда на фоне химиотерапии может привести к развитию у онкологических пациентов нарушений ритма и проводимости. В целом аритмии выявляются у 16–36% пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Наджелудочковые тахикардии, в частности фибрилляция предсердий (ФП), являются одним из наиболее частых аритмогенных проявлений кардиотоксичности. Повреждение миокарда приводит к изменению его электрофизиологических свойств: нарушению работы ионных насосов, избыточному выходу кальция (Ca²⁺) из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации [6].

По данным отдельных исследований, антрациклины вызывают повреждение митохондрий кардиомиоцитов, нарушая синтез высокоэнергетических фосфатов (АТФ), необходимых для нормальной работы калий-натриевого насоса и регуляции внутриклеточного Ca²⁺, провоци-

Besides, it became evident that the manifestation of cardiotoxicity may be delayed despite some success has been reached in the risk management of cardiotoxicity caused by the chemotherapeutic agents in the process of active treatment [1].

As known, chemotherapeutic cardiotoxicity involves the direct effects of anticancer therapy on the cardiac structure and function. It also facilitates the onset and rapid progression of the existing cardiovascular diseases in the presence of traditional risk factors [2]. Some chemotherapeutic agents, for example, anthracyclines cause cardiomyocyte death resulting in irreversible myocardial damage with a extent depending on a cumulative cancer drug dose. Other types of chemotherapy, in particular, monoclonal antibodies, may lead to a reversible myocardial dysfunction caused by a dose-independent mitochondrial and protein damage [1].

The incidence of CHF also depends on the type and total dose of a chemotherapeutic agent. For instance, the left ventricular dysfunction develops only in 5% of cases when low doses of anthracyclines (doxorubicin) are used. However, the rate may be as high as 48% when the dose reaches 700 mg/m² [3]. Data of individual studies demonstrate that the use of monoclonal antibodies (trastuzumab) leads to a systolic LV dysfunction only in 7% to 34% of cases and the functional class III–IV CHF is observed in 4% of patients [4].

E. Bowles *et al.* retrospectively studied 12,500 women with breast cancer who received combination therapy with anthracycline-based chemotherapy and trastuzumab targeted therapy. The study showed that the incidence rate of CHF was 6.2% one year after beginning of treatment and reached 20.1% at five-year follow-up [5].

Reversible or irreversible myocardial damage during chemotherapy may lead to the development of heart rhythm and conduction disorders in oncologic patients. Overall, arrhythmias are detected in 16% to 36% of patients receiving anticancer treatment. Supraventricular tachycardias, including atrial fibrillation (AF), are the most frequent arrhythmogenic manifestations of cardiotoxicity. Myocardial damage alters the electrophysiological properties of the myocardium. It causes the abnormal functioning of ion pumps, excessive calcium (Ca²⁺) release from the sarcoplasmic reticulum, change in action potential, and more rapid development of spontaneous diastolic depolarization [6].

According to data of individual studies, the anthracyclines cause mitochondrial damage to the cardiomyocytes by interfering with the synthesis of macroergic phosphates (adenosine triphosphate) necessary for normal work of the sodium-potassium pump and intracellu-

появление ФП, в среднем у 7% находящихся на лечении пациентов [7].

Алкилирующие агенты, особенно циклофосфамид, также оказывают цитотоксическое действие, повреждая такие клеточные структуры кардиомиоцитов, как митохондрии, саркоплазматический ретикулум, лизосомы, нарушая регуляцию внутриклеточного Ca^{2+} , ускоряя процессы апоптоза и фиброза. ФП выявляется у 15,5% пациентов, получающих вышеуказанную терапию [8].

Данные о влиянии ингибиторов HER2 рецепторов (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2) на риск развития ФП противоречивы. В небольшом исследовании R. Martinello и соавт. было показано, что применение трастузумаба сопровождалось вынужденным прекращением лечения в связи с развитием ФП у 19% женщин с раком молочной железы [9]. В других работах частота возникновения ФП на фоне приема этого препарата не превышала 1,2% [10].

В исследовании S. Wang и соавт. были проанализированы причины раннего прекращения приема трастузумаба у 585 женщин с раком молочной железы, при этом было показано, что в 7% случаев лечение было прервано в связи с развитием ФП [11]. Возможно, противоречивость приведенных выше данных вызвана обратимым влиянием трастузумаба на структуру и функцию миокарда, поскольку известно, что основной механизм токсического действия этого химиопрепарата связан с развитием оксидативного стресса, нарушением функции внутриклеточных структур кардиомиоцитов и носит обратимый характер.

Несмотря на проведенные в этой области многочисленные исследования, ведение онкологических пациентов с ФП, возникшей на фоне химиотерапии, имеет определенные трудности. В этой связи стандартный подход, включающий в себя удержание синусового ритма, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактическое назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуализирован. При этом должен учитываться возраст пациента, его клинико-функциональное состояние, наличие у него факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, локализация и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, режим, дозы и продолжительность введения химиопрепаратов, их комбинация с другими кардиотоксичными химиопрепаратами и/или сочетание с лучевой терапией.

Некоторые онкологические заболевания крови вызывают нарушение свертываемости и повышают риск кровотечения, другие, как, например рак легкого или печени, наоборот, увеличивают риск развития тромбоза [12]. Необходимо проведение дальнейших исследований для адаптации шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED к использованию в данной группе пациентов.

Удлинение интервала QT, связанное с приемом химиопрепаратов, возникает в среднем у 3–20% пациентов. Наиболее выраженное влияние на внутрижелудочковую проводимость оказывают антрациклины, ингибиторы маломолекулярных тирозинкиназ, гистондеацетилазы [13].

lar Ca^{2+} regulation, thus, provoking AF onset in about 7% of patients who receive treatment [7].

The alkylating agents, especially cyclophosphamide, also exert the cytotoxic action damaging the cardiomyocyte structures such as mitochondria, sarcoplasmic reticulum, and lysosomes. This interferes with the intracellular Ca^{2+} regulation and accelerates the processes of apoptosis and fibrosis. Atrial fibrillation is detected in 15.5% of patients receiving the above-mentioned therapy [8].

Data regarding the effects of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitors on the risk of AF development are controversial. A small study by R. Martinello *et al.* showed that the administration of trastuzumab is associated with a discontinuation of treatment due to AF development in 19% of women with breast cancer [9]. Other studies showed that AF incidence during cancer treatment with trastuzumab did not exceed 1.2% [10].

S. Wang *et al.* analyzed the reasons for early discontinuation of trastuzumab treatment in 585 women with breast cancer. The study showed that the treatment was discontinued in 7% of cases due to AF development [11]. The controversy of data outlined above is possibly due to the reversible effects of trastuzumab on the myocardial structure and function. Indeed, the main mechanism of toxicity of this chemotherapeutic agent is known to be associated with the development of oxidative stress and abnormal functioning of the intracellular structures of the cardiomyocytes and is reversible.

Despite numerous studies in this field, the management of oncologic patients with AF, which occurred during chemotherapy, remains challenging. In this regard, the standard approach involving sinus rhythm maintenance, heart rate (HR) control, and prophylactic administration of anticoagulants should be individualized. Patient age, their clinical and functional state, the presence of cardiovascular risk factors, tumor localization and characteristics, anticancer treatment type, regimen, doses and duration of treatment with chemotherapeutic agents, combinations with other cardiotoxic drugs, and/or combination with radiation treatment should be taken into account.

Some blood cancers cause the coagulation abnormalities and increase the bleeding risk. Other diseases such as lung cancer or liver cancer, on the contrary, increase the risk of thrombosis [12]. Further studies are required to adjust CHA2DS2-VASc and HAS-BLED score calculations for the use in this group of patients.

A prolongation of the QT interval due to the use of chemotherapeutic agents occurs in about 3% to 20% of patients. Anthracyclines, small molecule tyrosine kinase inhibitors, and histone deacetylases exert the most pronounced effects on intraventricular conductivity.

В настоящее время выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска удлинения интервала QT во время химиотерапии. К корригируемым факторам относятся электролитные нарушения, в частности гипокалиемия ($K^+ \leq 3,5$ ммоль/л), гипомагниемия ($Mg^{2+} \leq 0,7$ ммоль/л), гипокальциемия ($Ca^{2+} \leq 2,1$ ммоль/л), прием петлевых диуретиков, гипотиреоз, тошнота и диарея у пациентов. К некорригируемым факторам риска относятся семейный анамнез синдрома удлиненного QT, женский пол, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелое нарушение функции почек и печени [2].

В исследовании P. Veronese и соавт. были проанализированы изменения интервала QT у 27 пациенток с раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами (доксорубицином), циклофосфамидом и таксаном (паклитаксел). Прием доксорубицина сопровождался наиболее выраженным удлинением QTc (от $439,7 \pm 33,2$ до $472,5 \pm 36,3$ мс), рассчитанного по формуле Базетта, у девяти (30%) пациенток отмечалось увеличение QTc более 500 мс. Авторы исследования предполагают, что изменение продолжительности интервала QTc связано с влиянием препарата на ионные (калиевые) каналы и удлинением потенциала действия [14]. Аналогичный механизм токсического действия характерен для ингибиторов маломолекулярных тирозинкиназ. Метаанализ, включающий результаты девяти рандомизированных исследований с участием 4815 пациентов, показал, что риск развития синдрома удлиненного интервала QT на фоне терапии вандетанибом был в 7,9 раза выше, а удлинение QT более 500 мс встречалось в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [15]. Механизм токсического действия ингибиторов гистон деацетилазы на внутрижелудочковую проводимость неизвестен. Данные исследований показывают, что удлинение интервала QT развивается в 10–15% случаев применения вориноста или белиноста и существенно уменьшается (до 5%) при использовании панобиноста [16, 17].

Ведение онкологических пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT требует особой осторожности. Мониторинг QTc осуществляется до начала химиотерапии, через 7–15 дней, один месяц и далее каждые три месяца в соответствии с курсом лечения. Для более точной диагностики синдрома удлиненного QT рекомендуется использовать формулу Базетта и Фредерика при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, корректирующий коэффициент Ходжеса при тахикардии (ЧСС более 90 уд./мин). При исходно расширенном комплексе QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) можно рассчитывать модифицированный интервал QT, который является разностью между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса. Значение модифицированного интервала QT в дальнейшем подставляется в используемые формулы. Необходимо учитывать риск развития синдрома удлиненного QT при выборе химиотерапии у пациентов с исходной продолжительностью интервала более 450 мс. При увеличении QTc более 500 мс или 550 мс у пациентов с исходной блокадой правой или левой ножки пучка

The correctable and uncorrectable risk factors for QT prolongation during chemotherapy are currently recognized. The correctable factors include the electrolyte disorders, in particular, hypokalemia ($K^+ \leq 3.5$ mmol/L) and hypocalcaemia ($Ca^{2+} \leq 2.1$ mmol/L), the loop diuretic administration, hypothyroidism, and diarrhea in patients. Uncorrectable risk factors include family history of long QT syndrome, female gender, older age, past myocardial infarction, and severe diseases of kidneys and liver [2].

P. Veronese *et al.* analyzed the changes in QT interval in 27 female patients with breast cancer during the therapy with anthracyclines (doxorubicin), cyclophosphamide, and taxane (paclitaxel). The use of doxorubicin was associated with the most pronounced QTc prolongation (from 439.7 ± 33.2 до 472.5 ± 36.3 ms) calculated with the Bazett formula; nine patients (30%) had QTc increase greater than 500 ms. The authors of study propose that the change in QTc interval duration is related to the effects of the drug on the ion channels (potassium channels) and action potential prolongation [14]. Similar mechanism of toxicity is characteristic for the small-molecule tyrosine kinase inhibitors. Meta-analysis studying the results of nine randomized trials involving 4,815 patients showed that the risk of prolonged QT interval (greater than 500 ms) was tripled compared with that in control group [15].

The mechanistic basis of toxic effects of histone deacetylase inhibitors on the intraventricular conduction is poorly understood. Data of studies show that the QT interval prolongation occurs in 10% to 15% of cases when vorinostat or belinostat is used; the frequency of this condition significantly decreases (to 5%) in case of panobinostat administration [16, 17].

Management of oncologic patients with an elevated risk of QT interval prolongation requires special care. Monitoring QTc is performed before chemotherapy, 7 to 15 days after beginning of treatment, in one once, and then quarterly in accordance with the treatment course. For a more precise diagnosis of long QT syndrome, the Bazett and Fridericia QT correction formulas are recommended to use when HR ranges from 60 to 90 bpm; the Hodges correction should be used in the presence of tachycardia with HR greater than 90 bpm. If QRS complex is widened at baseline (left or right bundle branch block), the modified QT interval may be calculated as a difference between the baseline QT interval and 48.5%-duration of ventricular complex. The value of modified QT interval is further plugged in the relevant formulas. The risk of developing the long QT syndrome must be considered while choosing chemotherapy in patients with the baseline QT duration greater than 450 ms. The chemotherapy affecting QT interval must be discontinued if QTc exceeds 500 ms or 550 ms in patients with preexisting left or right bundle branch

Гиса химиотерапия, влияющая на продолжительность интервала, должна быть отменена. У пациентов, находящихся на химиотерапии, рекомендуется снижение дозы препарата при удлинении QTc на 60 мс и более по сравнению с его исходной продолжительностью. Также рекомендуется своевременно выявлять электролитные нарушения и избегать взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QT, в частности антиаритмиками, фторхинолонами, некоторыми антидепрессантами [18].

Данные о частоте возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий на фоне удлинённого интервала QT у больных, получающих противоопухолевое лечение, немногочисленны. К факторам риска развития желудочковой тахикардии относятся наличие у пациента структурных или клапанных заболеваний сердца, особенно перенесённого инфаркта миокарда или ХСН, наличие электролитных нарушений, гипотиреоза, повреждения почек или печени, женский пол [19]. В небольшом исследовании М. Fradley и соавт. были проанализированы данные 27 пациентов с токсической кардиомиопатией, вызванной химиотерапией, кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза. У больных токсической кардиомиопатией был диагностирован рак молочной железы или заболевания крови, большинство из них находились на лечении антрациклинами и циклофосфамидом. Критериями включения также являлось наличие у пациентов ранее установленного кардиовертера-дефибриллятора и подтвержденного при эхокардиографии снижения фракции выброса ЛЖ $\leq 35\%$. Период наблюдения составил около шести лет. По данным исследования, неустойчивая желудочковая тахикардия возникала у 44% пациентов с токсической кардиомиопатией, что несколько превышало частоту выявления аритмии у пациентов с дилатационной (неишемической) кардиомиопатией (30%), но уступало данным в группе кардиомиопатии ишемической природы (76%). Авторы исследования предполагают, что проаритмогенное действие антрациклинов связано с нарушением работы кальциевых каналов, изменением потенциала действия и избыточным накоплением токсических веществ [20]. В работе S. Kilickap и соавт. с участием 29 онкологических пациентов прием доксорубина сопровождался желудочковой экстрасистолией у 30% участников исследования, у 6% больных была выявлена неустойчивая желудочковая тахикардия [21]. Проаритмогенное действие других классов химиопрепаратов описано в виде отдельных клинических случаев. Например, в работе D. Lynch и соавт. представлен случай возникновения полиморфной желудочковой тахикардии (Torsades de Pointes) у пациентки с Т-клеточной лимфомой, принимающей ингибитор гистон деацетилазы вориностат [22].

Данные о влиянии химиопрепаратов на функцию синусового и атриовентрикулярного узла также немногочисленны и противоречивы. Дисфункция синусового узла с развитием бессимптомной синусовой брадикардии была выявлена при лечении таксанами (паклитак-

блок. In patients receiving chemotherapy, the reduction of a dose of chemotherapeutic agent is recommended when QTc decreases by 60 ms and more compared with the baseline duration. The timely detection of electrolyte disorders and avoidance of interactions with other drugs, which increase QT interval, in particular, antiarrhythmics, fluoroquinolones, and some antidepressants is also recommended [18].

Data on the frequency of life-threatening tachycardias in the presence of the prolonged QT interval in patients receiving anticancer treatment are sparse. The risk factors of ventricular tachycardia development include the presence of structural or valvular heart diseases, especially past myocardial infarction or CHF, electrolyte disorders, hypothyroidism, liver and kidney diseases, and female gender [19]. Small study by M. Fradley *et al.* analyzed data of 27 patients with toxic cardiomyopathy caused by chemotherapy and ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. Patients with toxic cardiomyopathy were diagnosed with breast or blood cancer; most of them were undergoing treatment with anthracyclines and cyclophosphamide. The presence of previously placed cardioverter-defibrillator and an echocardiography-based decrease in the left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ were also criteria of inclusion. Follow-up period was about six years. Data of study showed that unstable ventricular tachycardia occurred in 44% of patients with toxic cardiomyopathy, which slightly exceeded the incidence of arrhythmia detection in patients with dilated (non-ischemic) cardiomyopathy (30%), but it was lower compared to data from the group of ischemic cardiomyopathy (76%). The authors of study hypothesize that the proarrhythmic effects of anthracyclines are related to calcium channel disorders, changes in action potential, and excessive accumulation of toxic substances [20]. S. Kilickap *et al.* studied 29 oncologic patients receiving doxorubicin. Administration of this drug was associated with the ventricular tachycardia in 30% of study participants; unstable ventricular tachycardia was detected in 6% of patients [21]. The proarrhythmic action of other classes of chemotherapeutic agents is described in individual case reports. For instance, D. Lynch *et al.* presents the case of polymorphic ventricular tachycardia (Torsades de Pointes) onset in a female patient with T-cell lymphoma receiving histone deacetylase inhibitor, vorinostat [22].

Data on the effects of chemotherapeutic agents on the function of sinus and atrioventricular nodes are also scarce and controversial. The dysfunction of sinus node with the development of asymptomatic sinus bradycardia was detected in patient receiving taxanes (paclitaxel). Review paper by E. Rowinsky *et al.* presents data that this cardiac rhythm disorder was registered in 29% of patients participating in phase II clinical trial of paclitaxel.

сел). В обзоре E. Rowinsky и соавт. данное нарушение ритма регистрировалось у 29% пациентов, участвующих в фазе II клинических испытаний паклитаксела [23]. Авторы исследования предполагали, что токсическое действие препарата связано с ускорением процессов апоптоза кардиомиоцитов и избыточным освобождением гистамина. Однако в недавно проведенных исследованиях никакого влияния паклитаксела на сердечный ритм выявлено не было, что подтверждалось данными электрокардиографии [24].

В литературе описаны единичные клинические случаи развития полной атриовентрикулярной блокады у онкологических пациентов, находящихся на химиотерапии, в частности у пациентки с раком молочной железы на фоне приема эпирубина и паклитаксела [25] или у пациента с раком легкого на фоне приема моноклональных антител (пембролизумаб) [26].

Таким образом, необходимо констатировать, что различные виды аритмий являются одним из частых проявлений химиотерапевтической кардиотоксичности, возникновение которых нередко является основанием для уменьшения дозы или даже отмены химиопрепарата, а в ряде случаев причиной снижения качества жизни и ее продолжительности у онкологических пациентов. Однако данные о влиянии разных классов химиопрепаратов на проводящую систему сердца, механизмах их проаритмогенного эффекта немногочисленны и в ряде случаев противоречивы. Наиболее частым нарушением ритма у пациентов, находящихся на химиотерапии, является ФП, которая существенно затрудняет ведение больных как для онкологов, так и для кардиологов, что требует совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

Синдром удлиненного интервала QT, который также нередко встречается у данной категории больных, требует тщательного мониторинга и коррекции противоопухолевой и сердечно-сосудистой терапии.

Широкое использование классических противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, а также разработка и клинические испытания более чем 1500 новых противоопухолевых соединений [27] позволяют предположить, что их побочные, в том числе проаритмогенные эффекты будут возникать все чаще. Кроме того, поскольку доклинический скрининг побочных эффектов проводится далеко не всегда и не везде, с большой степенью вероятности можно предположить, что новые противоопухолевые препараты будут создавать серьезные проблемы в клинической практике на долгие годы [28]. Именно поэтому в последнее время в связи с возрастающими сложностями в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями большие надежды возлагаются на мультидисциплинарный подход к этой проблеме. Подобный командный подход существенно отличается от классического монодисциплинарного принципа ведения этой популяции одним курирующим врачом [29]. Опираясь на зарубежный опыт, можно с уверенностью утверждать, что для реальных успехов в разработке единой стратегии профилактики, диагно-

itaxel [23]. The authors of study initially expected that the toxic action of drug was associated with the accelerated cardiomyocyte apoptosis and histamine overproduction. However, recently published studies did not find any effects of paclitaxel on cardiac rhythm, which was confirmed by electrocardiography data [24]. Available literature contains a few case reports presenting the cases of complete atrioventricular block development in oncologic patients undergoing chemotherapy, in particular, in a female patient with breast cancer receiving epirubicin and paclitaxel [25] or in a male patient with lung cancer receiving monoclonal antibodies (pembrolizumab) [26].

Therefore, evidence suggests that different types of arrhythmias are among the frequent manifestations of chemotherapeutic cardiotoxicity. Heart rhythm disorders are the reason for a dose reduction or even a discontinuation of chemotherapeutic agent. Moreover, arrhythmias are, in certain cases, the cause of decreased quality of life and life expectancy in oncologic patients. However, data regarding the effects of different classes of chemotherapeutic agents on the cardiac conduction system and the mechanisms of their proarrhythmogenic effects are sparse and sometimes controversial. The most frequent heart rhythm disorder in patients receiving chemotherapy is AF, which poses a significant challenge to management of the patients by both oncologists and cardiologists. A collaborative approach of doctors specializing in several disciplines is required to manage these patients.

Long QT syndrome, which also frequently occurs in this category of patients, requires careful monitoring and correction of anticancer and cardiovascular therapy.

A wide use of classic anticancer chemotherapeutic agents as well as the development and clinical studies of over 1,500 new anticancer compounds [27] suggest that their side effects including the proarrhythmogenic effects will manifest with increasing frequency. Considering that the preclinical screening studies of side effects are performed not everywhere and far from always, we may assume that the new anticancer drugs could perhaps create serious problems in clinical practice for many years [28].

For this very reason, considering the increasing difficulties in treatment of patients with malignant neoplasms, hopes have been placed on the multidisciplinary approach to solve the problem. A team approach significantly differs from the classic monodisciplinary principle of patient management by one attending physician in this population [29]. Based on the international experience, one may state with confidence that an integrated approach involving cardiologist, oncologist, chemotherapist, and therapeutic radiologist is needed to reach success in the development of concerted strategy for the

стики и лечения нарушений ритма и проводимости, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также в выборе наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения онкологических больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химио- и радиотерапевта. Не менее важным условием для существенного снижения смертности от кардиоонкологических осложнений является создание специализированных кардиоонкологических клиник и/или отделений в стационарах онкологического профиля.

prevention, diagnosis, and treatment of heart rhythm and conduction disorders associated with the anticancer therapy as well as in choosing the most rational approach to management of oncologic patients.

Creation of specialized cardio-oncology clinics and/or departments in the cancer hospitals is equally important for significant reduction of mortality from the cardio-oncologic complications.

Литература / References

1. Васюк Ю.А., Юшук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. М.: Клинимедконсалтинг; 2019:100. Vasyuk Y.A., Yushchuk E.N., Nesvetov V.V. Cardiooncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. Moscow: KlinmedConsulting; 2019:100 (In Russ.).
2. Zamorano J., Lancellotti P., Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
3. Todaro M., Oretto L., Qamar R., Paterick T., Carerj S., Khandheria B. Cardiology: state of the heart. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:680–687.
4. Bhave M., Akhter N., Rosen S. Cardiovascular toxicity of biologic agents for cancer therapy. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(6):482–490.
5. Bowles E., Wellman R., Feigelson H., Onitilo A., Freedman A., Delate T. et al. Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012;104(17):1293–1305. DOI: 10.1093/jnci/djs317.
6. Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1058. DOI: 10.3389/fphar.2018.01058.
7. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 2015;309(9):1453–1467. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2015.
8. Liu Y., Tan D., Shi L., Liu X., Zhang Y., Tong C. et al. Blueberry anthocyanins enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS One.* 2015;10(7):e0127813. DOI: 10.1371/journal.pone.0127813.
9. Martinello R., Becco P., Vici P., Airoidi M., Del Mastro L., Garrone O. et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in patients with nonlimiting cardiac comorbidity. *Breast J.* 2019;25(3):444–449. DOI: 10.1111/tbj.13240.
10. Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2018;36(6):e12475. DOI: 10.1111/1755-5922.12475.
11. Wang S.Y., Long J.B., Hurria A., Owusu C., Steingart R.M., Gross C.P. et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;146(2):411–419. DOI: 10.1007/s10549-014-3029-0.
12. Farmakis D., Parisis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *JACC.* 2014;63(10):945–953. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
13. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900–908. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
14. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M., Hajjar L., Wu T., Sacilotto L. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196763. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.
15. Liu Y., Liu Y., Fan Z.W., Li J., Xu G.G. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015;71(5):541–547. DOI: 10.1007/s00228-015-1831-1.
16. Han J.Y., Lee S.H., Lee G.K., Yun T., Lee Y.J., Hwang K.H. et al. Phase I/II study of gefitinib (IressaR) and vorinostat (IVORI) in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015;75(3):475–483. DOI: 10.1007/s00280-014-2664-9.
17. O'Connor O.A., Horwitz S., Masszi T., Van Hoof A., Brown P., Door-duijn J. et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(23):2492–2499. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2782.
18. Tisdale J. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott).* 2016;149(3):139–152. DOI: 10.1177/1715163516641136.
19. Porta-Sanchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K. et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724.
20. Fradley M., Viganego F., Kip K., Martin A., Patel A., Ismail-Khan R. et al. Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy-induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies. *Open Heart.* 2017;4(2):e000701. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000701.
21. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Ytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South. Med. J.* 2007;100:262–265. DOI: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe.
22. Lynch D., Washam J., Newby L. QT interval prolongation and torsades de pointes in a patient undergoing treatment with vorinostat: a case report and review of the literature. *Cardiol. J.* 2012;19(4):434–438.
23. Rowinsky E., Eisenhauer E., Chaudhry V., Arbuck S.G., Donehower R. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin. Oncol.* 1993;20(4):1–15.
24. Osman M., Elkady M. A Prospective Study to Evaluate the Effect of Paclitaxel on Cardiac Ejection Fraction. *Breast Care.* 2017;12(4):255–259. DOI: 10.1159/000471759.
25. Wheeler D., Liew T., Bailey A. Peri-operative atrioventricular block as a result of chemotherapy with epirubicin and paclitaxel. *Anaesthesia.* 2007;62(2):186–189. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2006.04946.x.
26. Katsume Y., Isawa T., Toi Y., Fukuda R., Kondo Y., Sugawara S. et al. Complete atrioventricular block associated with pembrolizumab-induced acute myocarditis: the need for close cardiac monitoring. *Intern. Med.* 2018;57(21):3157–3162. DOI: 10.2169/internalmedicine.0255-17.
27. Moses H., Matheson D.H., Cairns-Smith S., George B.P., Palisch C., Dorsey E.R. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA.* 2015;313(2):174–189. DOI: 10.1001/jama.2014.15939.
28. Ferri N., Siegl P., Corsini A., Herrmann J., Lerman A., Benghozi R. Drug attrition during pre-clinical and clinical development: understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 2013;138(3):470–484. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.005.
29. Fleissig A.J.V., Jenkins V., Catt S., Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK. *Lancet Oncol.* 2006;7:935–943. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70940-8.

Информация о вкладе авторов

Васюк Ю.А. предложил концепцию статьи и организовал сбор данных.

Шупенина Е.Ю. проанализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Новосел Е.А. и Агапов И.С. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность.

Сведения об авторах

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0003-2913-9797.

E-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Шупенина Елена Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0001-6188-4610.

E-mail: eshupenina@mail.ru.

Новосел Евгения Олеговна, ординатор кафедры клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0002-9873-8665.

E-mail: evgeniya.sechko@mail.ru.

Агапов Иван Сергеевич, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. ORCID 0000-0001-7143-2087.

E-mail: vanyok.agapov@gmail.com.

 **Шупенина Елена Юрьевна**, e-mail: eshupenina@mail.ru.

Information on author contributions

Vasyuk Y.A. proposed the concept of the article and organized data collection.

Shupenina E.Y. analyzed and interpreted the data and wrote the first version of the manuscript.

Novosel E.O. and Agapov I.S. revised the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy.

Information about the authors

Yury A. Vasyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0003-2913-9797.

E-mail: yvasyuk@yandex.ru.

Elena Y. Shupenina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Clinical Functional Diagnostics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0001-6188-4610.

E-mail: eshupenina@mail.ru.

Evgeniya O. Novosel, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0002-9873-8665.

E-mail: evgeniya.sechko@mail.ru.

Ivan S. Agapov, Medical Resident, Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0001-7143-2087.

E-mail: vanyok.agapov@gmail.com.

 **Elena Y. Shupenina**, e-mail: eshupenina@mail.ru.

Received December 10, 2019

Поступила 10.12.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-22-27>
УДК 616.12-008.331.1-06:616.8-008.6

Психосоматические аспекты гипертонической болезни

А.Г. Еремеев

Краевая клиническая больница № 2,
680030, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Павловича, 1Б

Аннотация

В обзоре рассматриваются психосоматические корреляции гипертонической болезни (ГБ). Представлена роль биологических, психологических и социальных предпосылок при манифестации заболевания. Проанализирована психодинамическая концепция становления данной нозологии. Особое внимание уделено роли аффекта тревоги и депрессии как факторов, модулирующих течение артериальной гипертензии.

Ключевые слова:	психосоматические аспекты, гипертоническая болезнь, тревога, депрессия, психосоматическое балансирование.
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:	Еремеев А.Г. Психосоматические аспекты гипертонической болезни. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):22–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-22-27 .

Psychosomatic aspects of essential hypertension

Alexander G. Eremeev

Regional Clinical Hospital No. 2,
1B, Pavlovich str., Khabarovsk, 680030, Russian Federation

Abstract

This article reviews psychosomatic correlations of essential hypertension. The role of biological, psychological, and social prerequisites for the manifestation of the disease is presented. The psychodynamic concept for the genesis of this pathology is analyzed. Special attention is given to the role of anxiety and depression as factors modulating the course of essential hypertension.

Keywords:	psychosomatic aspects, essential arterial hypertension, anxiety, depression.
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:	Eremeev A.G. Psychosomatic aspects of essential hypertension. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):22–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-22-27 .

✉ Еремеев Александр Геннадьевич, e-mail: shuryatik.com@mail.ru.

Введение

Общепризнано, что гипертоническая болезнь (ГБ) относится к типу заболеваний, манифестация которого связана с наличием бессознательного интрапсихического конфликта [1–3]. Факт душевного дисбаланса символически выражается через девиации артериального давления (АД). Вместе с тем попытки установить линейную связь между психотравмой и дебютом эссенциальной гипертонии, очевидно, обречены на неудачу. Только анализ констелляции биологических, психологических и социальных факторов позволяет недирективно осмыслить этиологию данного заболевания.

Обсуждение

По мнению А.А. Табидзе [4], предпосылки к будущему психогенному (психосоматическому) заболеванию передаются по наследству в момент зачатия и/или на этапе пренатального онтогенеза, отражая в большей степени филогенез рода. Важно, что наличие соответствующих «психологических aberrаций» у одного или обоих родителей совсем не обязательно. Порой первостепенное значение имеет символический подтекст, вкладываемый родителями в будущего ребенка: в этом смысле к «гипертогенной» группе риска относится, например, первый или единственный ребенок в семье, на которого возлагаются «большие» («особые») надежды [5]. Условия детского воспитания относятся к экзистенциальным обстоятельствам, усиливающим или ослабляющим врожденные деформации [4]. «Зрелая» жизнь современного человека проходит в условиях социальных директив, конкурентной среды, информационных перегрузок и «культы» потребительства. Прессорное влияние социально-экономических факторов является бременем для психики и способствует закреплению психогенных расстройств [6]. «Удельный вес» указанных патогенных предпосылок вариативен для каждого пациента, страдающего ГБ.

Поиск «прогипертогенных» психосоматических коррелятов, по данным клинико-статистических исследований, не позволяет однозначно экстраполировать их результаты на популяцию, а значит, затрудняет формулировку «завершенной» общепринятой концепции манифеста ГБ [7]. Однако для понимания нижеизложенного автор считает необходимым подчеркнуть, что клинические наблюдения интернистов и психиатров дают возможность ранжировать всех больных ГБ на две группы, исходя из наличия невротических акцентуаций [8–11]: полярность психотипов влияет не только на нюансы течения соматического страдания, но и на специфику лечебного подхода. К первой группе относятся пациенты, у которых дебют ГБ происходит на фоне высокой личностной тревожности («тревожная впечатлительность»); ко второй группе – пациенты с конституционально пониженным эмоциональным фоном, проявлениями алекситимии («заторможенный гнев»).

Проанализируем становление ГБ с учетом широкого спектра возможных триггеров. Ребенок, рожденный в «гипертогенной семье», находится под суггестивным

влиянием объективных обстоятельств. Поведенческий репертуар такой семьи [10]: отношения между родителями лишены нежности, преобладают контролирующие и сдерживающие виды активности по отношению к ребенку, требовательно-категоричный стиль воспитания выражается в навязывании своей воли, многочисленных «табу» и ригидных установках, проецируемых на ребенка: «будь внимателен», «соберись» и т. п. Амплификация подобного шаблона воспитания происходит в условиях, когда ребенок является «незапланированным» или «нежеланного» пола. В «гипертогенной семье» ребенок усваивает бессознательный урок по «сдерживанию и контролю эмоций».

Разумеется, особенности «микrokлимата» каждой семьи влияют на хронологию становления психосоматического заболевания [12]. Например, такие обстоятельства, как низкий социальный статус родителей, их невысокий интеллектуальный уровень, конфликтные отношения между ними, неблагоприятные условия проживания служат, вероятно, факторами риска раннего развития ГБ, поскольку нетрудно предположить, что в неблагоприятной обстановке личности родителей будут «шаржироваться», а психологическое давление на ребенка возрастать.

Взрослая жизнь человека насыщена вербальными или невербальными коммуникативными сигналами, которые, преломляясь через призму личности, приводят к разнообразным эмоциональным феноменам, являющимся финальным ощущением от контакта [13]. Если пережитая эмоция ассоциирована с душевной болью, то при последующих подобных контактах человек будет вести себя так, чтобы эту боль не испытывать, то есть он будет осознано (а потом бессознательно) избегать в контактах переживание определенных эмоций. Другими словами, эмоциональное напряжение не будет иметь выхода в желаемом поведенческом акте [4]. Однако невозможность пропустить через себя сообразно ситуации какое-то оптимальное (с точки зрения душевного здоровья) психическое ощущение влечет за собой трансформацию нереализованной эмоции в энергию, которая остается в теле. В конечном итоге, эта энергия будет реализовываться на метаболическом уровне, например выделением гормонов стресса, синтезом провоспалительных цитокинов [14].

Опираясь на представленную психодинамическую концепцию развития соматического заболевания, рассмотрим, как складывается процесс коммуникации у «гипертоника».

Важнейшим аспектом, неразрывно связанным с манифестацией психосоматического страдания, являются механизмы психологической компенсации (защиты), когда факт невозможности пережить какую-то эмоцию, символически «камуфлируется» субъектом посредством стереотипных поведенческих реакций [13, 15]. Шаблоны психологической компенсации формируются в подростковом возрасте; их цель – оградить сформированное ядро личности от воздействий извне. Например, одним из самых распространенных механизмов психологической

компенсации лиц, склонных к «гипертензивным реакциям», является проекция (подсознательное отражение собственных эмоционально неприемлемых мыслей и чувств и приписывание их другим людям) [16, 17].

В период «социализации» субъект будет неосознанно защищать выстроенную им личность посредством маневров психологической компенсации. Если защитные силы организма велики, и/или степень деформации выстроенных отношений не обременяет психику чрезмерно, то «соматизация» может наступить на поздних этапах онтогенеза. В любом случае поведенческий репертуар субъекта, склонного к психосоматическому страданию, приводит к социально деформированным, напряженным отношениям, которые будут поддерживать собственное негативное состояние, воспринимаемое как хронический стресс [4].

Возникает вопрос о механизмах избирательного поражения той или иной анатомо-физиологической системы у конкретного индивида. Артериальную гипертонию можно рассматривать как эволюционный способ адаптации – централизацию кровообращения, связанную с симпатико-адреналовым возбуждением, направленную на увеличение мозгового кровотока [18]. Пренатальные предпосылки и усвоенный инфантильный опыт «по контролю эмоций» приводят к тому, что в зрелом возрасте вырисовывается следующий характерологический портрет «гипертоника»: потребность открыто выражать свои эмоции при одновременно адаптированном поведении, латентное честолюбие, подозрительность, аффективная неустойчивость в виде легкой возбудимости [19]. Базовая проблема – бессознательная пассивность при выражении негативных эмоций – приводит к их аккумуляции в психике. Вероятно, соматическая девиация в виде повышения АД является моментом символического «переполнения» эмоций, поскольку их естественный «выплеск», по мнению страдающего, является недопустимым. Процесс коммуникации «гипертоника» складывается так, что при возникновении трудностей он выбирает иррациональные стратегии поведения (чаще – приспособление, реже – соперничество). Таким образом, артериальная гипертония – телесный способ разрешения внутриспсихического конфликта посредством противоречия: мобилизация симпатического звена нервной системы при одновременной рестрикции аффективных проявлений.

В дебюте ГБ очевидное терапевтическое воздействие на психику имеет диалектический паттерн поведения: полноценный ночной сон, активный отдых, наличие хобби, то есть все то, что энергично вытесняет существующий душевный конфликт, позволяя на более или менее длительные промежутки времени от него абстрагироваться [19]. Однако, учитывая высокую индивидуальную значимость обстоятельств, которые привели к внутренним противоречиям, человек будет ощущать повышенное беспокойство, являющееся в данном случае когнитивным маркером эмоционального конфликта. Поэтому его разрешению субъект станет уделять все больше времени при привычном поведенческом репер-

туаре: так, болезнь начинает поддерживаться по механизму положительной обратной связи, другими словами, – «закольцовываться» [4].

С практических позиций важным является распознавание в клинической картине больных ГБ дихотомии двух глобальных векторов невротической акцентуации – аффекта тревоги и депрессии [8, 9, 11]. Имея преморбидный характер, они заметно влияют на течение соматического заболевания. Согласно концепту «психосоматического балансирования» [20], высокий уровень тревожности ассоциируется с менее тягостным объективным течением соматического страдания. Наоборот, депрессивный эмоциональный фон, «дезактуализируя» тревогу и снижая аффективное напряжение, «обостряет» соматическое заболевание.

Как это выглядит в клинической практике? Течение ГБ при преобладании тревожного радикала нередко ассоциируется с «синдромом множественных жалоб» в рамках таких соматоформных проявлений [8], как полиморфные кардиалгии, дизестезии, панические атаки, головокружения, слабость и др. То есть бессознательный душевный конфликт выражается не только нарушением гомеостаза АД, но и разнообразными телесными ощущениями. Иногда складывается впечатление, что феномен артериальной гипертонии у таких субъектов есть «симптом-отдушина», появляющийся в момент чрезмерного внутриспсихического напряжения высокой личностной значимости. При формировании «гипертонической доминанты» повышение АД может случиться под воздействием самых незначительных, порой эмоционально нейтральных триггеров, таких как неожиданные известия, коллизии межличностных отношений, смена погоды, просмотр волнующего спектакля и т. п. Среди базисных черт характера «гипертоника» с повышенной тревожностью прослеживаются такие, как впечатлительность, мнительность и настороженность [9, 21, 22]. У этих больных преобладают следующие клинические особенности ГБ: кризовое течение, высокое пульсовое давление, спонтанная нормализация цифр АД с периодами нормотензии, позволяющими иметь «лекарственные каникулы»; длительное отсутствие выраженного поражения органов-мишеней [2, 8]. Последний пункт чрезвычайно важен для интернистов, поскольку именно осложнения артериальной гипертонии определяют отдаленный прогноз, складывающийся из качества жизни и ее продолжительности. Можно предположить две вероятные причины «доброкачественного» течения ГБ в подобной ситуации:

1. Гипернозогнозия (характерна в целом для тревожных субъектов), заставляющая немалое время уделять «врачебному шопингу» и активно контролировать параметры АД.
2. Невысокое общее бремя гипертонии по причине, во-первых, кризового течения заболевания, во-вторых, настороженности самих больных по отношению к субъективному благополучию, что предопределяет высокую комплаентность.

У пациентов с конституциональной гипотимией клинические проявления ГБ имеют более предсказуемый

«классический» характер [8, 11, 23]. Для них свойственно длительное «накопление» и «затормаживание» отрицательных эмоций в психике, относительная субъективная скудность ощущений соматического недуга, монотипный характер объективных клинических проявлений в виде флуктуации АД. Указание на превалирование депрессивной компоненты в психическом статусе таких больных имеет в большей степени описательное значение, поскольку сами они свое эмоциональное состояние склонны воспринимать как норму. К «ядерным» чертам характера у них относятся: алекситимический базис, замкнутость, недоверие, импульс-зависимая агрессивность [9, 19]. Гипонозогнозическое отношение к ГБ ожидаемо коррелирует со слабой мотивацией к лечению и, соответственно, с высоким общим бременем гипертонии. В клинической картине болезни довольно рано выявляются признаки поражения органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка, субклинический атеросклероз, лабораторные маркеры нефропатии, дисциркуляторная энцефалопатия [8].

Итак, для больных ГБ с высокой личностной тревожностью характерно стремительное накопление в психике отрицательных («невербализованных») эмоций и их «лавинаобразный» клинически полиморфный соматический выплеск. Напротив, низкий уровень эмоциональности при ГБ предполагает в принципе затруднение выхода наружу негативных эмоций и их «отелесивание» только через повышение АД. Очевидно, что та или иная невротическая акцентуация способна выступать в роли катализатора и модулятора психосоматического заболевания.

Опираясь на мнение авторитетных специалистов психосоматической медицины [1, 2, 4, 10], автор обзора считает необходимым еще раз подчеркнуть, что первоочередное значение при становлении ГБ имеет не тип личности и не стереотипные душевные конфликты, а вегетативные реакции конкретного субъекта с его пренатальным «багажом» и ранним детским опытом. Другими словами, одни и те же конфликты при схожих характерах и темпераментах будут транслироваться через разные органы и системы. В этом смысле гипертрогенный тип реакции (как и любой другой вариант соматизации) на повседневные стрессы является имманентным свойством [4]. При когнитивном делегировании на еще нерожденного ребенка неких «фамильных» полномочий и обязанностей (продолжатель рода, наследник/наследница) ребенок становится генетически запрограммированным на исполнение воли родителей, являясь носителем символической функции, возможно, чуждой ему. Не удивительно, что воспитательный процесс в такой семье будет проходить в контролирующе-сдерживающем стиле с целью реализации ребенком «семейного кода». Вместе с тем подобный стиль воспитания может формироваться, наоборот, вследствие неприятия конкретного ребенка без всяких иллюзий о «семейной преемственности» [12].

При становлении и эскалации ГБ невозможно игнорировать роль социально-экономических факторов. Известно, что именно в послевоенном Ленинграде

Г.Ф. Ланг окончательно сформулировал [24] свою концепцию ГБ как невроза высших центров регуляции, предполагая, что тяжелые катаклизмы способны привести к манифестации данного заболевания. Очередным серьезным испытанием для нашей страны стала смена социально-экономической парадигмы на стыке прошлого и настоящего веков, когда на место плановой экономики пришла капиталистическая: простой обыватель оказался в высоко конкурентной среде общества потребления, где фетишизируется социальный успех. Соответствие неким стандартам становится для многих людей самоцелью, заставляет их много и напряженно работать с намерением поддерживать шаблон социального благополучия [6, 25]. В этом смысле непомерно высокое бремя артериальной гипертонии (болезни современной цивилизации) следует рассматривать как один из признаков, существующих в обществе экзистенциальных противоречий.

Какое значение для клинициста имеет установление причинно-следственных отношений при манифестации ГБ? Общее правило психосоматической медицины гласит: чем ближе причина психической или психосоматической патологии к началу жизни, тем тяжелее протекает заболевание [16]. Применительно к больным ГБ это означает, что артериальная гипертония, возникающая на базе пренатальных предпосылок по типу бессознательного делегирования родительских полномочий и обязанностей, будет дебютировать в сравнительно молодом возрасте, рано осложняясь поражением органов-мишеней. Напротив, становление ГБ в зрелом возрасте по причине социальных перегрузок подразумевает относительно благоприятное течение соматического недуга, поскольку ядро личности не имеет резких врожденных деформаций, что уже само по себе подразумевает отсутствие «мощных» механизмов психологической защиты и наличие ментальных ресурсов для активной борьбы с заболеванием.

Таким образом, на основании *anamnesis vitae* врач может составить психосоматический портрет семьи больного, оценить вероятность раннего и/или «злокачественного» течения ГБ и принять индивидуальные решения о характере курации. Помимо декларируемой в клинических рекомендациях коррекции образа жизни и медикаментозной терапии, одним из вариантов лечения больных ГБ является психотерапия, в том числе психофармакотерапия [8, 19]. Ее результат зависит, главным образом, от стажа заболевания, степени «прогипертрогенной» девиации личности (интенсивности механизмов психологической компенсации), невротической акцентуации. Положительный клинический эффект психотерапии можно ожидать при мягком течении ГБ (особенно в ее дебюте) среди пациентов, у которых ведущим триггером заболевания являются социально-экономические обстоятельства при высокой личностной тревожности [10, 17].

Заключение

ГБ – широко распространенное психосоматическое заболевание, имеющее полифакторную этиологию. В ряде случаев наличие ГБ отражает «девиацию

филогенеза» конкретной семьи с ее внутренними противоречиями. Тем не менее базовой предпосылкой ГБ взрослого, скорее всего, служит пребывание его в «гипертогенной» семье, где при детском воспитании преобладают сдерживающие и ригидные установки – ребенка «учат» контролировать свои эмоции. Дополнительными, а в некоторых случаях ведущими, являются социальные причины ГБ: низкая социальная поддержка, противоречивые отношения с близкими, профессиональные перегрузки – все то, что, с одной стороны,

способствует длительному «накоплению» отрицательных эмоций в психике, с другой стороны, – реципрокно снижает появление спонтанных положительных эмоций (восторг, удивление, радость, симпатия и т. п.). У ряда больных ГБ выявляются преморбидные невротические акцентуации – тревога или депрессия; их наличие влияет на естественное течение заболевания и характер терапии. Выраженная тревожность, как и высокий уровень депрессивности, могут быть причиной недостаточной эффективности при лечении ГБ.

Литература

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина: принципы и практическое применение; пер. с англ. С. Могилевского. М.: ЭКСМО-Пресс; 2002:352.
2. Смудевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. М.: Медицинское информационное агентство; 2005:784.
3. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA*. 1959;169(12):1286–1296. DOI: 10.1001/jama.1959.03000290012005.
4. Табидзе А.А. Теория и практика генезиса психогенных заболеваний. *Психотерапия*. 2014;11:2–10.
5. Эйдемиллер Э.Г., Александрова Н.В., Юстицкий В. Семейная психотерапия: хрестоматия. СПб.: Речь; 2007:400.
6. Таратухин Е.О. Социальный невроз в практике кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9:71–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-71-74.
7. Медведев В.Э. Психические расстройства и артериальная гипертония. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007;1:33–39.
8. Сыркин А.Л., Медведев В.Э., Копылов Ф.Ю., Висуров С.А. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни. *Журнал Врач*. 2007;4:10–12. 9. Володина О.В. Психосоматические взаимосвязи тревожных невротических расстройств и гипертонической болезни (аналитический обзор). *Российский психиатрический журнал*. 2009;5:43–50.
10. Сидоров П.И., Новикова И.А. Ментальная медицина. М.: Гэотар-Медиа; 2014:728. Sidorov P.I., Novikova I.A. Mental Medicine. Moscow: Geotar-Media; 2014:728 (In Russ.).
11. Meyer C., Armenian H., Eaton W., Ford D. Incident hypertension associated with depression in Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Journal of Affective Disorders*. 2004;83(2-3):127–133. DOI: 10.1016/j.jad.2004.06.004.
12. Намаканов Б.А. Доклиническая стадия семенной артериальной гипертонии. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2006;2:23–25.
13. Петров С.В. Работа с психосоматикой в диалогово-феноменологической психотерапии. *Психотерапия*. 2016;160(4):93–96. Petrov S.V. Work with psychosomatics in dialogue and phenomenological psychotherapy. *Psychotherapy*. 2016;160(4):93–96 (In Russ.).
14. Moons W.G., Shields G.S. Anxiety, not anger, induces inflammatory activity: An avoidance/approach model of immune system activation. *Emotion*. 2015;15(4):463–476. DOI: 10.1037/emo0000055.
15. Friedman R., Schwartz J., Schnall P.L., Landsbergis P.A., Pieper C., Gerin W. et al. Psychological variables in hypertension: Relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosomatic Medicine*. 2001;63(1):19–31. DOI: 10.1097/00006842-200101000-00003.
16. Арндт П., Клинген Н. Психосоматика и психотерапия. М.: Медпресс-информ; 2014:368.
17. Белялов Ф.И. Психосоматика. М.: Гэотар-Медиа; 2018:339.
18. Хитров Н.К., Салтыков А.В. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиции общей патологии. *Клиническая медицина*. 2003;1:5–12.
19. Крылов А.А., Крылова Г.С. Психосоматические особенности у больных гипертонической болезнью. *Клиническая медицина*. 2001;6:56–57.
20. Палеев Н.Р., Краснов В.Н. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине. *Клиническая медицина*. 2009;87(12):4–7.
21. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. Личностная тревожность и сердечно-сосудистые заболевания в открытой популяции. *Научная мысль*. 2015;6:66–75.
22. Wu E.L., Chien I.C., Lin C.H. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J. Psychosom. Res.* 2014;77(6):522–527. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.006.
23. Meng L., Chen D., Yang Y., Zheng Y., Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Hypertens.* 2012;30(5):842–851. DOI: 10.1097/hjh.0b013e32835080b7.
24. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз; 1950:496.
25. Gazzola L., Muskin P.R. The impact of stress and the objectives of psychosocial interventions. In book: Schein L.A., Bernard H.S., Spitz H.I., Muskin P.R., editors. *Psychosocial treatment for medical conditions: Principles and techniques*. New York: Brunner-Routledge; 2003:373–406.
7. Medvedev V.E. Mental disorders and arterial hypertension. *Mental Disorders in General Medicine*. 2007;1:33–39 (In Russ.).
8. Syrkin A.L., Medvedev V.E., Kopylov F.Y., Visurov S.A. Impact of pathocharacterological disorders on the course of hypertension. *Journal Doctor*. 2007;4:10–12 (In Russ.).
9. Volodina O.V. Psychosocial somatic relationships of anxiety neurotic disorders and hypertension (analytical review). *Russian Psychiatric Journal*. 2009;5:43–50 (In Russ.).
10. Sidorov P.I., Novikova I.A. Mental medicine. Moscow: Geotar-Media; 2014:728 (In Russ.).
11. Meyer C., Armenian H., Eaton W., Ford D. Incident hypertension associated with depression in Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Journal of Affective Disorders*. 2004;83(2-3):127–133. DOI: 10.1016/j.jad.2004.06.004.
12. Namakanov B.A. Preclinical stage of seminal arterial hypertension. *Prevention of Diseases and Prevention of Health*. 2006;2:23–25 (In Russ.).

13. Petrov S.V. Work with psychosomatics in dialogue and phenomenological psychotherapy. *Psychotherapy*. 2016;160(4):93–96 (In Russ.).
14. Moons W.G., Shields G.S. Anxiety, not anger, induces inflammatory activity: An avoidance/approach model of immune system activation. *Emotion*. 2015;15(4):463–476. DOI: 10.1037/emo0000055.
15. Friedman R., Schwartz J., Schnall, P.L., Landsbergis P.A., Pieper C., Gerin W. et al. Psychological variables in hypertension: Relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosomatic Medicine*. 2001;63(1):19–31. DOI: 10.1097/00006842-200101000-00003.
16. Arndt P., Klingen N. Psychosomatics and psychotherapy. Moscow: Medpress-inform; 2014:368 (In Russ.).
17. Bilalov F.I. Psychosomatics. Moscow: Geotar-Media; 2018:339 (In Russ.).
18. Khitrov N.K., Saltykov A.V. Diseases of civilization and nosological principle of medicine from the position of general pathology. *Clinical Medicine*. 2003;1:5–12 (In Russ.).
19. Krylov A.A., Krylova G.S. Psychosocial features in patients with hypertension. *Clinical Medicine*. 2001;6:56–57 (In Russ.).
20. Paleev N.R., Krasnov V.N. Relationship of psychomatics and somatopsychiatry in modern medicine. *Clinical Medicine*. 2009;87(12):4–7 (In Russ.).
21. Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.H. Personal anxiety and cardiovascular diseases in the open population. *Scientific Thought*. 2015;(6):66–75 (In Russ.).
22. Wu E.L., Chien I.C., Lin C.H. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: A population-based study. *J. Psychosom. Res.* 2014;77(6):522–527. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.006.
23. Meng L., Chen D., Yang Y., Zheng Y., Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Hypertens.* 2012;30(5):842–851. DOI: 10.1097/hjh.0b013e32835080b7.
24. Lang G.F. Hypertension. Leningrad: Medgiz; 1950:496 (In Russ.).
25. Gazzola L., Muskin P.R. The impact of stress and the objectives of psychosocial interventions. In book: Schein L.A., Bernard H.S., Spitz H.I., Muskin P.R., editors. Psychosocial treatment for medical conditions: Principles and techniques. New York: Routledge; 2003: 373–406.

Сведения об авторе

Еремеев Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии, отделение неотложной кардиологии, Краевая клиническая больница № 2. ORCID 0000-0002-3483-6979. E-mail: shuryatik.com@mail.ru.

 **Еремеев Александр Геннадьевич**, e-mail: shuryatik.com@mail.ru.

Поступила 10.12.2019

Information about the author

Alexander G. Eremeev, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Intensive Care Unit, Department of Emergency Cardiology, Regional Clinical Hospital No. 2. ORCID 0000-0002-3483-6979.

E-mail: shuryatik.com@mail.ru.

 **Alexander G. Eremeev**, e-mail: shuryatik.com@mail.ru.

Received December 10, 2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37>
УДК 616.136.7-089.819-072.1-089.168:[616.12-008.331.1:616.132.2-004.6]-079.8

Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза

И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп,
А.Ю. Фальковская, В.А. Личикаки, Е.С. Ситкова, Э.К. Бухарова,
А.М. Гусакова, А.Е. Баев

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

Аннотация

Пациенты с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС), в особенности при неблагоприятном течении коронарного атеросклероза, составляют группу высочайшего риска кардиоваскулярных осложнений. Для фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) была показана независимая предикторная роль в развитии таких осложнений. При этом динамика данных маркеров и артериального давления (АД) под влиянием ренальной денервации (РДН) у этих больных ранее не рассматривалась.

Цель: изучить динамику АД и провоспалительных маркеров у пациентов с РАГ и ИБС после РДН, сравнить данные показатели в зависимости от тяжести течения коронарного атеросклероза.

Материал и методы. Проведен анализ историй болезни 35 пациентов с РАГ и ИБС, прошедших полное клинико-инструментальное и лабораторное обследование до и через один год после РДН.

Результаты. Наблюдалось снижение среднесуточного АД в среднем на 15 (0–21)/7 (–3–14) мм рт. ст., $p < 0,05$, ФНО- α с 7,8 (6,3; 9,6) до 7,3 (6,8; 8,6) пг/мл ($p = 0,044$) и тренд к снижению вч-СРБ с 2,4 (1,4; 6,0) до 1,8 (1,3; 3,6) мг/л ($p = 0,186$). В группе пациентов с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза исходно ($p = 0,040$) и через год ($p = 0,038$) отмечались более высокие уровни ФНО- α , а значимой динамики АД не наблюдалось. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза антигипертензивное действие РДН менее выражено.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, коронарный атеросклероз, высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010).
Для цитирования:	Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Бухарова Э.К., Гусакова А.М., Баев А.Е. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):28–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37 .

✉ Зюбанова Ирина Владимировна, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis

Irina V. Zyubanova, Victor F. Mordovin, Stanislav E. Pekarskiy,
Tatiana M. Ripp, Alla Yu. Falkovskaya, Valeria A. Lichikaki, Ekaterina S. Sitkova,
Elmira K. Bukharova, Anna M. Gusakova, Andrey E. Baev

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

Abstract

Introduction. Patients with resistant hypertension (RH) associated with coronary heart disease (CHD) and, in particular, with an unfavorable course of coronary atherosclerosis have the highest risk of cardiovascular complications. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were shown to play a role of independent predictors for the development of such complications. However, the changes in these markers and blood pressure (BP) due to renal denervation (RDN) have not been a subject of investigation in this patient group yet.

Objectives. To study changes in BP and proinflammatory markers in patients with RH and CHD after RDN and to compare the indicators depending on the severity of coronary atherosclerosis.

Material and Methods. The study analyzed case histories of 35 patients with RH and CHD who underwent a full clinical, instrumental, and laboratory examination before and one year after RDN.

Results. We observed a reduction of average 24-hour blood pressure by 15 (0–21) / 7(–3–14) mmHg ($p < 0.05$), a decrease in TNF- α from 7.8 (6.3; 9.6) to 7.3 (6.8; 8.6) pg/mL ($p = 0.044$), and a downward trend of hs-CRP values from 2.4 (1.4; 6.0) to 1.8 (1.3; 3.6) mg/L ($p = 0.186$). Group of patients with unfavorable course of coronary atherosclerosis had higher levels of TNF- α initially ($p = 0.040$) and a year after RDN ($p = 0.038$), but no significant changes in BP were observed.

Conclusions. Obtained data suggested that the antihypertensive effect of RDN was less pronounced in patients with an unfavorable course of coronary atherosclerosis.

Keywords:	resistant hypertension, renal denervation, coronary atherosclerosis, high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 60 from 02.03.2010).
For citation:	Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Bukharova E.K., Gusakova A.M., Baev A.E. Blood pressure and proinflammatory marker dynamics after renal denervation in patients with resistant hypertension and various severity of coronary atherosclerosis. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):28–37. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-28-37 .

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска атеросклероза. На сегодняшний день имеются данные о том, что помимо гемодинамических эффектов [1] существенное значение имеет свойственное АГ иммуновоспалительное повреждение стенок сосудов [2]. Симпатическая гиперактивация, являясь основной причиной резистентности, рассматривается как один из патогенетических факторов прогрессирования атеросклероза посредством запуска каскада воспа-

лительных реакций. Последний сопряжен с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, а также острофазовых белков [3].

Ранее результаты собственных исследований уже продемонстрировали выраженное (на 10 мм рт. ст. и более) снижение среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД) у 68,5% больных с гипертонической болезнью (ГБ) II и III стадии через 12 мес. после вмешательства [4]. Рассмотрены антигипертензивные, а также дополнительные положитель-

ные эффекты ренальной денервации (РДН) в группах пациентов с гипертрофией левого желудочка [5], сахарным диабетом (СД) 2-го типа [6], хронической болезнью почек [7], фибрилляцией предсердий [8] и хронической сердечной недостаточностью [9]. В ряде исследований описана положительная динамика цитокинового профиля больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) после РДН [10].

Можно предполагать, что у пациентов с РАГ, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС), на фоне более активно протекающих процессов субклинического воспаления эффекты РДН могут существенно отличаться. С одной стороны, воздействие на локальные компоненты симпатоадреналовой системы может способствовать уменьшению интенсивности иммунновоспалительных изменений, с другой стороны, высокая активность асептического воспаления у пациентов с неблагоприятно протекающим коронарным атеросклерозом может препятствовать реализации антигипертензивного действия РДН.

Поскольку формирование коронарного атеросклероза на фоне РАГ является одним из наиболее частых и тяжелых ассоциированных состояний, исследование данной группы больных может иметь существенное клиническое значение. Однако до настоящего времени эффекты вмешательства в данной группе пациентов прицельно не рассматривались. Особый интерес в данном аспекте вызывает динамика АД, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), играющих независимую роль в стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с подтвержденным атеросклерозом [11].

Цель: изучить динамику АД и провоспалительных маркеров у пациентов с РАГ и ИБС после РДН, сравнить данные показатели в зависимости от тяжести течения коронарного атеросклероза.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни пациентов отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, наблюдавшихся в рамках научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений». Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В исследование включены 35 пациентов: 22 женщины и 13 мужчин (средний возраст $60,7 \pm 7,8$ лет) с ГБ III стадии, резистентной к лечению АГ, ассоциированной с ИБС. Наличие ИБС подтверждалось документированной ишемией миокарда с учетом клинической (стенокардия либо ее эквиваленты) и ангиографической (наличие коронарного атеросклероза более 30%) картины либо наличием перенесенных инфаркта миокарда (ИМ) и/или реваскуляризации в анамнезе.

У всех больных имелся подтвержденный диагноз резистентной к медикаментозному лечению АГ, под которой понимали сохранение уровней АД более 140/90 мм рт. ст. по результатам суточного мониторирования на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов различных классов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах. После предварительного клинико-инструментального обследования им была выполнена РДН. Исходный уровень САД, диастолического (ДАД) и пульсового АД (ПАД) составлял 154 ± 12 ; 82 ± 13 и 73 ± 13 мм рт. ст. соответственно.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов, среднее их количество составило $4,4 \pm 0,9$, статины, ацетилсалициловую кислоту в низких дозах. Количество препаратов, их дозы, а также качественный состав антигипертензивной терапии в динамике наблюдения значимо не менялись. Некоторые параметры клинической характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатели Parameters	n (%)
Мужчины Male	13 (37)
Ожирение Obesity	27 (77)
Курение Smoking	5 (20)
Сахарный диабет Diabetes	24 (69)
ОНМК в анамнезе History of stroke	2 (6)
Постинфарктный кардиосклероз Postinfarction cardiosclerosis	4 (11)
Стентирование в анамнезе History of stenting	4 (11)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе History of coronary artery bypass grafting	1 (3)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	<i>n</i> (%)
Поражение одной коронарной артерии One-vessel coronary artery disease	14 (40)
Поражение двух коронарных артерий Two-vessel coronary artery disease	9 (26)
Поражение трех и более коронарных артерий Three (or more)-vessel coronary artery disease	12 (34)
Прием ингибиторов АПФ ACE inhibitors	20 (57)
Прием блокаторов рецепторов АТ II AT II receptor blockers	15 (43)
Прием антагонистов кальция Calcium antagonists	29 (83)
Прием антагонистов альдостерона Aldosterone antagonists	10 (29)
Прием антигипертензивных препаратов центрального действия Centrally acting antihypertensives	11 (31)
Прием альфа-блокаторов Alpha blockers	4 (11)
Прием бета-блокаторов Beta blockers	28 (80)
Прием статинов Statins	35 (100)
Прием ацетилсалициловой кислоты Acetylsalicylic acid	35 (100)

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ II – ангиотензин II.

Note: ACE – angiotensin-converting enzyme; AT II – angiotensin II.

На момент включения в исследование пяти больным уже была ранее выполнена реваскуляризация. Показания определялись в соответствии с существующими стандартами; анатомическая распространенность коронарного атеросклероза оценивалась выполнением коронарографии либо мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий, функциональная значимость стенозов определялась с использованием нагрузочных тестов (велоэргометрия, нагрузочная сцинтиграфия миокарда, стресс-эхокардиография). При оценке количества пораженных коронарных артерий учитывались стенозы просвета сосуда 30% и более.

Клиническое и лабораторное обследование выполнялось исходно и через один год после РДН. После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70°C до проведения окончательного анализа. Уровень вч-СРБ определялся наборами Biomerica (Германия), ФНО- α – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Перед забором крови для дальнейшего исследования у пациентов исключались островоспалительные процессы путем оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и СРБ в островоспалительном диапазоне. Также исключался прием препаратов, потенциально влияющих на интенсивность воспаления.

РДН выполнялась в условиях рентгеноперационной – НИИ кардиологии Томского НИМЦ с использованием эндокардиального катетера ($n = 16$) либо системы SYMPPLICITY ($n = 19$). Суточное мониторирование АД осуществлялось с применением системы полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Количественное определение биохимических показателей выполнялось с помощью метода иммуноферментного анализа до и через один год после РДН.

Пациенты в течение пяти лет наблюдались в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, отслеживались случаи реваскуляризации и развития ИМ. Для сравнения эффектов РДН в отношении снижения АД и динамики провоспалительных цитокинов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением коронарного атеросклероза параллельно выполнялось сравнение двух групп:

1) Пациенты с неблагоприятным течением атеросклероза коронарных артерий, которым потребовалось выполнение реваскуляризации, в том числе и до РДН, а также больные, перенесшие ИМ, каждому из которых было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

2) Пациенты с благоприятным течением коронарного атеросклероза, которым не требовалось инвазивное лечение.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а сравнение данных в таких выборках проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха [$Me (LQ; UQ)$]. Для определения значимости межгрупповых различий использовался тест Манна – Уитни, для оценки динамики показателей – тест Уилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни САД, ДАД и ПАД через год составили 144 ± 15 ; 77 ± 11 и 67 ± 14 мм рт. ст., снизившись, таким образом, на 15 (0–21; $p = 0,01$), 7 (–3–14; $p = 0,02$) и 5 (–4–11; $p = 0,11$) мм рт. ст. соответственно.

Уровень ФНО- α значимо снижался с 7,8 (6,3; 9,6) до 7,3 (6,8; 8,6) пг/мл ($p = 0,044$), а вч-СРБ демонстрировал

тренд к снижению с 2,4 (1,4; 6,0) до 1,8 (1,3; 3,6) мг/л ($p = 0,186$) через год после РДН.

В течение пятилетнего наблюдения после РДН семи больным выполнено стентирование, в том числе троим пациентам по экстренным показаниям ввиду ИМ; троим пациентам КШ. Для оценки антигипертензивного и противовоспалительного эффектов РДН у пациентов с различной тяжестью течения коронарного атеросклероза проведено сравнение двух ретроспективно выделенных групп пациентов. В группу 1 вошли больные с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза, которым потребовалось выполнение реваскуляризации, в том числе до РДН ($n = 15$); группу 2 составили больные с благоприятным течением заболевания, находящиеся на консервативной терапии ($n = 20$). При сравнении групп у пациентов с неблагоприятным течением атеросклеротического процесса наблюдались более высокие уровни исходного ДАД и ПАД; а через год после РДН в этой группе сохранялся более высокий уровень ПАД (табл. 2). При этом группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, проценту больных, страдавших СД 2-го типа, индексу массы тела, уровню исходного среднесуточного САД.

В группе пациентов, получавших консервативное лечение ИБС, отмечалось значимое снижение среднесуточных САД и ДАД, тогда как в группе реваскуляризации значимой динамики АД через год не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 2. Динамика артериального давления после ренальной денервации в группах больных с потребностью в реваскуляризации (группа 1) и без нее (группа 2), $M \pm SD$, $Me (LQ; UQ)$

Table 2. Changes in blood pressure after renal denervation in groups of patients requiring revascularization (group 1) and without it (group 2). $M \pm SD$, $Me (LQ; UQ)$

Сроки Dates	Показатели Parameters	Группа 1 ($n = 15$) Group 1 ($n = 15$)	Группа 2 ($n = 20$) Group 2 ($n = 20$)	p^*
Исходно Baseline	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	$153,4 \pm 9,7$	$155,1 \pm 13,5$	0,68
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	$74,5 \pm 9,2$	$86,1 \pm 14,3$	0,01
	ПАД, мм рт. ст. PBP, mmHg	$78,9 \pm 12,8$	$69,0 \pm 12,1$	0,03
1 год 1 year	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	$149,8 \pm 15,5$; $p = 0,63$	$141,8 \pm 13,94$; $p = 0,02$	0,17
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	$75,6 \pm 10,7$; $p = 0,96$	$78,8 \pm 11,4$; $p < 0,01$	0,46
	ПАД, мм рт. ст. PBP, mmHg	$76,2 \pm 15,5$; $p = 0,50$	$63,0 \pm 11,9$; $p = 0,23$	0,04
Δ	САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	9 (–7; 18,5)	15 (3; 23)	
	ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	1,5 (–7,5; 9,0)	7 (4; 16)	
	ПАД, мм рт. ст. PBP, mmHg	4 (–6,5; 10,5)	3 (–4; 11)	

Примечание: Δ – дельта, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, p – уровень статистической значимости для сравнения показателя через 12 мес. с исходным уровнем, p^* – уровень статистической значимости для межгруппового сравнения.

Note: Δ – delta, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, PBP – pulse blood pressure, p – significance value of differences between the parameters obtained 12 months after RDN and baseline values, p^* – significance value of intergroup differences.

Значения уровня ФНО- α как исходно ($p = 0,040$), так и через год после РДН ($p = 0,038$) были выше в группе 1, тогда как уровни вч-СРБ у больных не отличались. Через год наблюдения отмечалась однонаправленная дина-

мика показателей, тенденция к уменьшению вч-СРБ и ФНО- α в обеих группах без статистически значимых изменений преимущественно по причине малочисленности групп (табл. 3).

Таблица 3. Динамика высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа после ренальной денервации в группах пациентов с различной тяжестью течения коронарного атеросклероза, *Me (LQ; UQ)*, $p > 0,05$

Table 3. Changes in hs-CRP and TNF- α after renal denervation in patients with different severity of coronary atherosclerosis, *Me (LQ; UQ)*, $p > 0.05$

Показатели Parameters	Группа 1 (n = 15) Group 1 (n = 15)		Группа 2 (n = 20) Group 2 (n = 20)	
	Исходно Baseline	1 год 1 year	Исходно Baseline	1 год 1 year
вч-СРБ, мг/л hs-CRP, mg/L	2,4 (1,1; 5,3)	1,7 (1,3; 3,1)	2,5 (1,5; 10,2)	2,2 (1,5; 5,2)
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	9,3 (7,7; 9,7)	8,2 (7,3; 9,5)	6,6 (1,5; 8,4)	7,0 (1,0; 7,5)

Примечание: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

Note: hs-CRP – high sensitivity C-reactive protein, TNF- α – tumor necrosis factor alpha.

Обсуждение

АГ удваивает риски развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ввиду как стойкого повышения АД, так и развития и прогрессирования атеросклероза [12]. В наиболее тяжелом положении в этом отношении находятся пациенты с РАГ, у которых помимо отсутствия контроля АД наблюдается снижение коронарного резерва, по сравнению с лицами с контролируемым течением заболевания [13].

Помимо гемодинамики в процесс вовлекается ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), со своей стороны способствуя прогрессированию патологического процесса. Показана взаимосвязь системной активации РААС с распространенностью атеросклероза у лиц, страдающих СД 2-го типа, имеющих повышенные уровни ангиотензиногена, продуцируемого жировой тканью [14]. Имеются результаты исследования по выявлению аллелей ангиотензиногена, ассоциированных с более высокими уровнями вч-СРБ и более тяжелым коронарным атеросклерозом [15]. Одним из механизмов также можно считать провоспалительное действие ангиотензина II, который, взаимодействуя с рецепторами гладких миоцитов, способствует их гипертрофии, активируя при этом липоксигеназу, что повышает уровень воспаления и способствует окислению холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [16].

Воспалительный компонент, как известно, вносит существенный вклад в патогенез как АГ, так и атеросклероза. В крови увеличиваются концентрации провоспалительных цитокинов, развивается эндотелиальная дисфункция. Так, показано, что у пациентов с АГ отмечаются более высокие уровни ФНО- α по сравнению с лицами без гипертензии [17]. Данный маркер участвует в активации проатерогенных путей метаболизма липидов, сопровождающихся снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением ЛПНП,

а также повышением экспрессии генов, отвечающих за увеличение продукции потенциально вредных метаболитов прехолестерина и подавление их выведения с помощью желчных кислот [18].

Вч-СРБ наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления и тканевого повреждения, включенный в критерии стратификации риска развития ССО при АГ. Отмечается тесная взаимосвязь повышенных уровней вч-СРБ с тяжестью поражения коронарного русла [19], а также с функцией сердца у больных ИБС. Предпринимаются попытки прогнозирования исходов ЧКВ в зависимости от уровня данного маркера [20].

Изменение цитокинового профиля – одно из следствий гиперсимпатикотонии [3], известным методом воздействия на которую является РДН. Ранее описано снижение концентраций ФНО- α и вч-СРБ после вмешательства как в доклинических испытаниях, так и у пациентов с РАГ [21–23]. Полученные в настоящем исследовании снижение уровня ФНО- α и отчетливый тренд к снижению вч-СРБ согласуются с данными литературы. Однако следует отметить, что тяжелейшая в отношении кардиоваскулярного риска группа больных РАГ, ассоциированной с ИБС, рассматривается нами впервые.

A.L.V. Varcelos и соавт. выявили ассоциацию повышенных концентраций интерлейкина-10 с более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий в группе пациентов с метаболическим синдромом, тогда как в отношении ФНО- α такой закономерности авторами не отмечалось [24]. В нашем исследовании были продемонстрированы более высокие уровни ФНО- α у больных с РАГ и неблагоприятным течением коронарного атеросклероза, а также тренд к снижению данного маркера после вмешательства.

Немалый интерес представляет антигипертензивный эффект РДН в группах пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом и различной тяжестью его

течения. В общей группе больных с РАГ и ИБС наблюдалось значимое снижение САД и ДАД через год после вмешательства. Вместе с тем приходится констатировать отсутствие значимого снижения уровня ПАД у обследуемых пациентов. Учитывая, что ПАД в некоторой степени отражает эластические свойства артериального русла, возрастающая при повышении сосудистой жесткости, отсутствие его снижения в нашем случае может быть объяснено необратимостью имеющихся изменений стенок артерий на фоне выраженного атеросклеротического процесса.

При отдельном рассмотрении динамики АД в группе больных, перенесших реваскуляризацию, выявлено отсутствие значимого снижения САД и ДАД, из чего следует, что применение метода инвазивного лечения РАГ в данной группе менее эффективно. Кроме того, полученные данные позволяют рассматривать исходный уровень ФНО- α , который в данной группе оказался выше, как возможный биохимический маркер, обладающий предикторной значимостью в отношении прогнозирования антигипертензивной эффективности РДН.

Таким образом, впервые показано, что проведение РДН у больных РАГ и ИБС приводит не только к значимому снижению уровня АД, но и сопровождается снижением маркеров иммунновоспалительных изменений, которым придается большое значение в качестве патогенетических факторов формирования атеросклероза, а также в прогнозировании неблагоприятных исходов. Данные эффекты не могут быть объяснены другими причинами, нежели воздействием РДН, учитывая отсутствие значимых изменений в медикаментозной терапии в течение обсуждаемого периода, наличие конкретных патогене-

тических механизмов их реализации, а также отсутствие конфликта с ранее полученными и опубликованными результатами на других группах пациентов [10, 23].

Однако следует отметить, что в группе с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза антигипертензивное действие РДН оказалось менее выраженным. Также у этих больных отмечались более высокие уровни ФНО- α , что при более детальном изучении может явиться дополнительным критерием отбора пациентов для более эффективного применения инвазивного лечения РАГ.

Ограничения исследования: ретроспективный характер, небольшой объем выборки, контроль приверженности к медикаментозному лечению путем опроса больного, техническая невозможность оценки тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятное течение коронарного атеросклероза у пациентов с РАГ снижает эффективность антигипертензивного действия РДН.

Учитывая тот факт, что данное исследование имеет ограничения, представляя собой субанализ более крупного проспективного исследования по оценке эффективности РДН у пациентов с РАГ, полученные данные открывают перспективы для дальнейшего изучения влияния симпатической денервации почек на течение не только РАГ, но и ИБС посредством модуляции воспалительной активности, а также демонстрируют новые потенциальные критерии отбора пациентов для эффективного проведения вмешательства.

Литература

1. MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–774.
2. Virdis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas*. 2014;78(3):179–183. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012.
3. Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н., Карпунина Н.С., Щербанев В.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;116(1):50–52.
4. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(3):41–44. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-41-44.
5. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Семке Г.В. и др. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертонии, поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертония*. 2014;20(6):559–567. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
6. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертония*. 2014;20(2):107–112. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112.
7. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019;21:ehz118. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
8. Atti V., Turagam M.K., Garg J., Lakkireddy D. Renal sympathetic denervation improves clinical outcomes in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation and history of hypertension: A meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(5):702–708. DOI: 10.1111/jce.13868.
9. Gao J.Q., Yang W., Liu Z. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: a randomized controlled trial. *Cardiol. J.* 2018;3. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0028.
10. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H., Mahfoud F., Ewen S., Gaede L. et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(2):175–184. DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4.
11. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Sokołowski A., Tracz W., Podolec P. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):185–190. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017.
12. Kotchen T.A. Hypertensive vascular diseases. In: Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2015:1611–1626.
13. Völz S., Svedlund S., Andersson B., Li-Ming G., Rundqvist B. Coronary flow reserve in patients with resistant hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2017;106(2):151–157. DOI: 10.1007/s00392-016-1043-4.
14. Gonçalves I., Edsfeldt A., Colhoun H.M., Shore A.C., Palombo C., Natali A. et al. SUMMIT consortium. Association between renin and atherosclerotic burden in subjects with and without type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;171. DOI: 10.1186/s12872-016-0346-8.
15. Zhu M., Lin J., Wang C., Yang M., Lv H., Yang M. et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019;33(5):e22881. DOI: 10.1002/jcla.22881.

16. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126.
17. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren. Fail.* 2010;32(4):475–479. DOI: 10.3109/08860221003664280.
18. Fon Tacer K., Kuzman D., Seliskar M., Pompon D., Rozman D. TNF-alpha interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes. *Physiol. Genomics.* 2007;31(2):216–227. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00264.2006.
19. Tajfard M., Tavakoly Sany S.B., Avan A., Latiff L.A., Rahimi H.R., Moohebati M. et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. *J. Cell Physiol.* 2019;234(7):10289–10299. DOI: 10.1002/jcp.27945.
20. Tan Z., Li L., Ma Y., Geng X. Clinical significance of cys-C and hs-CRP in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019;34(1):17–21. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0171.
21. Yao W., Wang N., Qian J., Bai L., Zheng X., Hou G. et al. Renal sympathetic denervation improves myocardial apoptosis in rats with isoproterenol-induced heart failure by downregulation of tumor necrosis factor- α and nuclear factor- κ B. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(5):4104–4110. DOI: 10.3892/etm.2017.5066.
22. Liu Q., Zhang Q., Wang K., Wang S., Lu D., Li Z. et al. Renal denervation findings on cardiac and renal fibrosis in rats with isoproterenol induced cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 2015;5:18582. DOI: 10.1038/srep18582.
23. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. и др. Динамика состояния углеводного обмена после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015;14(5):82–90. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-82-90.
24. Barcelos A.L.V., de Oliveira E.A., Haute G.V., Costa B.P., Pedrazza L., Donadio M.V.F. et al. Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2019;495:394–398. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.006.
12. Kotchen T.A. Hypertensive vascular diseases. In: Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J., editors. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw-Hill; 2015:1611–1626.
13. Völz S., Svedlund S., Andersson B., Li-Ming G., Rundqvist B. Coronary flow reserve in patients with resistant hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2017;106(2):151–157. DOI: 10.1007/s00392-016-1043-4.
14. Gonçalves I., Edsfieldt A., Colhoun H.M., Shore A.C., Palombo C., Natali A. et al. SUMMIT consortium. Association between renin and atherosclerotic burden in subjects with and without type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;171. DOI: 10.1186/s12872-016-0346-8.
15. Zhu M., Lin J., Wang C., Yang M., Lv H., Yang M. et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019;33(5):e22881. DOI: 10.1002/jcla.22881.
16. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126.
17. Yu X., Yang Z., Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren. Fail.* 2010;32(4):475–479. DOI: 10.3109/08860221003664280.
18. Fon Tacer K., Kuzman D., Seliskar M., Pompon D., Rozman D. TNF-alpha interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes. *Physiol. Genomics.* 2007;31(2):216–227. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00264.2006.
19. Tajfard M., Tavakoly Sany S.B., Avan A., Latiff L.A., Rahimi H.R., Moohebati M. et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. *J. Cell Physiol.* 2019;234(7):10289–10299. DOI: 10.1002/jcp.27945.
20. Tan Z., Li L., Ma Y., Geng X. Clinical significance of cys-C and hs-CRP in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019;34(1):17–21. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0171.
21. Yao W., Wang N., Qian J., Bai L., Zheng X., Hou G. et al. Renal sympathetic denervation improves myocardial apoptosis in rats with isoproterenol-induced heart failure by downregulation of tumor necrosis factor- α and nuclear factor- κ B. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(5):4104–4110. DOI: 10.3892/etm.2017.5066.
22. Liu Q., Zhang Q., Wang K., Wang S., Lu D., Li Z. et al. Renal denervation findings on cardiac and renal fibrosis in rats with isoproterenol induced cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 2015;5:18582. DOI: 10.1038/srep18582.
23. Falkovskaya A.Y., Mordovin V.F., Pekarsky S.Y., Bayev A.Y., Semke G.V., Ripp T.M. et al. Dynamics of glycemic control after renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015;14(5):82–90 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-82-90.
24. Barcelos A.L.V., de Oliveira E.A., Haute G.V., Costa B.P., Pedrazza L., Donadio M.V.F. et al. Association of IL-10 to coronary disease severity in patients with metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2019;495:394–398. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.006.
1. MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335(8692):765–774.
2. Viridis A., Dell'Agnello U., Taddei S. Impact of inflammation on vascular disease in hypertension. *Maturitas.* 2014;78(3):179–183. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012.
3. Vasilek L.M., Grigoriadi N.E., Gordijchuk R.N., Karpunina N.S., Shcherbenev V.M. The prognostic significance of systemic inflammation factors in patients with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2013;116(1):50–52 (In Russ.).
4. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaja A.Y., Pekarsky S.E. Changes in ambulatory blood pressure monitoring data after renal denervation: 12-month follow-up. *The Siberian Medical Journal.* 2015;30(3):41–44 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-41-44.
5. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ryabova T.P., Zlobina M.Z., Semke G.V. et al. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. *Arterial Hypertension.* 2014;20(6):559–567 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567.
6. Falkovskaya A.Y., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Semke G.V., Ripp T.M. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial Hypertension.* 2014;20(2):107–112 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112.
7. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal.* 2019;21:ehz118. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
8. Atti V., Turagam M.K., Garg J., Lakkireddy D. Renal sympathetic denervation improves clinical outcomes in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation and history of hypertension: A meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(5):702–708. DOI: 10.1111/jce.13868.
9. Gao J.Q., Yang W., Liu Z. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: a randomized controlled trial. *Cardiol. J.* 2018;3. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0028.
10. Dörr O., Liebetrau C., Möllmann H., Mahfoud F., Ewen S., Gaede L. et al. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(2):175–184. DOI: 10.1007/s00392-014-0773-4.
11. Kablak-Ziemicka A., Przewlocki T., Sokołowski A., Tracz W., Podolec P. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- α are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis.* 2011;214(1):185–190. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017.



Информация о вкладе авторов

Зюбанова И.В. – ведение пациентов, получение и интерпретация данных, составление базы данных, статистическая обработка, формулировка цели и выводов исследования, написание текста статьи.

Мордовин В.Ф. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Пекарский С.Е. – координация выполнения исследования, контроль отбора пациентов и выполнения процедуры ренальной денервации.

Рипп Т.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Фальковская А.Ю. – координация проведения биохимических исследований, корректировка содержания.

Личикаки В.А. – ведение пациентов, получение и обработка данных, участие в составлении базы данных.

Ситкова Е.С. – ведение пациентов, получение и обработка данных, участие в составлении базы данных.

Бухарова Э.К. – работа с образцами крови, участие в составлении базы данных.

Гусакова А.М. – выполнение иммуноферментного анализа.

Баев А.Е. – выполнение процедуры ренальной денервации.

Сведения об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.
E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.
E-mail: manankovalera@mail.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский ме-

Information on author contributions

Zyubanova I.V. – management of patients, data collection and interpretation, database maintenance, statistical processing of data, formulation of study purpose and conclusions, and writing the text of the article.

Mordovin V.F. – development of study concept and design and final approval of the manuscript for publication.

Pekarsky S.E. – study coordination and control over patient selection and renal denervation procedure.

Ripp T.M. – revision of essential intellectual content.

Falkovskaya A.Yu. – coordination of biochemistry studies and revision of the content of the manuscript.

Lichikaki V.A. – management of patients, receiving and processing of data, and contribution to database maintenance.

Sitkova E.S. – management of patients, data generation and processing, and contribution to database maintenance.

Bukharova E.K. – blood sample processing and contribution to database maintenance.

Gusakova A.M. – enzyme-linked immunosorbent assay.

Bayev A.E. – performing renal denervation procedure.

Information about the authors

Irina V. Zyubanova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.
E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.
E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru.

Alla Yu. Falkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4066-869X.
E-mail: manankovalera@mail.ru.

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.
E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Elmira K. Bukharova, Resident Physician, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8798-1531.
E-mail: elmira@cardio-tomsk.ru.

дицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: chekruzhova@mail.ru.

Бухарова Эльмира Касымовна, клинический ординатор, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8798-1531.

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

Гусакова Анна Михайловна, канд. фармацевт. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

 **Зюбанова Ирина Владимировна**, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

 **Irina V. Zyubanova**, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Received August 12, 2019

Поступила 12.08.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-38-44>
УДК 616.12-008.331.1+616.23/.24-002.2]-073.7-047.36

Особенности показателей суточного мониторинга электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких

М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского,
295007, Республика Крым, Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4

Аннотация

Введение. В терапевтической практике наблюдается высокая частота встречаемости сочетания у одного пациента артериальной гипертонии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Цель исследования: изучить особенности показателей суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Материал и методы. Обследованы 130 пациентов с АГ. Основную группу ($n = 90$) составили коморбидные пациенты с АГ на фоне ХОБЛ, средний возраст $61,3 \pm 1,0$ года, группу сравнения ($n = 40$) – больные АГ без ХОБЛ, средний возраст $59,1 \pm 1,5$ года. Всем проведено суточное мониторирование ЭКГ с исследованием ВСР.

Результаты. Анализ частоты встречаемости различных нарушений ритма и проводимости сердца позволил выявить у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ следующие аритмии: парные суправентрикулярные экстрасистолы, пробежки суправентрикулярной тахикардии, пароксизмы фибрилляции предсердий, желудочковые экстрасистолы Lown I, спаренные желудочковые экстрасистолы. Среди нарушений проводимости у больных ХОБЛ чаще отмечалась блокада правой ножки пучка Гиса. При изучении ВСР у коморбидных пациентов обнаружены сниженные основные среднесуточные показатели временного анализа ВСР, отвечающие за общий тонус вегетативной нервной системы (ВНС): SDNN, SDNNi и SDANN, и показатели, отражающие влияние парасимпатической регуляции на деятельность сердца: RMSSD, pNN50 и HRVTI.

Заключение. Таким образом, пациенты с АГ на фоне ХОБЛ более склонны к возникновению потенциально опасных аритмий. При этом ВСР у таких больных характеризуется снижением тонуса парасимпатического отдела ВНС и преобладанием симпатических влияний на сердечную деятельность.

Ключевые слова:	артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование, электрокардиография, вариабельность сердечного ритма.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 9 от 11.09.2018).
Для цитирования:	Бубнова М.А., Крючкова О.Н. Особенности показателей суточного мониторинга электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):38–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-38-44 .

Бубнова Марина Андреевна, e-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Peculiarities of data of 24-hour ECG monitoring and heart rate variability in patients with hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease

Marina A. Bubnova, Olga N. Kryuchkova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University,
4, pr. Vernadskogo, Simferopol, 295007, Republic of Crimea

Abstract

We found a high frequency of co-occurrence of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the therapeutic practice of 130 patients.

Objective. To investigate daily ECG monitoring results and heart rate variability (HRV) in patients with a combination of hypertension and COPD.

Material and Methods. A total of 130 patients with arterial hypertension were examined. The main group ($n = 90$) consisted of comorbid patients with arterial hypertension suffering of COPD, mean age of 61.3 ± 1.0 years. The comparison group ($n = 40$) comprised hypertensive patients without COPD, with a mean age of 59.1 ± 1.5 years. All patients received 24-hour ECG monitoring with HRV assessment.

Results. Analysis of heart rhythm abnormalities and cardiac conduction disorders allowed to detect the following arrhythmias in patients with hypertension in the presence of COPD: paired supraventricular extrasystoles, runs of supraventricular tachycardia, paroxysmal atrial fibrillation, Lown grade I ventricular extrasystoles, and paired ventricular extrasystoles. The right bundle-branch block was the most frequent conduction disorder observed in patients with COPD. Temporal analysis of HRV showed that the basic daily-average parameters responsible for the overall tone of the autonomic nervous system (SDNN, SDNNi, and SDANN) and the indicators reflecting the effects of parasympathetic regulation on the heart activity (RMSSD, pNN50, and HRVTI) were attenuated in comorbid patients.

Conclusion. This study showed that patients with arterial hypertension associated with COPD were more prone to the occurrence of potentially dangerous arrhythmias. Heart rate variability in such patients was characterized by a decrease in the tone of the parasympathetic division of the autonomic nervous system and the predominance of sympathetic effects on cardiac activity.

Keywords:	arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, daily monitoring, electrocardiography, heart rate variability.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (protocol No. 9 from 11.09.2018).
For citation:	Bubnova M.A., Kryuchkova O.N. Peculiarities of data of 24-hour ECG monitoring and heart rate variability in patients with hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):38–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-38-44

Введение

За последние годы структура заболеваемости во всем мире подверглась кардинальным изменениям. На первый план выходят хронические неинфекционные заболевания, а учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни, важное место занимает проблема полиморбидности [1]. В терапевтической практике наблюдается высокая частота встречаемости сочетания у одного пациента артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Установлено, что при наличии сопутствующих заболеваний АГ характеризуется ранним поражением органов-мишеней и неблагоприятным клиническим прогнозом.

Также доказано, что у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ наблюдается дисбаланс в вегетативной нервной системе (ВНС), чрезмерная активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительный стресс и другие патологические процессы, которые объясняют более тяжелое течение заболеваний [2].

В реальной клинической практике наиболее доступными показателями, отражающими влияние ВНС на деятельность сердца, являются частота сердечных сокращений (ЧСС) и циркадный индекс (ЦИ). ЧСС уделено особое внимание в современных рекомендациях 2018 г. (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial

hypertension), где данный показатель впервые вынесен как независимый фактор сердечно-сосудистого риска [3]. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией в большинстве случаев наблюдается снижение ЦИ, который статистически значимо отражает состояние гемодинамики у таких больных [4]. Более полную картину влияния ВНС на сердечную деятельность отражают показатели суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) с исследованием вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Несмотря на актуальность проблемы коморбидности, частую встречаемость патологии, высокий уровень летальности и инвалидизации, исследования, изучающие особенности показателей суточного мониторирования ЭКГ и ВСР у пациентов с АГ и ХОБЛ, в настоящее время единичны. Проблема раннего выявления и своевременного лечения прогностически неблагоприятных нарушений ритма и проводимости у данной категории больных изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить особенности показателей суточного мониторирования ЭКГ и ВСР у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Материал и методы

Обследованы 130 пациентов с АГ. Основную группу (группа 1) составили 90 человек с АГ на фоне ХОБЛ, средний возраст которых был $61,3 \pm 1,0$ года, 48 (53,3%) мужчин и 42 (46,7%) женщины, которые страдали АГ на протяжении $9,9 \pm 0,3$ лет, ХОБЛ – $10,3 \pm 0,4$ лет. В группу сравнения (группа 2) вошли 40 пациентов только с АГ, средний возраст – $59,1 \pm 1,5$ года, 19 (45,2%) мужчин и 23 (54,8%) женщины; длительность заболевания составила $9,8 \pm 0,3$ года. Группы пациентов не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) по возрасту, полу и длительности АГ. Диагнозы АГ и ХОБЛ были выставлены в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями Российской Федерации. Пациентов включали в исследование на основании следующих критериев: установленный диагноз АГ II стадии 12-й степени, риск III, ХОБЛ GOLD 2, группа В. Исключались из исследования лица до 40 и старше 80 лет, пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющие в анамнезе инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), с аневризмой левого желудочка, гемодинамически значимыми пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью выше II функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association, АГ выше 2-й степени, ХОБЛ GOLD 3-4, группы CD, тяжелой соматической патологией. Исследование осуществляли на базе лечебных учреждений ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник»» ФСБ РФ (г. Ялта). Всем больным кроме стандартных методов обследования было проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и изучение показателей ВСР.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы STATISTICA 10. С помощью

критериев Шапиро – Уилка и хи-квадрат проверяли соответствие признака нормальному закону распределения. При значении $p > 0,05$ для вышеуказанных критериев данные представляли в виде среднего арифметического M и стандартной ошибки среднего m ($M \pm m$), при распределении признака, отличном от нормального ($p < 0,05$), в виде медианы Me , верхнего (25%) Q_1 и нижнего (75%) Q_3 квартилей, $Me (Q_1; Q_3)$.

При изучении различий количественных переменных при условии их нормального распределения в исследуемых группах использовали параметрический критерий Стьюдента, предварительно сравнив дисперсии. При условии распределения, отличного от нормального, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистическую значимость различий данных, представленных в абсолютных частотах, определяли с использованием критерия «угловое преобразование Фишера» с двусторонней критической областью. Вывод о наличии статистически значимых различий делали при значении вышеуказанных критериев $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа при нормальном распределении признака использовали критерий Пирсона, в случае распределения, отличного от нормального, – критерий Спирмена. Оценивали статистическую значимость полученных коэффициентов корреляции, их силу и направленность.

Результаты и обсуждение

Проанализирована частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости сердца, выявлен ряд особенностей у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ. У коморбидных больных статистически значимо чаще встречались следующие аритмии: парные суправентрикулярные экстрасистолы (зафиксированы у 36,7% пациентов основной группы и только у 5% больных группы сравнения, $p = 0,006$), пробежки суправентрикулярной тахикардии (32,2 и 2,5% соответственно, $p < 0,001$), пароксизмы фибрилляции предсердий (10 и 0% соответственно, $p = 0,037$), желудочковые экстрасистолы Lown I (26,7 и 10% соответственно, $p = 0,043$), спаренные желудочковые экстрасистолы (18,9 и 5% соответственно, $p = 0,048$), таблица 1. Среди нарушений проводимости у больных ХОБЛ чаще отмечалась блокада правой ножки пучка Гиса (выявлена в 10% случаев в группе 1 и отсутствовала в группе 2, $p = 0,037$).

Выявленные нарушения ритма и проводимости у коморбидных пациентов могут оказывать дополнительное негативное влияние не только на течение заболевания и прогноз, но и на качество жизни таких пациентов. Доказано, что госпитальная летальность у больных с сочетанием тяжелого течения ХОБЛ и аритмии на 22% выше, чем у таких же пациентов без аритмии [5]. На фоне бронхообструктивного синдрома существуют сложности при назначении некоторых антиаритмических препаратов. Кроме того, при использовании высоких доз бронходилатирующих лекарственных средств есть вероятность развития ятрогенно-индуцированных аритмий.

Таблица 1. Нарушения ритма и проводимости у пациентов основной группы и группы сравнения**Table 1.** Cardiac rhythm and conduction disorders in patients of the main group and the comparison group

Показатели Parameters	Основная группа Main group n = 90 (%)	Группа сравнения Comparison group n = 40 (%)
Суправентрикулярные экстрасистолы (< 100 в сутки) Supraventricular extrasystoles (< 100 per day)	49 (54,4%)	26 (65%)
Суправентрикулярные экстрасистолы (> 100 в сутки) Supraventricular extrasystoles (> 100 per day)	33 (36,7%)	9 (22,5%)
Пробежки суправентрикулярной тахикардии Supraventricular tachycardia	29 (32,2%)*	1 (2,5%)
Парные суправентрикулярные экстрасистолы Paired supraventricular extrasystoles	33 (36,7%)*	5 (12,5%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий Paroxysms of atrial fibrillation	9 (10%)*	0 (0%)
Желудочковые экстрасистолы Lown 1 Ventricular extrasystoles Lown grade 1	24 (26,7%)*	4 (10%)
Желудочковые экстрасистолы Lown 2 Ventricular extrasystoles Lown grade 2	5 (5,6%)	0 (0%)
Желудочковые экстрасистолы Lown 3 Ventricular extrasystoles Lown grade 3	10 (11,1%)	3 (7,5%)
Парные желудочковые экстрасистолы Paired ventricular extrasystoles	17 (18,9%)*	2 (5%)
Пробежки желудочковой тахикардии Ventricular tachycardia	7 (7,8%)	0 (0%)
Блокада правой ножки пучка Гиса Right bundle branch block	9 (10%)*	0 (0%)
Блокада левой ножки пучка Гиса Left bundle branch block	3 (3,3%)	1 (2,5%)
Синоатриальная блокада 2-й степени Sinoatrial blockade degree 2	1 (1,1%)	0 (0%)
Атриовентрикулярная блокада 1-й степени Atrioventricular blockade degree 1	4 (4,4%)	0 (0%)
Пауза 2–2,5 с Pause of 2–2.5 s	1 (1,1%)	0 (0%)

Примечание: n – количество человек в группе; * $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; *** $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

Note: n – number of patients in group; * $p < 0.05$ relative to comparison group; *** $p < 0.001$ relative to comparison group.

Все это требует персонализации подхода к выбору не только антигипертензивной терапии у больных АГ на фоне ХОБЛ, но и к назначению рациональной базисной терапии ХОБЛ. Необходимо как можно раньше заподозрить и выявить у таких больных прогностически опасные аритмии и подобрать терапию с учетом сопутствующей патологии.

На следующем этапе исследования у всех пациентов были оценены показатели среднесуточной, среднесуточной и средненочной ЧСС и ЦИ. Не удалось выявить статистически значимые отличия по вышеперечисленным показателям между двумя группами больных ($p > 0,05$). Однако ЦИ у большинства пациентов в обеих группах был снижен (средний ЦИ составил $1,15 \pm 0,01$ в основной группе и $1,16 \pm 0,02$ в группе сравнения, при этом показатель ниже нормы был у 73,3% коморбидных больных и у 67,5% лиц только с АГ), что отражает состояние гемодинамики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Для более детальной оценки влияния ВНС на сердечную деятельность у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ нами проанализированы показатели временного и спектрального компонентов ВСР, выявлены закономерности, представленные в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у коморбидных пациентов по сравнению с больными только с АГ были снижены основные среднесуточные показатели временного анализа ВСР, отвечающие за общий тонус ВНС: SDNN, SDNNi и SDANN (высокая статистическая значимость различий между группами, $p < 0,001$); и показатели, отражающие влияние парасимпатической регуляции на деятельность сердца: RMSSD ($p = 0,013$), pNN50 ($p = 0,007$) и HRVTI ($p < 0,001$). При изучении параметров спектрального анализа статистически значимых различий между группами пациентов выявить не удалось ($p > 0,05$). Доказано, что низкая ВРС является не только маркером многих патологических состояний, но и независимым прогностическим показателем, увеличивающим риск смерти [4].

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов основной группы и группы сравнения
Table 2. Heart rate variability parameters in patients of the main group and comparison group

Показатели Parameters	Основная группа Main group <i>n</i> = 90 <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 40 <i>Me</i> (<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃)
SDNN, мс SDNN, ms	113,40 ± 4,72**	138,50 ± 5,35
SDNNi, мс SDNNi, ms	38 (31; 48)**	48,5 (41; 59,5)
SDANN, мс SDANN, ms	95 (70; 120)**	120 (97,5; 140)
RMSSD, мс RMSSD, ms	31 (26; 37)*	35 (30,5; 53)
pNN50, %	8 (4; 13)*	11 (7,5; 15,5)
HRVTI, мс HRVTI, ms	446,70 ± 17,13**	606,50 ± 24,62
ОчНЧ днем Day-time VLF	4 (3; 7)	5 (4; 9)
ВЧ днем Day-time HF	4 (1; 7)	3 (1,5; 7)
НЧ днем Day-time LF	3,5 (1; 6)	3 (1; 5)
НЧ/ВЧ днем Day-time LF/HF	0,959 (0,762; 1,2)	0,986 (0,722; 1,169)
ОчНЧ ночью Night-time VLF	4 (2; 6)	5 (4; 8,5)
ВЧ ночью Night-time HF	2 (1; 6)	2 (1; 4)
НЧ ночью Night-time LF	2 (1; 4)	1,5 (1; 4,5)
НЧ/ВЧ ночью Night-time LF/HF	1,070 (0,587; 1,362)	0,913 5 (0,616; 1,273)

Примечание: *n* – количество человек в группе; * – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения; ** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения.

Note: *n* – number of patients in group; * – $p < 0.05$ relative to comparison group; ** – $p < 0.001$ relative to comparison group. VLF: very low-frequency, LF: low-frequency, HF: high-frequency.

Однако на сегодняшний день изучение функции ВНС у пациентов с ХОБЛ и АГ представлено в единичных работах, выявленные нами закономерности воспроизводят их результаты. Так, в исследовании О.В. Пилясовой и М.Е. Стаценко [6] у коморбидных больных также зафиксировано снижение показателя временного анализа ВСР SDNN. Работа Я.М. Аличевой, Л.А. Шпагиной и др. [7] указывает на преобладание тонуса симпатической нервной системы и снижение реактивности парасимпатического отдела у пациентов с ХОБЛ и АГ старшей возрастной группы по сравнению с пациентами, страдающими только АГ. В.Н. Абросимов, А.В. Косяков и др. отмечают в своей работе, что у больных ХОБЛ имеется выраженный вегетативный дисбаланс, проявляющийся ступенчатым уменьшением активности парасимпатического отдела ВНС в течение суток [8].

Для оценки влияния нарушения бронхиальной проходимости на показатели ВСР нами был проведен корреляционный анализ и установлен ряд закономер-

ностей. Так, обнаружена статистически значимая положительная корреляционная связь умеренной силы между индексом HRVTI и такими показателями, как пиковая объемная скорость ПОС ($r = 0,32$; $p = 0,00018$), объем форсированного выдоха за 1 с ОФВ₁ ($r = 0,4$; $p < 0,0001$), объем форсированного выдоха за 1 с/форсированная жизненная емкость легких ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = 0,31$, $p = 0,00027$), максимальные объемные скорости на уровне 25% МОС₂₅ ($r = 0,34$; $p < 0,0001$) и максимальные объемные скорости на уровне 50% МОС₅₀ ($r = 0,34$; $p = 0,0001$). Также найдена зависимость между SDNNi и ПОС ($r = 0,35$; $p < 0,0001$), SDNNi и МОС₂₅ ($r = 0,31$; $p = 0,0003$).

Рядом авторов была изучена взаимосвязь показателей спирографии (СПГ) и ВСР у пациентов с обструктивным синдромом, обусловленным бронхиальной астмой. Анализ взаимосвязи показателей состояния ВНС и данных СПГ у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ на сегодняшний день отражен лишь в единичных работах.

Исследования суточного мониторирования ЭКГ с определением ВСР на больших выборках коморбидных пациентов отсутствуют. Несмотря на то, что данные методики позволяют выявить больных с наличием жизнеугрожающих аритмий и высоким риском фатальных кардиоваскулярных исходов, они не используются в рутинной практике для каждого коморбидного пациента.

Выявленные нами особенности показателей суточного мониторирования ЭКГ и ВСР у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ отражают высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятный прогноз у таких больных, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Заключение

У коморбидных больных по сравнению с пациентами, страдающими только АГ, статистически значимо

чаще встречались следующие нарушения ритма и проводимости: парные суправентрикулярные экстрасистолы ($p = 0,006$), пробежки суправентрикулярной тахикардии ($p < 0,001$), пароксизмы фибрилляции предсердий ($p = 0,037$), желудочковые экстрасистолы Lown I ($p = 0,043$), парные желудочковые экстрасистолы ($p = 0,048$) и блокада правой ножки пучка Гиса ($p = 0,037$).

ВСР больных с сочетанием АГ и ХОБЛ по сравнению с больными только АГ характеризовалась статистически значимым снижением следующих показателей: SDNN ($p < 0,001$), SDNNi ($p < 0,001$) и SDANN ($p < 0,001$), RMSSD ($p = 0,013$), pNN50 ($p = 0,007$) и HRVTI ($p < 0,001$), что отражает снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС и повышение симпатических влияний на работу сердца, являясь предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Литература

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдueva С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-564.
2. Кушникова И.П., Граудина В.Е. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-патогенетические особенности и диагностика. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019;(1):8–13.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Макаров Л.М., Коломьятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рыбкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские ре-

- комендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
5. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Человек и лекарство – Казахстан. 2015;11(57):26–31.
6. Пилясова О.В., Стаценко М.Е. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2008;4(20):41–43.
7. Аличева Я.М., Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Шпагин И.С., Баженова К.О. Суточный профиль артериального давления и состояние вегетативной нервной системы у пациентов старших возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):43–47. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-43-47.
8. Абросимов В.Н., Косяков А.В., Дмитриева М.Н. Сравнительный анализ показателей кардиоинтервалометрии, эргорефлекса и данных 6-минутного шагового теста у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(1):49–58. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927149-58.

References

1. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-564.
2. Kushnikova I.P., Graudina V.E. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathogenetic features and diagnosis. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2019;(1):8–13 (In Russ.).
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Makarov L.M., Komoljatova V.N., Kuprijanova O.O., Pervova E.V., Rybikina G.V., Sobolev A.V. et al. National Russian Guidelines on application

- of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6–71 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
5. Kucenko M.A., Chuchalin A.G. The paradigm of comorbidity: syntropy of COPD and IHD. *Person and Medicine – Kazahstan*. 2015;11(57):26–31 (In Russ.).
6. Piljasova O.V., Stacenko M.E. Features of heart rate variability in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2008;4(20):41–43 (In Russ.).
7. Alicheva Y.M., Shpagina L.A., Panacheva L.A., Shpagin I.S., Bazhenova K.O. Circadian blood pressure profile and the state of the autonomic nervous system in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):43–47 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-43-47.
8. Abrosimov V.N., Kosjakov A.V., Dmitrieva M.N. Comparative analysis of parameters of cardiointervalometry, ergoreflex, and data of 6-minute step walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):49–58 (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927149-58.



Информация о вкладе авторов

Бубнова М.А. организовала сбор данных и осуществила обследование пациентов в сформированной выборке, анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Крючкова О.Н. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Андреевна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. ORCID 0000-0002-6581-4510.

E-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Крючкова Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. ORCID 0000-0003-0350-6843.

E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

 **Бубнова Марина Андреевна**, e-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Information on author contributions

Bubnova M.A. organized data collection, examined patients in the formed sample, analyzed and interpreted data, and wrote the first version of the article.

Kryuchkova O.N. proposed research concept, developed study protocol, and contributed to the revision of the original version of the article.

All authors have given final consent to the submission of the article and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Information about the authors

Marina A. Bubnova, Graduate Student, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Medical Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. ORCID 0000-0002-6581-4510.

E-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Olga N. Kryuchkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Medical Personnel Training of Higher Qualification and Additional Professional Education, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. ORCID 0000-0003-0350-6843.

E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

 **Marina A. Bubnova**, e-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Received November 20, 2019

Поступила 20.11.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-45-53>
УДК 616.12-007.2-039.42-053.1-089.844-079.8

Ранние и отдаленные результаты хирургической коррекции аномалии Эбштейна методом конусной реконструкции

Н.М. Трошкинев¹, А.Ю. Подоксенов¹, О.С. Янулевич¹, О.А. Егунов¹,
А.А. Соколов¹, Е.В. Кривошеков¹, В.О. Киселев²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

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

Аннотация

Цель исследования: оценить результаты хирургической коррекции аномалии Эбштейна (АЭ) методом конусной реконструкции в раннем и отдаленном послеоперационном периодах наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 35 пациентов с АЭ в возрасте до 18 лет. Средний возраст пациентов составил 5,5 [2; 10] лет, вес 23,4 [12,5; 27,5] кг, рост 112,7 [90; 137] см. Всем пациентам проводилось оперативное лечение АЭ методом конусной реконструкции, в четырех случаях (11,4%) потребовался двунаправленный кавапульмональный анастомоз (ДКПА). Исследовались эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели сердца в дооперационном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах наблюдения. Основной акцент сделан на анализ показателей функции трикуспидального клапана (ТК): степень недостаточности, градиент давления, показатель Z-score и размер кольца клапана в процентном соотношении от должного по росту-весовым показателям. Также проводилась оценка электрокардиограммы (ЭКГ) пациентов с целью анализа нарушений ритма. Максимальный период наблюдения составил 8 лет.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде значительно уменьшились индексированные размеры правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), возросли конечно-диастолический индекс (КДИ) и ударный индекс (УИ) левого желудочка (ЛЖ). В отдаленном периоде наблюдения отмечался рост фиброзного кольца ТК, $p < 0,05$. При этом градиент и недостаточность на ТК с течением времени не изменялись. Нарушений атриовентрикулярной проводимости в раннем послеоперационном периоде не выявлено. ДКПА выполнялся при следующих условиях: средний градиент давления на ТК более 8 мм рт. ст.; градиент давления между ПП и левым предсердием (ЛП) выше 1,5.

Ключевые слова:	врожденные пороки сердца, аномалия Эбштейна, конусная реконструкция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08.11.2017).
Для цитирования:	Трошкинев Н.М., Подоксенов А.Ю., Янулевич О.С., Егунов О.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В., Киселев В.О. Ранние и отдаленные результаты хирургической коррекции аномалии Эбштейна методом конусной реконструкции. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):45–53. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-45-53 .

✉ Трошкинев Никита Михайлович, e-mail: tnm.sibir@mail.ru.

Early and long-term results of surgical correction for Ebstein anomaly by cone reconstruction

Nikita M. Troshkinev¹, Andrei Yu. Podoksenov¹, Olga S. Yanulevich¹, Oleg A. Egunov¹, Alexander A. Sokolov¹, Evgeny V. Krivoshchekov¹, Valery O. Kiselev²

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

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

Abstract

Objective. To evaluate the results of surgical correction of Ebstein anomaly by cone reconstruction in the early and late postoperative periods of observation.

Material and Methods. The study included 35 patients with Ebstein anomaly aged 18 years and younger. The average age of patients was 5.5 [2; 10] years; weight was 23.4 [12.5; 27.5] kg; and height was 112.7 [90; 137] cm. All patients underwent surgical treatment for Ebstein anomaly by cone reconstruction, including four cases (11.4%) requiring the creation of a bidirectional cavopulmonary anastomosis. The echocardiographic parameters of the heart were studied in the preoperative, early postoperative, and long-term observation periods. The main emphasis was on the evaluation of tricuspid valve (TV) function indicators, including TV regurgitation degree, pressure gradient, Z-score, and size of the valve ring expressed as percentages of reference stature-weight values. The electrocardiographic records of patients were evaluated to analyze cardiac rhythm disturbances. The maximum period of observation was eight years.

Results. The indexed sizes of the right atrium and right ventricle significantly decreased and the left ventricular end-diastolic index and stroke volume increased in the early postoperative period. In the long-term period of observation, there was an increase in the fibrous ring of TV ($p < 0.05$), whereas the tricuspid pressure gradient and regurgitation did not change over time. Atrioventricular conduction disorders were not detected among patients in the early postoperative period. The bidirectional cavopulmonary anastomosis was created in the presence of the following conditions: the TV mean pressure gradient was more than 8 mmHg; the pressure gradient between the right and left atriums was above 1.5.

Keywords:	congenital heart disease, Ebstein anomaly, cone reconstruction.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 163 from 08.11.2017).
For citation:	Troshkinev N.M., Podoksenov A.Yu., Yanulevich O.S., Egunov O.A., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V., Kiselev V.O. Early and long-term results of surgical correction for Ebstein anomaly by cone reconstruction. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):45–53. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-45-53 .

Введение

Аномалия Эбштейна (АЭ) – врожденный порок сердца, относящийся к порокам синего типа. Впервые данную патологию описал в 1866 г. W. Ebstein. Частота встречаемости этого заболевания составляет менее 1% от всех врожденных аномалий сердца. Сложные анатомические изменения при данном пороке происходят из-за нарушения процесса деламинации, т. е. «отслоения» створок трикуспидального клапана (ТК) от миокарда правого желудочка (ПЖ) сердца в период эмбрионального развития плода [1]. Существуют различные

анатомические варианты данного порока; предприняты многочисленные попытки систематизировать эту патологию [2]. Наиболее объективной и применяемой в практической работе остается классификация французского кардиохирурга А. Carpentier [3]. Анализ мировой литературы показывает большое разнообразие видов хирургической коррекции. Наиболее известными методами пластики собственными тканями являются Danielson, Carpentier, Sebening stich, Wu, Knot-Craig и т. д. Все методы преследуют одну цель – получить компетентный ТК с минимальными недостаточностью и градиен-

том давления на клапане. Однако отсутствует единый, унифицированный подход для пластики клапана при этом врожденном пороке сердца. В 1988 г. А. Carpentier разработал новый способ коррекции, при котором использовались собственные ткани ТК для выполнения пластики клапана. Бразильский кардиохирург J.P. da Silva предложил дополнительно повернуть по часовой стрелке деламинированные створки ТК и распределить их равномерно по периметру фиброзного кольца, затем ушить атриализованную часть ПЖ. Эта оперативная техника названа «конусной реконструкцией», поскольку итоговая форма клапана похожа на геометрическую фигуру конус, вершиной которого было крепление передней створки к папиллярной мышце. В настоящее время конусная реконструкция привлекает наибольшее внимание кардиохирургов, поскольку считается приближенной к анатомической коррекции [4, 5]. Поскольку АЭ один из наиболее редких врожденных пороков сердца, опыт лечения таких пациентов ограничен даже в самых больших кардиохирургических центрах. Так, в 2013 г. Ассоциация торакальных хирургов опубликовала опыт лечения пациентов в 82 центрах, при этом общее количество обследуемых всех возрастных групп за период с 2002 по 2009 г. составило 498 человек [6].

Цель исследования: оценить результаты хирургической коррекции АЭ методом конусной реконструкции в раннем и отдаленном послеоперационном периодах наблюдения.

Материал и методы

С октября 2011 г. по февраль 2019 г. в НИИ кардиологии Томского НИМЦ выполнено оперативное вмешательство по методу конусной реконструкции ТК у 35 пациентов с АЭ в возрасте до 18 лет (средний возраст 5,5 [2; 10] лет). В данной работе проведен сравнительный анализ параметров ТК до и после оперативного вмешательства и в отдаленном периоде наблюдения. Максимальный период наблюдения составил 8 лет. В исследовании вошли 13 (37,2%) девочек и 22 (62,8%) мальчика. Критерии включения пациентов в исследование: наличие у пациента АЭ, возраст до 18 лет, согласие родителей пациентов на участие в клиническом исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в данном исследовании, возраст пациента старше 18 лет, гемодинамика единственного желудочка сердца, неподходящая анатомия ТК для выполнения конусной реконструкции: полное приращение створок к миокарду, отсутствие крепления края передней створки к папиллярной мышце или смещение ее к выводному отделу ПЖ, наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и генетических заболеваний.

В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов. Средний возраст в группе составил 5,5 [2; 10] лет, вес 23,4 [12,5; 27,5] кг, рост 112,7 [90; 137] см, площадь поверхности тела 0,84 [0,55; 1,01] м². У детей до 5 лет оценка сердечной недостаточности проводилась по классификации Ross, у пациентов старшей возрастной группы по классификации New York Heart Association

(NYHA). У большинства обследуемых пациентов был II функциональный класс (67,7%). По типам АЭ пациенты разделились следующим образом: у двух обследуемых (5,8%) тип А, у трех пациентов (8,6%) тип В, у большинства (29 детей, 82,8%) тип С, у одного ребенка тип D. Среди сопутствующих пороков (табл. 2) в 29 случаях (82,8%) преобладал дефект межпредсердной перегородки.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатели Parameters	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Пол, м : ж, n (%) Sex, male : female, n (%)	22 (62,8) : 13 (37,2)	
Возраст, лет Age, years	5,5 [2; 10]	
Вес, кг Weight, kg	23,4 [12,5; 27,5]	
Рост, см Patient height, cm	112,7 [90; 137]	
Площадь поверхности тела, м ² Body surface area, m ²	0,84 [0,55; 1,01]	
SpO ₂ , %	97 [95; 99]	
НК, n (%) Circulatory disorders, n (%)	I 25 (71,5) IIA 10 (28,5)	
ФК Ross/NYHA, n (%) Ross/NYHA functional class, n (%)	I 11 (31,5) II 21 (60) III 3 (8,5)	
Типы аномалии Эбштейна The types of Ebstein anomaly	n	%
Тип А Type A	2	5,8
Тип В Type B	3	8,6
Тип С Type C	29	82,8
Тип D Type D	1	2,8
WPW синдром/РЧА WPW syndrome / RFA	8/8	22,8
Жалобы Complaints	n	%
Одышка Dyspnea	18	51,4
Утомляемость Fatigue	16	45,7
Гипергидроз Sweating	8	22,8
Цианоз Cyanosis	5	14,2
Приступы учащенного сердцебиения Heart palpitations attacks	5	14,2
Отсутствие жалоб No complaints	8	22,8

Примечание: НК – нарушение кровообращения, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association, WPW – синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, РЧА – радиочастотная абляция.

Note: NYHA – New York Heart Association; WPW – syndrome – Wolff–Parkinson–White syndrome; RFA – radiofrequency ablation.

Таблица 2. Сопутствующие пороки сердца и сосудов
Table 2. Accompanying malformations of the heart and blood vessels

Сопутствующие пороки Related defects	Количество Number	%
Дефект межпредсердной перегородки Atrial septal defect	29	82,8
Дефект межжелудочковой перегородки Ventricular septal defect	2	5,7
Коарктация аорты Coarctation of aorta	1	2,8
Частичный аномальный дренаж легочных вен Partial abnormal drainage of pulmonary veins	1	2,8

Клиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) выполнены всем пациентам в предоперационном периоде, через 10 дней после оперативного лечения и в отдаленном периоде, который составил 27,3 [12; 33] мес. В дооперационном периоде у включенных в исследование детей не наблюдалось отклонений в общем анализе крови, биохимические показатели были в норме.

Диагноз АЭ был поставлен на основе ЭхоКГ исследования (рис. 1, 2). Все исследования выполнялись с использованием системы ультразвуковой диагностики PHILIPS iE33 Ultrasound System, тип датчика: трансторакальный S3; чреспищеводный S8 (3т; двухмерный 2D), США.

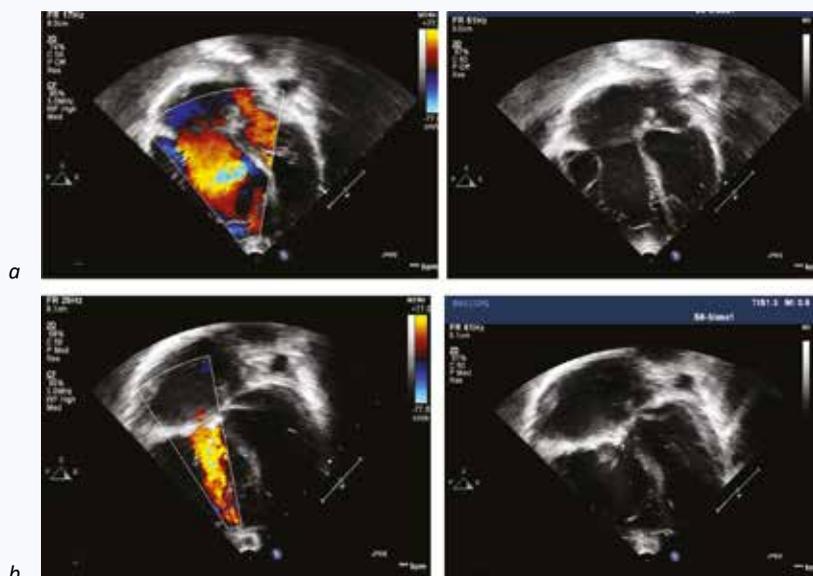


Рис. 1. Эхокардиография с доплерографией пациента с аномалией Эбштейна, тип С: *a* – до оперативного лечения, *b* – после оперативного лечения

Fig. 1. Doppler echocardiography in patient with Ebstein anomaly type C: *a* – before surgery, *b* – after surgery



Рис. 2. Эхокардиография пациента с аномалией Эбштейна, которому потребовалось выполнение двунаправленного кавапульмонального анастомоза

Fig. 2. Echocardiography in patient with Ebstein anomaly requiring the creation of bidirectional cavopulmonary anastomosis

Оценивались размеры и объем камер сердца, функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ), а также размер фиброзного кольца, градиент и недостаточность на ТК (табл. 3).

Таблица 3. Показатели трикуспидального клапана в дооперационном периоде

Table 3. The parameters of the tricuspid valve in the preoperative period

Данные / Datas	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Смещение точки смыкания ТК, мм Displacement of TV closure point, mm	31,75 [25; 38]
Недостаточность ТК, <i>n</i> (%): Tricuspid regurgitation, <i>n</i> (%):	
– II	4 (11,7)
– II–III	13 (35,3)
– III	18 (53)

Примечание: ТК – трикуспидальный клапан.

Note: TV – tricuspid valve.

Все размеры и объемы камер сердца переведены в индексированные значения из расчета на площадь поверхности тела ребенка. Также определялись ЭКГ параметры до и после оперативного лечения. Исследования выполнялись на электрокардиографе Nihon Kohden Corporation Cardiofax S ECG (1250 K, Япония, 2007). СМЭКГ осуществлялось с использованием системы SCHILLER 300 (Швейцария).

Основными показаниями для оперативного лечения были недостаточность ТК 2–3-й степени, увеличение размеров правых камер сердца, II–III функциональный класс сердечной недостаточности, клинические проявления в виде одышки, цианоза, снижения толерантности к физической нагрузке. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA), STATISTICA v. 10 (StatSoft Inc., USA). После проверки на нормальность распределения данных по критерию Shapiro – Wilk выявлено, что исследуемые параметры не соответствуют закону нормального распределения, поэтому применены непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены в виде медианы вариационного ряда и 25%- и 75%-го процентилей $Me (Q_1; Q_3)$. Для сравнения трех зависимых переменных использовался Friedman ANOVA test; для сравнения двух зависимых переменных применялся Wilcoxon test.

Техника операции

Оперативный доступ осуществлялся через срединную продольную стернотомию. Подключение аппарата искусственного кровообращения (ИК) проводилось по схеме «аорта – полые вены». Применялась умеренная гипотермия 32–34 °С. Для защиты миокарда использовалась кровяная холодовая кардиоплегия. Доступ к ТК осуществляется через правую косую атриотомию. Первым этапом проводилась деламинация передней створ-

ки ТК, начиная с переднесептальной комиссуры (с 10 ч при условном применении циферблата к ТК). Затем разрез продлевался по часовой стрелке, отсепаровывались передняя и задняя створки от миокарда ПЖ. Ткань септальной створки использовалась при возможности ее деламинации. Основными критериями для успешной деламинации было минимальное сращение (приращение) створок к миокарду ПЖ и достаточная длина створок клапана. Следующим этапом выполнялась пликация атриализованной части ПЖ с суживанием истинного фиброзного кольца ТК. С особой осторожностью выполнялась пликация в проекции прохождения правой коронарной артерии, чтобы избежать ее деформации или повреждения, после этого выполнялся поворот ткани по часовой стрелке. Створки клапана распределялись равномерно на весь периметр ТК и пришивались одиночными узловыми швами к истинному фиброзному кольцу ТК непрерывным обвивным швом или одиночными узловыми швами (использовался шовный материал пролен 6/0). Равномерное распределение ткани клапана и сохранение хорд от края створок ТК дает наилучшую функцию с минимальными градиентом и недостаточностью. В двух случаях добавлялась вставка из аутоперикарда, осуществлялась коррекция сопутствующих пороков сердца и сосудов, если таковые были у пациента (см. табл. 2). Все операции были выполнены одним хирургом.

С целью оценки функции ТК в операционной использовалось трансторакальное ультразвуковое исследование. В четырех случаях после остановки ИК наблюдалось снижение сократительной функции ПЖ, повышение центрального венозного давления (ЦВД) и градиента на трехстворчатом клапане, снижение показателей системной гемодинамики (табл. 4). ИК возобновлялось, принималось решение о выполнении двунаправленного кавапульмонального анастомоза (ДКПА), целью которого было снижение преднагрузки на ПЖ путем создания прямого потока в легочные артерии. После выполнения ДКПА насосная функция ПЖ восстанавливалась, пациент отключался от ИК.

Таблица 4. Показатели для применения двунаправленного кавапульмонального анастомоза

Table 4. Indicators for the creation of bidirectional cavopulmonary anastomosis

Пациенты Patients	Градиент на ТК, мм рт. ст. Tricuspid pressure gradient, mmHg		ЦВД, мм рт. ст. CVP, mmHg	Давление в ЛП, мм рт. ст. Pressure in LA, mmHg	Отношение ЦВД/давление ЛП CVP/LA pressure ratio	АД, мм рт. ст. Blood pressure, mmHg	
	Пиковый Peak	Средний Mean				САД Systolic pressure	ДАД Diastolic pressure
1	15	9	16	5	3,2	52	38
2	12	8	14	8	1,75	50	32
3	15	9	15	9	1,66	45	34
4	18	10	19	7	2,7	39	25

Примечание: ТК – трикуспидальный клапан, ЦВД – центральное венозное давление, ЛП – левое предсердие, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: CVP – central venous pressure; LA – left atrium.

Результаты

Время ИК составило 105 [90; 140] мин, время пережатия аорты 84 [66; 96] мин, летальность 2,9% (один летальный исход), выживаемость в течение восьмилетнего периода наблюдения 97,1%. В раннем послеоперационном периоде в двух (5,7%) случаях грудина не сводилась. Целью данной тактики была стабилизация гемодинамики. Сведение грудины и ушивание операционной раны

проводилось на вторые послеоперационные сутки при стабилизации гемодинамики и лабораторных показателей. Реопераций за представленный период наблюдения не было.

Как показал статистический анализ, в раннем и отдаленном периодах (табл. 5) отмечалось статистически значимое уменьшение показателей индексированных размеров правых отделов сердца.

Таблица 5. Динамика эхокардиографических показателей пациентов, $Me (Q_1; Q_3)$

Table 5. Dynamics of echocardiographic parameters in patients, $Me (Q_1; Q_3)$

Показатели Parameters	До операции Before surgery	Ранний послеоперационный период Early postoperative period	Отдаленный послеоперационный период Long-term postoperative period	<i>p</i>
Индексированный размер ЛП, мм/м ² , а Indexed LA size, mm/m ²	31,85 [22,78; 38,56]	44,63 [35,21; 52,34]	44,52 [37,09; 50,49]	0,29
Индексированный размер ЛП, мм/м ² , б Indexed LA size, mm/m ²	32,33 [37,28; 52,96]	32,33 [25,8; 37,56]	34 [24,84; 41,42]	0,74
Индексированный объем ЛП, мл/м ² Indexed LA volume, mL/m ²	18,19 [14,52; 21,52]	18,52 [13,9; 22,9]	20,09 [18,57; 23,17]	0,55
Индексированный размер ПП, мм/м ² , а Indexed RA size, mm/m ²	79,4 [63,38; 101,86]	44,65 [36,5; 55,22]	46,15 [32,93; 48,2]	0,00006
Индексированный размер ПП, мм/м ² , б Indexed RA size, mm/m ²	53,46 [37,84; 66,45]	38,56 [29,05; 45,6]	42,76 [36,06; 47,75]	0,009
Индексированный объем ПП, мл/м ² Indexed RA volume, mL/m ²	86,27 [59,96; 110,82]	24,48 [18,11; 26,52]	36,81 [28,92; 42,42]	0,00009
Индексированный размер ПЖ, мм/м ² Indexed RV size, mm/m ²	32,94 [24,99; 44,54]	26,15 [19,17; 30,41]	25,57 [22,93; 30,34]	0,00018
УИ, мл/м ² SI, mL/m ²	27,09 [23,5; 32,1]	27,84 [23,2; 32]	30,66 [26,05; 36,05]	0,016
СИ, л/мин/м ² CI, l/min/m ²	2,66 [2,26; 3,12]	2,68 [2,05; 3,3]	2,68 [1,93; 3,03]	0,41
КДИ ЛЖ, мл/м ² LV EDI, mL/m ²	38,07 [32,8; 44,53]	38,66 [32,73; 43,55]	42,39 [35,56; 47,48]	0,032
КСИ ЛЖ, мл/м ² LV ESI, mL/m ²	11,01 [7,34; 12,6]	11,01 [7,55; 13,8]	11,09 [9,06; 12,3]	0,63
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	70,85 [65; 78]	72,44 [67; 78]	70,84 [67; 76]	0,29
СДПЖ, мм рт. ст. RVSP, mmHg	30,59 [22,5; 38,5]	22,4 [20; 24]	24,77 [22; 29]	0,963
Индекс сферичности ЛЖ LV sphericity index	2,11 [1,84; 2,24]	1,95 [1,76; 2,1]	1,72 [1,61; 2,26]	0,006
Индекс эксцентрисности ЛЖ LV eccentricity index	0,98 [0,94; 1,03]	1,15 [0,88; 1,14]	1,02 [0,95; 1,1]	0,19

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, а – длина предсердия, б – ширина предсердия, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, КСИ ЛЖ – конечно-систолический индекс левого желудочка, КДИ ЛЖ – конечно-диастолический индекс левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДПЖ – систолическое давление правого желудочка.

Note: LA – left atrium; RA – right atrium; а – length of the atrium; б – width of the atrium; RV – right ventricle; LV – left ventricle; SI – stroke index; CI – cardiac index; LV EDI – left ventricular end-diastolic index; LV ESI – left ventricular end-systolic index; LV EF – left ventricular ejection fraction; RVSP – right ventricular systolic pressure.

Снижение объема регургитации приводило к увеличению потока крови в малый круг кровообращения, повышению ударного индекса (УИ) и конечно-диастолического индекса (КДИ) ЛЖ.

У всех пациентов до оперативного лечения отмечался синусовый ритм. В восьми случаях на ЭКГ зарегистриро-

вана патологическая Δ (дельта) волна. До оперативного лечения пациентам была выполнена процедура радиочастотной аблации дополнительного предсердно-желудочкового пути. При сравнении времени интервалов, сегментов и зубца Р статистически значимых изменений до оперативного лечения и после него не наблюдалось

(табл. 6). Применение конусной реконструкции ТК клапана показало отсутствие полной атриовентрикулярной блокады в раннем периоде после операции у всех пациентов.

Наибольший интерес представляет динамика показателей ТК (табл. 7). Первоначально недостаточность ТК при АЭ связана со сращением створок ТК к стенкам ПЖ и невозможностью коаптации. Целью хирургической деламминации створок является мобилизация наибольшей

площади ткани для прикрепления к истинному фиброзному кольцу и ротации по часовой стрелке. Во всех случаях наблюдается рост фиброзного кольца в процентном соотношении относительно площади поверхности тела (рис. 3). При сравнении недостаточности ТК в раннем и отдаленном послеоперационном периодах статистически значимого изменения не выявлено (Wilcoxon test, $p = 0,46$). Пиковый и средний градиенты на ТК также статистически значимо не изменялись (см. табл. 7).

Таблица 6. Электрокардиографические показатели, Me (Q₁; Q₃)
Table 6. Electrocardiographic parameters, Me (Q₁; Q₃)

Показатели Parameters	До операции Before surgery	После операции After surgery	<i>p</i>
Зубец P, с P wave, s	0,07 [0,06; 0,08]	0,06 [0,06; 0,08]	0,109
Интервал PQ, с PR interval, s	0,13 [0,12; 0,15]	0,12 [0,12; 0,14]	0,304
Комплекс QRS, с QRS complex, s	0,1 [0,09; 0,12]	0,1 [0,1; 0,12]	0,52
Интервал R-R, с RR interval, s	0,59 [0,5; 0,68]	0,59 [0,48; 0,71]	0,57
ЧСС, уд./мин Heart rate, bpm	101,08 [86; 120]	105,56 [90; 120]	0,034

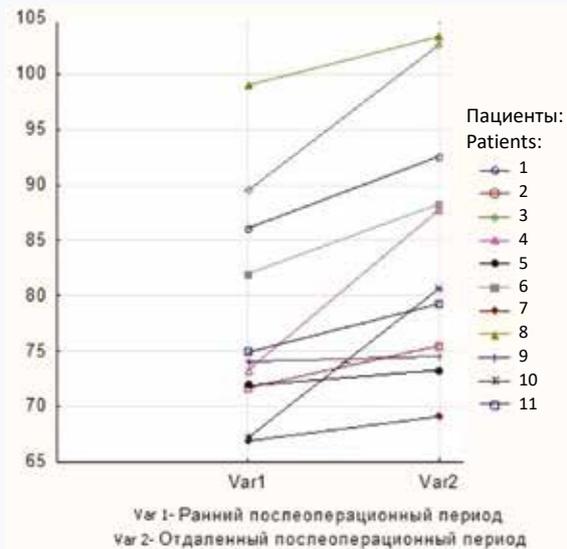


Рис. 3. График роста фиброзного кольца трикуспидального клапана (%) относительно площади поверхности тела
Fig. 3. Chart of tricuspid valve fibrous ring growth in percentage relative to body surface area

Обсуждение

На сегодняшний день многие кардиохирургические клиники мира используют конусную реконструкцию при АЭ как основную операцию для пластики ТК. В зарубежной литературе активное применение данного метода началось с начала 1990-х гг. после публикации J.P. da Silva. Наибольшим опытом хирургической коррекции обладает клиника Mayo (США) [7]. Данная методика применима практически для всех возрастных категорий. Так, в статье P. Wackel и соавт. [8] приводится исследование 143 пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по методу конусной реконструкции. Показано, что ни у одного из пациентов не наблюдалось повреждения атриовентрикулярного узла с последующим развитием полной атриовентрикулярной блокады после конусной реконструкции. При применении протеза ТК частота атриовентрикулярной блокады III степени высока и может достигать 15%, что требует имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора и в последующем ухудшает качество жизни пациента [9].

Основным преимуществом этого вида коррекции является то, что с ростом размеров камер сердца ребенка растут и ткани клапана, и фиброзное кольцо. Этот факт свидетельствует о том, что конусная реконструкция наи-

более анатомически и физиологически приближена к нормальному ТК. Исходя из нашего опыта, для успешной коррекции необходимо соблюдение следующих условий: достаточное количество деламинированной ткани передней и задней створок, локализация папиллярной мышцы в трабекулярной части ПЖ, ушивание атриализованной части ПЖ с суживанием фиброзного кольца клапана. Предположительно достаточный объем ткани, необходимый для реконструкции, при котором будет лучшая коаптация поверхности створок и минимальная регургитация, составляет около 50% от их длины [10].

При естественном течении ПЖ при АЭ порока испытывает постоянную объемную перегрузку. Симптомы часто незаметны до совершеннолетия, особенно когда межпредсердная перегородка интактна или овальное отверстие невелико, потому у таких пациентов отсутствуют цианоз и снижение сатурации. По данным M.L. Brown и соавт., дисфункция ПЖ является предиктором ранней смертности при АЭ [11]. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о показаниях к выполнению ДКПА. Основной его функцией является снижение преднагрузки на ПЖ. При правожелудочковой сердечной недостаточности ДКПА позволяет снизить

объем крови, проходящей через правые отделы сердца, на 1/2 в детском возрасте и на 1/3 во взрослом возрасте. По данным Л.А. Бокерии и соавт., кардиоторакальный индекс (КТИ) более 70%, типы аномалии С и D, артериальная гипоксемия, правожелудочковая сердечная недостаточность являются показаниями к полуторажелудочковой коррекции [12, 13]. Среди зарубежных авторов существует несколько подходов к данному вопросу. А. Malhotra и соавт. (2018) сообщают об опыте лечения 22 пациентов с АЭ [14]. Ключевым критерием для определения показаний к ДКПА стал Z-score ТК в соотношении с типом АЭ. При АЭ с типами А и В возможно выполнение кавапульмонального анастомоза при Z-score от 2 до 4 и рутинное выполнение, если показатель выше 4, а при типах С и D, начиная с +2. По данным J.A. Dearani и соавт., выбор в пользу полуторажелудочковой коррекции возможен при дисфункции и дилатации ПЖ, смещении межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ (D форма ЛЖ, см. рис. 2), соотношении давления правое предсердие/левое предсердие более чем в 1,5 раза [15, 16]. Гемодинамика, позволяющая выполнить ДКПА, включает конечно-диастолическое давление ЛЖ менее 12 мм рт. ст., транспульмональный градиент менее

10 мм рт. ст. и среднее давление в легочной артерии менее 18 мм рт. ст. [10]. В нашей работе мы придерживаемся данной тактики и считаем ее клинически применимой и обоснованной.

Выводы

1. Конусная реконструкция ТК наиболее приближена к анатомической коррекции среди существующих методов оперативной коррекции при АЭ.
2. Хирургическое лечение методом конусной реконструкции позволяет избежать повреждения атриоventрикулярного узла и снизить риск развития полной атриоventрикулярной блокады.
3. ДКПА может применяться, если средний градиент давления на ТК более 8 мм рт. ст.; градиент давления между ПП и ЛП выше 1,5.
4. В отдаленном периоде наблюдается рост фиброзного кольца ТК без повышения степени недостаточности и градиента давления на клапане.
5. Среди пациентов, прооперированных методом конусной реконструкции, повторных оперативных вмешательств на ТК в раннем и отдаленном периодах наблюдения не требовалось.

Литература / References

1. Burri M., Lange R. Surgical treatment of Ebstein's anomaly. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;65(8):639–648. DOI: 10.1055/s-0037-1604469.
2. Dearani J.A., Danielson G.K. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;69(3):106–117. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01265-5.
3. Carpentier A., Chauvaud S., Macé L., Relland J., Mihaileanu S., Marino J.P. et al. A new reconstructive operation for Ebstein anomaly of the tricuspid valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988;96:92–101.
4. Dearani J.A., Bacha E., da Silva J.P. Cone reconstruction of the tricuspid valve for Ebstein's anomaly: Anatomic repair. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008;13:109–125. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2008.03.003.
5. Da Silva J.P., Baumgratz J.F., da Fonseca L., Franchi S.M., Lopes L.M., Tavares G.M. et al. The cone reconstruction of the tricuspid valve in Ebstein's anomaly. The operation: early and midterm results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(1):215–223. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.018.
6. Davies R.R., Pasquali S.K., Jacobs M.L., Jacobs J.J., Wallace A.S., Pizarro C. Current spectrum of surgical procedures performed for Ebstein's malformation: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;96(5):1703–1710. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.005.
7. Holst K.A., Dearani J.A., Said S., Pike R.B., Connolly H.M., Cannon B.C. et al. Improving results of surgery for Ebstein anomaly: Where are we after 235 cone repairs? *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(1):160–169. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.058.
8. Wackel P., Cannon B., Dearani J., Sessions K., Holst K., Johnson J. et al. Arrhythmia after cone repair for Ebstein anomaly: The Mayo Clinic experience in 143 young patients. *Congenit. Heart Dis.* 2018;13(1):1–5. DOI: 10.1111/chd.12566.
9. Brown M.L., Dearani J.A., Danielson G.K., Cetta F., Connolly H.M., Warnes C.A. et al. Comparison of the outcome of porcine bioprosthetic versus mechanical prosthetic replacement of the tricuspid valve in the Ebstein anomaly. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(4):555–561. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.106.
10. Stulak J.M., Dearani J.A., Danielson G.K. Surgical management of Ebstein's anomaly. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual.* 2007;10(1):105–111. DOI: 10.1053/j.pcsu.2007.01.007.
11. Brown M.L., Dearani J.A., Danielson G.K., Cetta F., Connolly H.M., Warnes C.A. et al. The outcomes of operations for 539 patients with Ebstein anomaly. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008;135(5):1120–1136. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.034.
12. Бокерия Л.А., Подзолков В.П., Зеленикин М.А., Хассан Али, Махачев О.А., Самсонов В.Б. и др. Полуторажелудочковая коррекция сложных врожденных пороков сердца: показания к операции и результаты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2006;1:8–13. Bokeriya L.A., Podzolkov V.P., Zelenikin M.A., Hassan-Ali, Mahachev O.A., Samsonov V.B. et al. One and half ventricle correction of complex congenital heart disease: indications for surgery and results. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2006;1:8–13 (In Russ.).
13. Гущин Д.К., Зеленикин М.М., Зеленикин М.А. Опыт полуторажелудочковой коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016;58(4):214–223. Guschin D.K., Zelenikin M.M., Zelenikin M.A. Experience one and half ventricle correction of congenital heart defects in children of early age. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016;58(4):214–223 (In Russ.).
14. Malhotra A., Agrawal V., Patel K., Shah M., Sharma K., Sharma P. et al. Ebstein's anomaly: "The One and a Half Ventricle Heart". *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2018;33(4):353–361. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0100.
15. Quinonez L.G., Dearani J.A., Puga F.J., O'Leary P.W., Driscoll D.J., Connolly H.M. et al. Results of the 1.5-ventricle repair for Ebstein anomaly and the failing right ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007;133(5):1303–1310. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.007.
16. Chauvaud S., Fuzellier J.F., Berrebi A., Lajos P., Marino J.P., Mihaileanu S. et al. Bi-directional cavopulmonary shunt associated with ventriculo and valvuloplasty in Ebstein's anomaly: benefits in high risk patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 1998;1:514–519.

Информация о вкладе авторов

Трошкинев Н.М. – разработка дизайна и интерпретация данных статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное оформление статьи.

Подоксенов А.Ю. – разработка концепции, написание черновика.

Янулевич О.С. – разработка дизайна и интерпретация данных.

Егунув О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Соколов А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кривошеков Е.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания статьи, окончательное утверждение содержания рукописи для публикации.

Киселев В.О. – разработка концепции, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное оформление статьи.

Сведения об авторах

Трошкинев Никита Михайлович, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7627-7303.

E-mail: tnm.sibir@mail.ru.

Подоксенов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4958-1462.

E-mail: paucardio1977@mail.ru.

Янулевич Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач детский кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3690-5373.

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

Егунув Олег Анатольевич, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4023-455X.

E-mail: egunov_oleg@mail.ru.

Соколов Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0513-9012.

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

Кривошеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением кардиохирургии № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0828-3995.

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

Киселев Валерий Олегович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6995-8191.

E-mail: kisselev.valery@gmail.com.

 **Трошкинев Никита Михайлович**, e-mail: tnm.sibir@mail.ru.

Information on author contributions

Troshkinev N.M. – design development, data interpretation, revision of essential intellectual content, and final preparation of the manuscript.

Podoksenov A.Yu. – concept development and writing the draft.

Yanulevich O.S. – design development and data interpretation.

Egunov O.A. – development of the concept and design of research and revision of essential intellectual content.

Sokolov A.A. – verification of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Krivoshchekov E.V. – revision of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Kiselev V.O. – concept development, revision of essential intellectual content, and final design of the article.

Information about the authors

Nikita M. Troshkinev, Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7627-7303.

E-mail: tnm.sibir@mail.ru.

Andrei Yu. Podoksenov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4958-1462.

E-mail: paucardio1977@mail.ru.

Olga S. Yanulevich, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3690-5373.

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

Oleg A. Egunov, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4023-455X.

E-mail: egunov_oleg@mail.ru.

Alexander A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0513-9012.

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

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0828-3995.

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

Valery O. Kiselev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery. ORCID 0000-0002-6995-8191.

E-mail: kisselev.valery@gmail.com.

 **Nikita M. Troshkinev**, e-mail: tnm.sibir@mail.ru.

Received August 05, 2019

Поступила 05.08.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-54-60>
УДК 616.126.3-77-089.819.843:616.126.42]-079.8

Непосредственные результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральной позиции с системой «easy change»

Б.Н. Козлов, К.А. Петлин, Е.А. Косовских, В.М. Шипулин, Д.С. Панфилов, Ю.Н. Черных

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

Аннотация

Цель. Данная работа представляет собой оценку непосредственных результатов протезирования митрального клапана биологическим протезом МедИнж-БИО на основе 19 клинических наблюдений.

Материал и методы. С февраля 2017 г. по январь 2019 г. в клинике Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук 19 больным была выполнена имплантация биопротеза МедИнж-БИО в митральную позицию. Средний возраст пациентов составил $68,7 \pm 5,4$ года, во всех случаях у них был III–V функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. Пиковый градиент до операции в среднем был $18,3 \pm 5,9$ мм рт. ст., средний градиент $7,1 \pm 3,3$ мм рт. ст. Всем больным до операции и перед выпиской из стационара (в среднем через 14 дней после операции) провели эхокардиографическое исследование функции митрального клапана, левого желудочка (ЛЖ), размеров левого предсердия (ЛП) и систолического давления правого желудочка (СДПЖ).

Результаты. Статистически значимого изменения показателей функции ЛЖ не отмечено, уменьшение размеров ЛП и СДПЖ указано в таблице 2. Эффективная площадь открытия (ЭПО) клапанов МедИнж-БИО размером 27 составила $3,2 \text{ см}^2$, размером 29 – $2,7 \text{ см}^2$, размером 31 – $2,06 \text{ см}^2$, размером 33 – $2,2 \text{ см}^2$.

Выводы. Первый опыт использования биологических митральных протезов МедИнж-БИО продемонстрировал удовлетворительный клинический результат при упрощении процедуры имплантации и, возможно, снижение риска хирургических осложнений при повторных вмешательствах. Однако для формулирования окончательных и статистически значимых выводов об эффективности и целесообразности использования данной хирургической процедуры необходимо увеличение объема и периода наблюдений.

Ключевые слова:	биопротез, митральный клапан, протезирование митрального клапана.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента.
Для цитирования:	Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А., Шипулин В.М., Панфилов Д.С., Черных Ю.Н. Непосредственные результаты использования каркасного ксеноперикардального биопротеза в митральной позиции с системой «easy change». <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):54–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-54-60 .

✉ Косовских Екатерина Алексеевна, e-mail: katekorovina93@gmail.com.

Immediate results of using a frame-mounted xeno-pericardial bioprosthesis in mitral position with an Easy Change System

Boris N. Kozlov, Konstantin A. Petlin, Ekaterina A. Kosovskikh,
Vladimir M. Shipulin, Dmitry S. Panfilov, Yulia N. Chernykh

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

Abstract

Aim. To assess the immediate results of mitral valve prosthetics with the MedEng-BIO biological valve based on 19 clinical observations.

Material and Methods. The implantation of the MedEng-BIO biological valve prosthesis to the mitral position was performed in 19 patients at the Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science (Tomsk, Russia) between February 2017 and January 2019. The average age of patients was 68.7 ± 5.4 years. The NYHA functional class was 2.61 ± 0.50 . The average peak preoperative gradient was 18.3 ± 5.9 mmHg; the mean gradient was 7.1 ± 3.3 mmHg. All the patients underwent echocardiography to study the mitral valve, the left ventricular function, the left atrial (LA) size, and the right ventricular systolic pressure (RVSP) preoperatively and before the discharge (14 days after the surgery on average).

Results. There were no statistically significant changes in the left ventricular function; the decreases in the LA sizes and the RVSP are shown in Table 2. The effective opening areas of the MedEng-BIO valves of the sizes 27, 29, and 31 were 3.2, 2.7, and 2.06 cm², respectively.

Conclusions. The first experience of using the MedEng-BIO biological mitral valve prostheses demonstrated satisfactory clinical outcomes with the simplification of the implantation procedure and a possible decrease in the risk of postoperative complications in repeated interventions. However, more cases and more extended observations are needed to draw final and statistically significant conclusions on the effect and feasibility of this surgical procedure.

Keywords:	biological valve prosthesis, mitral valve, mitral valve replacement.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Kozlov B.N., Petlin K.A., Kosovskikh E.A., Shipulin V.M., Panfilov D.S., Chernykh Y.N. Immediate results of using a frame-mounted xeno-pericardial bioprosthesis in mitral position with an Easy Change System. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):54–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-54-60 .

Введение

Первое успешное вмешательство на митральном клапане (закрытая митральная комиссуротомия) было выполнено Е. Cutler в 1923 г. [1]. Внедрение аппаратов искусственного кровообращения позволило расширить вмешательства на атриовентрикулярных клапанах. Так, в марте 1960 г. N.S. Braunwald впервые выполнила успешное протезирование митрального клапана створками из полиуретана и хорд из тетрафторэтилена [2]. В 70-х гг. XX в. А. Carpentier разработал методы реконструкции митрального клапана, которые получили название «французская техника» [3].

В настоящее время проблема вмешательств на митральном клапане остается актуальной. Приоритетным

направлением являются операции, сохраняющие клапан, однако в ряде случаев его протезирование неизбежно. Безусловным преимуществом биологических протезов перед механическими является отсутствие пожизненной антикоагулянтной терапии. Главной проблемой применения биологических протезов представляется риск повторной операции по причине дисфункции протеза. В связи с этим очевидна потребность в биологических протезах митрального клапана, позволяющих упростить повторное вмешательство.

В отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ впервые в мире были выполнены операции имплантации каркасного ксеноперикардального биопротеза с системой «easy change» в

аортальную, митральную и трикуспидальную позиции. Данная работа представляет собой оценку непосредственных результатов протезирования митрального клапана биологическим протезом МедИнж-БИО на основе 19 клинических наблюдений.

Материал и методы

С февраля 2017 г. по январь 2019 г. в клинике НИИ кардиологии Томского НИМЦ имплантация биопротеза МедИнж-БИО в митральную позицию была выполнена 19 больным: 7 мужчинам и 12 женщинам, в том числе размером 27 – два протеза, размером 29 – восемь протезов, размером 31 – восемь протезов, размером 33 – один протез. Критериями для установки биопротеза были общепринятые рекомендации по хирургии приобретенных пороков сердца [4]. Средний возраст пациентов составил $68,7 \pm 5,4$ года. Большинство пороков обусловлены ревматическим поражением клапана 73,6% ($n=14$), ишемической кардиомиопатией 21% ($n=4$), инфекционным эндокардитом 5,2% ($n=1$) случаев.

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции

Table 1. Preoperative patient characteristics

Пол (мужчины : женщины), n Gender (Men : Women), n	7 : 12
Средний возраст, лет Average age, years	$68,7 \pm 5,4$
Средняя площадь поверхности тела, m^2 Average body surface area, m^2	$1,79 \pm 0,2$
ФК СН NYHA II–IV, n (%) NYHA heart failure functional class II–IV, n (%)	16 (100)
<i>Этиология</i> <i>Etiology</i>	
Ишемическая кардиомиопатия, n (%) Ischemic cardiomyopathy, n (%)	4 (21)
Ревматический, n (%) Rheumatic heart disease, n (%)	14 (73,6)
Инфекционный эндокардит порока, n (%) Infectious endocarditis, n (%)	1 (5,2)
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	16 (84,2)
– пароксизмальная форма, n paroxysmal form, n	1
– персистирующая форма, n persistent form, n	9
– постоянная форма, n permanent form, n	5
<i>Сочетанные вмешательства</i> <i>Combined interventions</i>	
КШ, n CABG, n	3
Вмешательства на аортальном клапане, n Aortic valve interventions, n	2
Вмешательства на трикуспидальном клапане, n Tricuspid valve interventions, n	10
РЧА, n RFA, n	3
Резекция или ушивание ушка левого предсердия, n Left atrial appendage resection or suturing, n	10

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, РЧА – радиочастотная абляция.

Note: CABG – coronary artery bypass grafting, RFA – radiofrequency ablation.

У всех пациентов был II–IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. У 84% больных порок митрального клапана сочетался с фибрилляцией предсердий; радиочастотная абляция предсердий выполнялась троим пациентам. Сопутствующие вмешательства на трикуспидальном клапане потребовались семи больным, на аортальном клапане – двум пациентам.

Всем больным до операции и перед выпиской из стационара (в среднем через 14 дней после операции) выполняли эхокардиографическое исследование функции митрального клапана, левого желудочка (ЛЖ), размеров левого предсердия (ЛП) и систолического давления правого желудочка (СДПЖ) на аппаратах Vivid 7 (GE) и IE 33 (Philips). Для оценки функции протеза использовали показатель «эффективная площадь открытия» (ЭПО), рассчитанный по формуле, заложенной в программное обеспечение аппаратов:

$$\text{ЭПО} = 220/T_{1/2}$$

где $T_{1/2}$ определяется как временной интервал в мс между максимумом митрального градиента в ранней диастоле и моментом времени, где градиент – половина максимального начального значения.

Расчет индексированной ЭПО проводили для выявления потенциального несоответствия «протез – пациент». Критерии несоответствия «протез – пациент»: умеренное iЭПО $0,9 - 1,2 \text{ см}^2/\text{м}^2$, критическое – менее $0,9 \text{ см}^2/\text{м}^2$ [5]. Кроме того, исследовали пиковый (P_{max}) и средний ($P_{\text{ср}}$) градиенты на митральном клапане (после операции – на биопротезе). Оценку функций ЛЖ пациентов осуществляли по линейным и объемным размерам в систолу и диастолу: конечно-диастолическому размеру и объему, конечно-систолическому размеру и объему. О сократительной функции ЛЖ судили по значениям фракции выброса. Размеры ЛП оценивали из двухкамерной и четырехкамерной проекций.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 13.0 for Windows в сочетании с пакетом R-project. Нормальность закона распределения количественных показателей проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (StD); не подчиняющиеся нормальному закону распределения – с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [$Q_{25} - Q_{75}$]. В случае нормального закона распределения для проверки значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовался t-критерий Стьюдента; в случае неизвестного закона распределения – критерий Вилкоксона. Границы статистической значимости результатов определялись при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя длительность искусственного кровообращения при изолированном протезировании митрального клапана составила $103,4 \pm 19,2$ мин; среднее время пе-

режания аорты – $84,6 \pm 12,3$ мин. Нарушения ритма сердца в раннем послеоперационном периоде встречались у 5% больных в виде пароксизмов фибрилляции предсердий, купированных при помощи электроимпульсной терапии. Наиболее редким осложнением была тампонада сердца, потребовавшая дренирования перикарда у одного пациента. Осложнений инфекционного характера в данной группе пациентов не встречалось. Статистиче-

ски значимого изменения показателей функции ЛЖ не отмечено, уменьшение размеров ЛП и СДПЖ указано в таблице 2.

ЭПО клапанов МедИнж-БИО размером 27 составила $3,2 \text{ см}^2$, размером 29 – $2,7 \text{ см}^2$, размером 31 – $2,06 \text{ см}^2$, размером 33 – $2,2 \text{ см}^2$. Показатели пикового и среднего градиентов после протезирования митрального клапана приведены в таблице 3.

Таблица 2. Функция левого желудочка

Table 2. The left ventricular function

Параметры Parameters	До операции Before operation	После операции After operation	<i>p</i>
	<i>Me [Q₂₅; Q₇₅], M ± SD</i>	<i>Me [Q₂₅; Q₇₅], M ± SD</i>	
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	63 (53; 67)	65 (45,5; 69,5)	0,4
Конечно-диастолический объем, мл End-diastolic volume, mL	94 (75; 182)	96 (79,5; 145)	0,3
Конечно-систолический объем, мл End-systolic volume, mL	35 (28; 72)	33,5 (24,5; 73)	0,4
Ударный объем, мл Stroke volume, mL	61 (51; 76)	60 (53; 65)	0,2
Левое предсердие (двухкамерная проекция), мм Left atrium (2-chamber projection), mm	55 (51; 46)	48 (46; 54)	0,3
Левое предсердие (четырёхкамерная проекция), мм Left atrium (4-chamber projection), mm	$56,4 \pm 6,6$ $70,0 \pm 7,9$	$55,1 \pm 6,7$ $63,9 \pm 7,3$	0,4
Систолическое давление правого желудочка, мм рт. ст. Systolic pressure in the right ventricle, mmHg	$51,6 \pm 14,9$	$41,3 \pm 9,3$	0,07

Таблица 3. Функция клапана

Table 3. Valve function

Параметры Parameters	До операции Before operation <i>M ± SD</i>	После операции, <i>M ± SD</i> After operation, <i>M ± SD</i>			
		Размер 27 Size 27	Размер 29 Size 29	Размер 31 Size 31	Размер 33 Size 33
ЭПО, см^2 EAO, см^2	$1,3 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,1$	$2,84 \pm 0,3$ <i>p</i> = 0,04	$2,04 \pm 0,4$ <i>p</i> = 0,1	2,2
Индексированная ЭПО iEAO	$0,76 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,03$	$1,6 \pm 0,3$ <i>p</i> = 0,04	$1,1 \pm 0,2$ <i>p</i> = 0,1	1,2
Пиковый градиент, мм рт. ст. Peak gradient, mmHg	$18,3 \pm 5,9$	$17,5 \pm 4,9$	$16,4 \pm 1,5$ <i>p</i> = 0,002	$15,2 \pm 4,3$ <i>p</i> = 0,1	17
Средний градиент, мм рт. ст. Average gradient, mmHg	$7,1 \pm 3,3$	$5,45 \pm 2,9$	$5,3 \pm 1,2$ <i>p</i> = 0,04	$5,38 \pm 1,2$ <i>p</i> = 0,2	5,5

Примечание: ЭПО – эффективная площадь открытия, iEAO – индексированная ЭПО, *p* – статистически значимое различие относительно показателей до операции.

Note: EAO – effective valve opening area, iEAO – indexed effective valve opening area, *p* – significance of differences compared with the corresponding values before surgery.

Обсуждение

Доля имплантируемых биологических протезов в США имеет постоянную тенденцию к увеличению (84% в 2010 г. против 36% в 1995 г.) [6, 7]. Неуклонно растет количество имплантируемых биопротезов и в Российской Федерации. По данным статистики, в структуре клапанных заменителей доля биопротезов возросла с 4% в 2006 г. до 19,6% в 2016 г. Таким образом, в течение 10

лет количество ежегодно имплантируемых биопротезов увеличилось в 14 раз – со 173 до 2103 [8]. Развитие дисфункции биопротезов и необходимость повторной операции являются главными проблемами их применения. Согласно современным рекомендациям, имплантация биопротезов рекомендована ограниченной группе пациентов (возраст более 65 лет, противопоказания к приему антикоагулянтов, молодые женщины, планирующие

беременность) [9]. Частота повторных операций значительно выше среди реципиентов биологического протеза, чем среди реципиентов механического протеза. Однако после имплантации механических клапанов пациенты имеют более высокую частоту кровотечений, а в некоторых возрастных группах – инсульта [10]. По данным S. Khan, риск повторного вмешательства по причине выраженной дисфункции биопротеза может возникать уже к 7-му году после имплантации протеза [11]. Таким образом, у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет проведение повторной операции становится неизбежным.

При повторном хирургическом вмешательстве и эксплантации протеза существует большой риск дополнительного повреждения параклапанных структур сердца. Для снижения риска при реоперации ведется разработка новых биопротезов и методов их имплантации. Каркасный ксеноперикардальный биопротез с системой «easy change» МедИнж-БИО (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия) теоретически позволяет снизить количество осложнений при повторных операциях, связанных с эксплантацией протеза. Система «easy change» заключается в особой конструкции манжеты с разжимным элементом, который должен позволять в будущем провести операцию реимплантации клапана, существенно уменьшив периоперационные риски и время операции.

Отдельно имплантируемая манжета исключает вероятность повреждения запирающего элемента биологического протеза как в процессе завязывания фиксирующих манжету узлов, так и при прошивании манжеты имплантируемого протеза клапана сердца. Имплантация манжеты отдельно от биологического клапана в митральную/трикуспидальную позицию устраняет высокую вероятность захлестывания нитей вокруг высоких стоек биопротеза в момент погружения его в фиброзное кольцо.

Имплантация биологического аортального протеза МедИнж-БИО не вызывает технических сложностей, несмотря на конструктивные особенности данного митрального протеза: разжимной элемент манжеты клапана позволяетшивать манжету без створочного аппарата (рис. 1). Фиброзное кольцо митрального клапана и манжета биопротеза прошиваются отдельными полифиламентными нитями на синтетических прокладках согласно стандартной методике. Далее производится имплантация манжеты с последующим завязыванием нитей. Корпус со створками устанавливается в манжету протеза при разведенных кулачках разжимного кольца манжеты (рис. 2). С целью профилактики самопроизвольного раскрытия кольца его кулачки фиксируются полифиламентной нитью.

Конструкция манжеты создает возможность многократной, малотравматичной для внутрисердечных структур замены искусственного клапана в случае возникновения его дисфункций. На рисунке 3 представлен имплантированный протез в митральной позиции. Конфигурация биологического протеза позволяет использовать альтернативные методы имплантации и реимплантации при миниинвазивном доступе.

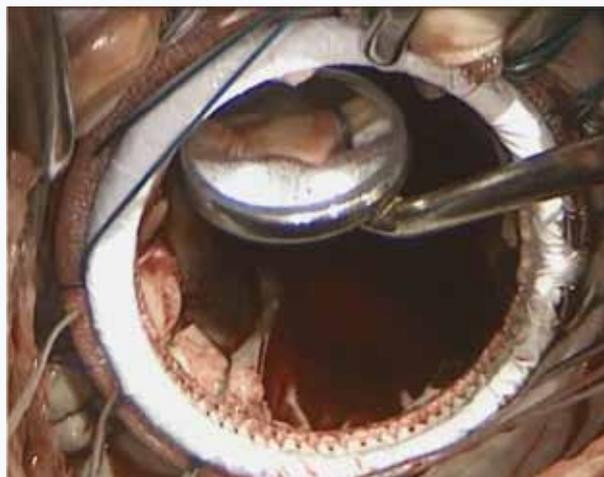


Рис. 1. Манжета имплантирована в фиброзное кольцо митрального клапана

Fig. 1. Cuff is implanted in the fibrous ring of the mitral valve

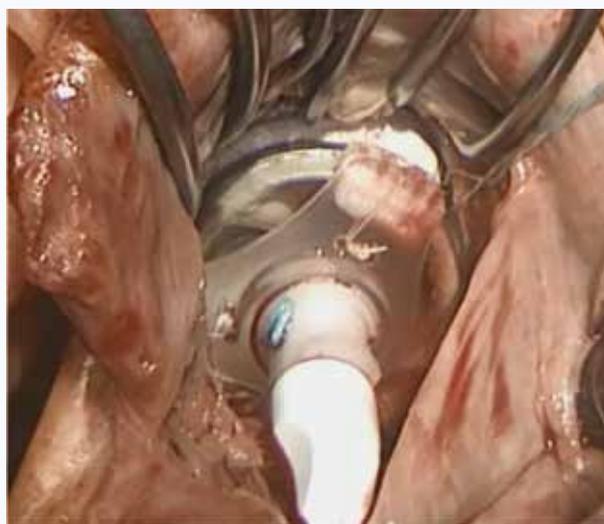


Рис. 2. Имплантация запирающего элемента в ранее пришитую манжету

Fig. 2. The prosthetic valve is fitted into the implanted cuff



Рис. 3. Имплантированный протез в митральной позиции

Fig. 3. Implanted prosthesis in the mitral position

На основе приведенных выше данных можно заключить, что ксеноперикардальные биопротезы митрального клапана МедИнж-БИО достаточно адекватно корригируют внутрисердечную гемодинамику.

Таким образом, первый опыт использования биологических митральных протезов МедИнж-БИО продемонстрировал удовлетворительный клинический результат при упрощении процедуры имплантации и, возможно, снижение риска хирургических осложнений при повторных вмешательствах. Однако для формулирования

окончательных и статистически значимых выводов об эффективности и целесообразности использования данной хирургической процедуры необходимо увеличение объема и периода наблюдений. В дальнейшем будут представлены результаты наблюдения за пациентами с целью оценки изменений функции ЛЖ, размеров ЛП, а также изучения вероятности развития специфических протез-обусловленных осложнений, удобства применения системы «easy change» при повторных вмешательствах.

Литература

1. Островский Ю.П. Хирургия сердца. Руководство. М.: Медицинская литература; 2007:576.
2. Braunwald N.S., Cooper T., Morrow A.G. Complete replacement of the mitral valve: successful clinical application of a flexible polyurethane prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1960;40:111.
3. Carpentier A. Cardiac valve surgery the "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983;86(3):323–337.
4. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца (текст доступен в электронной версии). *Российский кардиологический журнал.* 2018;(7):103–155. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155.
5. Mostafa E.A., El Midany A.A., Taha A.S., El-Aasy S.R., Doghish A.A., Helmy A. et al. On-X versus St Jude Medical Mechanical Prosthesis in mitral position: are we moving forward in design technology? *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2018;59(2):252–258. DOI: 10.23736/S0021-9509.17.10044-3.

References

1. Ostrovskij Ju.P. Heart surgery. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2007:576 (In Russ.).
2. Braunwald N.S., Cooper T., Morrow A.G. Complete replacement of the mitral valve: successful clinical application of a flexible polyurethane prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1960;40:111.
3. Carpentier A. Cardiac valve surgery the "French correction". *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983;86(3):323–337.
4. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(7):103–155 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155.
5. Mostafa E.A., El Midany A.A., Taha A.S., El-Aasy S.R., Doghish A.A., Helmy A. et al. On-X versus St Jude Medical Mechanical Prosthesis in mitral position: are we moving forward in design technology? *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2018;59(2):252–258. DOI: 10.23736/S0021-9509.17.10044-3.
6. Society of Thoracic Surgeons National Database Committee. Annual Report 1999. Durham, N.C.: STS; 2000:52.

Информация о вкладе авторов

Козлов Б.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Петлин К.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Косовских Е.А. – получение, анализ и интерпретация данных.

Шипулин В.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Панфилов Д.С. – разработка концепции и дизайна исследования.

Черных Ю.Н. – получение, анализ и интерпретация данных.

6. Society of Thoracic Surgeons National Database Committee. Annual Report 1999. Durham, N.C.: STS; 2000:52.
7. Society of Thoracic Surgeons National Database Committee. Shahian D.M., Peterson E.D. Data analyses of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Durham, N.C.; 2011.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Издательство НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева; 2016:208.
9. Gammie J.S., Sheng S., Griffith B.P., Peterson E.D., Rankin J.S., O'Brien S.M. et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(5):1431–1437. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.064.
10. Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., Lingala B., Patrick W.L., Fischbein M.P. et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1847–1857. DOI: 10.1056/NEJMoa1613792.
11. Khan S., Trento A., De Robertis M., Kass R.M., Sandhu M., Czer L.S. et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001;122(2):257–269. DOI: 10.1067/mtc.2001.115238.

7. Society of Thoracic Surgeons National Database Committee. Shahian D.M., Peterson E.D. Data analyses of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Durham, N.C.; 2011.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Cardiovascular Surgery 2015. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow: Publishing House NTS SSH after A.N. Bakuleva; 2016:208 (In Russ.).
9. Gammie J.S., Sheng S., Griffith B.P., Peterson E.D., Rankin J.S., O'Brien S.M. et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(5):1431–1437. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.064.
10. Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., Lingala B., Patrick W.L., Fischbein M.P. et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1847–1857. DOI: 10.1056/NEJMoa1613792.
11. Khan S., Trento A., De Robertis M., Kass R.M., Sandhu M., Czer L.S. et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001;122(2):257–269. DOI: 10.1067/mtc.2001.115238.

Information on author contributions

Kozlov B.N. – verification of critical intellectual content, development of research concept and design, and final approval of the manuscript for publication.

Petlin K.A. – development of the concept and design of the study and verification of critical intellectual content.

Kosovskikh E.A. – receiving, analyzing, and interpreting data.

Shipulin V.M. – verification of critical intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Panfilov D.S. – development of research concept and design.

Chernykh Yu.N. – receiving, analyzing and interpreting data.



Сведения об авторах

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Петлин Константин Александрович, канд. мед. наук, врач отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9906-9945.

E-mail: kpetlin@yandex.ru.

Косовских Екатерина Алексеевна, ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5055-5950.

E-mail: katekorovina93@gmail.com.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1956-0692.

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

Панфилов Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, врач отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3614-1548.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Черных Юлия Николаевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2733-5604.

E-mail: eva00@list.ru.

 **Косовских Екатерина Алексеевна**, e-mail: katekorovina93@gmail.com.

Information about the authors

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Konstantin A. Petlin, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9906-9945.

E-mail: kpetlin@yandex.ru.

Ekaterina A. Kosovskikh, Medical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5055-5950.

E-mail: katekorovina93@gmail.com.

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1956-0692.

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

Dmitry S. Panfilov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3614-1548.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Yulia N. Chernykh, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2733-5604.

E-mail: eva00@list.ru.

 **Ekaterina A. Kosovskikh**, e-mail: katekorovina93@gmail.com.

Received May 07, 2019

Поступила 07.05.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-61-69>
УДК 616.12-005.4-089.819-072.1-06:616.61-001.3-008.64-07-08

Диагностика и профилактика контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах

О.Е. Сафьянова, А.Н. Репин, Е.О. Вершинина

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

Аннотация

В последние годы наблюдается непрерывный рост числа выполняемых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ ОПП) – одно из основных осложнений у пациентов, которые подвергаются коронарной ангиографии и чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Фильтрационную функцию почек принято оценивать по уровню эндогенного креатинина или при применении расчетных формул, основанных также на концентрации креатинина. Наиболее перспективными для раннего выявления ОПП признаны плазматические биомаркеры, одним из которых является цистатин С.

Цель работы: 1) оценить эффективность профилактики контраст-индуцированного повреждения почек при применении нагрузочной дозы статинов; 2) изучить возможность ранней диагностики почечного повреждения с помощью нового биомаркера цистатина С.

Материал и методы. Были выбраны больные ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденной гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий и клинически проявлявшейся стенокардией напряжения. До эндоваскулярного вмешательства пациентам была назначена нагрузочная терапия статинами (группа I – терапия аторвастатином, группа II – терапия розувастатином). Всем больным проводили общеклиническое обследование, серийное исследование показателей биохимического анализа крови: креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, С-реактивного белка (СРБ), уровня цистатина С, вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. Снижение функции почек по показателям СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 5-е сутки отмечено у 12 пациентов (34,3%) в группе I и у 9 больных (27,3%) в группе II. Исследование цистатина С в крови позволило провести раннюю диагностику КИ ОПП через 12 ч и 24 ч после эндоваскулярного вмешательства.

Заключение. Новый биомаркер цистатин С является надежным индикатором почечной функции. Противовоспалительный эффект, оцененный показателем высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), у пациентов с коронарной болезнью сердца при плановом эндоваскулярном вмешательстве с применением розувастатина был существенно сильнее по сравнению с терапией аторвастатином.

Ключевые слова:	атеросклероз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, контраст-индуцированное острое повреждение почек, нефропатия, стабильная стенокардия, стентирование, 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.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 128 от 23.12.2014 г.).
Для цитирования:	Сафьянова О.Е., Репин А.Н., Вершинина Е.О. Диагностика и профилактика контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-61-69 .

✉ Сафьянова Ольга Евгеньевна, e-mail:olga_c28@mail.ru.

Diagnosis and prevention of contrast-induced acute kidney injury in coronary artery disease patients undergoing endovascular intervention

Olga E. Safyanova, Alexey N. Repin, Elena O. Vershinina

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

Abstract

Introduction. In recent years, there has been a continuous increase in the number of endovascular interventions performed on the coronary arteries. Contrast-induced acute kidney injury is one of the main complications in patients who undergo coronary angiography and percutaneous coronary intervention (PCI). The filtration function of kidneys is usually evaluated by the level of endogenous creatinine or using calculation formulas also based on the concentration of creatinine. Plasma biomarkers, one of which is cystatin C, are the most promising for early detection of acute kidney injury.

Purpose. (1) To evaluate the effectiveness of the prevention of contrast-induced kidney injury in patients administered with a loading dose of statins before endovascular intervention; (2) to study the prospects for early diagnosis of kidney injury using a new biomarker, cystatin C.

Material and Methods. Patients with coronary artery disease, confirmed by epy hemodynamically significant stenosis of coronary arteries and clinically manifested angina pectoris, were selected. Before the endovascular intervention, patients were administered with loading doses of statins (group 1 received atorvastatin; group 2 received rosuvastatin). All patients underwent the following studies: general clinical examination; serial biochemical blood tests for creatinine, urea, uric acid, potassium, c-reactive protein, and cystatin C; and glomerular filtration rate assessment.

Results. A decrease in renal function with a glomerular filtration rate of less than 60 mL/min/1.73 m² on day 5 was observed in 12 patients (34.3%) of group 1 and 9 patients (27.3%) of group 2. The blood study of cystatin C level allowed establishing an early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury 12 and 24 h after endovascular intervention.

Conclusions. A new biomarker, cystatin C, is a reliable indicator of kidney function. The anti-inflammatory effect, evaluated based on the high sensitivity c-reactive protein, was significantly more pronounced in coronary artery disease patients undergoing planned endovascular intervention and receiving loading doses of rosuvastatin compared to atorvastatin.

Keywords:	coronary atherosclerosis, coronary heart disease, contrast-induced acute kidney injury, nephropathy, stable angina pectoris, stenting, 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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 128 from 23.12.2014).
For citation:	Safyanova O.E., Repin A.N., Vershinina E.O. Diagnosis and prevention of contrast-induced acute kidney injury in coronary artery disease patients undergoing endovascular intervention. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-61-69 .

Введение

В эпоху развития медицинских технологий чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали наиболее распространенным методом хирургического лечения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Наблюдается постоянный рост числа выполняемых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ ОПП) – одно из немаловажных осложнений у пациентов, которым выполняются эндоваскулярные вмешательства [14]. Несмотря на прогресс, достигнутый в разработке контрастных ве-

ществ, они обладают рядом неблагоприятных свойств, в т. ч. нефротоксичностью. Предотвращение данного нередкого осложнения остается актуальной проблемой. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является предвестником хронической почечной недостаточности. Нарушение почечной функции ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Частота КИ ОПП в настоящий период времени оценивается как высокая (до 50%) среди пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями почек и, скорее всего, останется высокой, так как использование контрастных методов диагностики и лечения продолжает расширяться [5, 6].

Фильтрационную почечную функцию оценивают по уровню эндогенного креатинина, а также используя формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в частности Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi). Известно, что сывороточный креатинин не является специфическим показателем при выявлении повреждения почек, поэтому для вычисления СКФ, кроме уровня сывороточного креатинина в крови, необходим учет таких важных показателей, как расовая принадлежность, пол, возраст, вес, рост [7, 8].

Наиболее перспективными для раннего выявления ОПП являются плазматические и мочевые биомаркеры. В последние годы возрос интерес к цистатину С как альтернативному биомаркеру при диагностике состояния почечной функции. Данный маркер связан с острым повреждением почечной паренхимы, клеточной пролиферацией, дифференцировкой, апоптозом, нарушениями иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов [9, 10].

В рекомендациях по реваскуляризации миокарда для профилактики КИН рекомендовано использование гидратации у пациентов со средней и тяжелой степенью хронической болезни почек (ХБП) с уровнем доказанности IA, а также терапия статинами в высоких дозах с уровнем доказанности IIA. Выбор оптимального статина, длительность его приема и эффективность нагрузочных доз статинов в предотвращении КИ ОПП не исследованы.

Цель работы: 1) оценить эффективность профилактики контраст-индуцированного повреждения почек при применении нагрузочной дозы статинов; 2) изучить возможность ранней диагностики почечного повреждения при плановом эндоваскулярном лечении с помощью нового биомаркера цистатина С.

Материал и методы

Все пациенты с ИБС, клинически проявлявшейся стенокардией напряжения и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, были направлены на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Больные были ознакомлены с планируемым порядком обследования и лечения, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, клапанными поражениями сердца, противопоказаниями к эндоваскулярному вмешательству, а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

В проспективное исследование включены 68 больных, которым была назначена липидснижающая терапия до ЧКВ. Методом конвертов больные были разделены на две группы. Пациентам группы I был назначен аторвастатин в дозе 80 мг в течение 7 дней: 3 сут до эндоваскулярного вмешательства и 4 сут после него. К группе II были отнесены пациенты, находившиеся на терапии розувастатином в дозе 40 мг в течение 7 дней: 3 сут до ЧКВ и 4 сут после ЧКВ (рис. 1).

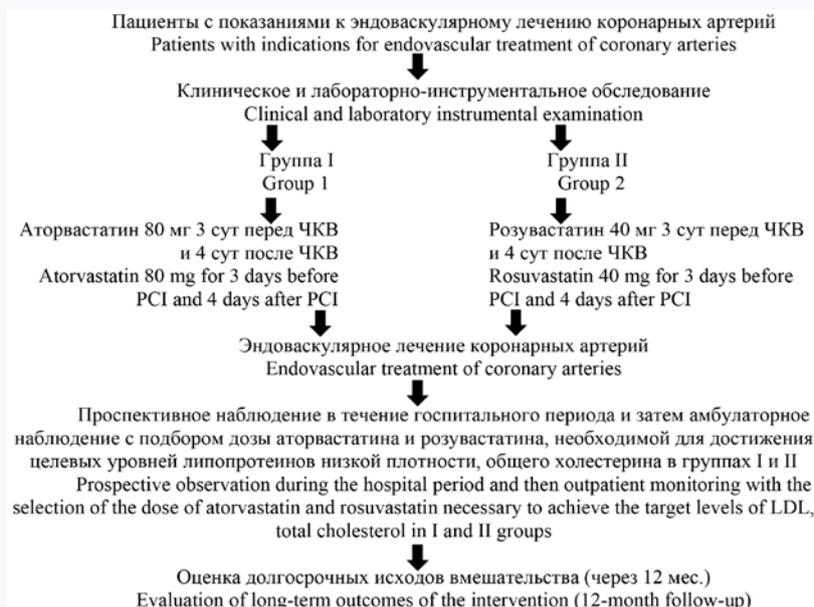


Рис. 1. Схема назначения нагрузочных доз статинов
Fig. 1. Regimen for administration of loading doses of statins

При включении пациентов в исследование проводилось изучение клиничко-anamnestических данных. По анамнестическим данным, факторам риска, функциональному классу стенокардии, хронической сердечной недостаточности обе группы больных не различались. При ЧКВ использовались низкоосмолярные контраст-

ные вещества (йоверсол, йогексол, йобитридол). Статистически значимых различий в объемах введенного контрастного вещества у наблюдаемых пациентов не выявлено. Были изучены данные о сопутствующих заболеваниях, стаже курения, семейном анамнезе (табл. 1).

Таблица 1. Исходные клинические и операционные показатели пациентов
Table 1. Baseline clinical characteristics and surgical parameters in study patients

Показатели Parameters	Группа 1, n = 33 Group 1, n = 33	Группа II, n = 35 Group 2, n = 35	p-value
Пол (муж.), n Gender (male), n	29	31	1,00
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃) Age, years, Me (Q ₁ ; Q ₃)	58 (54–63)	57 (51–63)	0,61
Вес, кг, Me (Q ₁ ; Q ₃) Weight, kg, Me (Q ₁ ; Q ₃)	82 (71–96)	90 (78–96)	0,31
Индекс массы тела, Me (Q ₁ ; Q ₃) Body mass index, Me (Q ₁ ; Q ₃)	28 (25,6–31,7)	29,4 (26–33,3)	0,32
Артериальная гипертензия, n/% Hypertension, n/%	29/87,9	28/80	0,51
Сахарный диабет, n/% Diabetes, n/%	2/6,06	5/14,29	0,43
Заболевания почек, n/% Kidney diseases, n/%	12/36,4	7/20,0	0,18
Постинфарктный кардиосклероз, n/% Postinfarction cardiosclerosis, n/%	24/72,7	29/82,9	0,39
Стенокардия напряжения, n/%: Angina pectoris, n/%:			
– 1-й функциональный класс – functional class 1	5/15,15	7/20	0,75
– 2-й функциональный класс – functional class 2	13/39,4	14/40	1,00
– 3-й функциональный класс – functional class 3	15/45,45	14/40	0,81
Хроническая сердечная недостаточность, NYHA, n/% Chronic heart failure, NYHA, n/%			
– 1-й функциональный класс – functional class 1	13/39,4	14/40	1,00
– 2-й функциональный класс – functional class 2	11/33,3	17/48,6	0,23
– 3-й функциональный класс – functional class 3	9/27,3	4/11,4	0,13
Предшествующие реваскуляризации, n/% Previous revascularization, n/%	11/33,3	15/42,9	0,46
Количество пораженных сосудистых бассейнов, n/%: The number of affected arteries, n/%:			
– 1	9/27,3	11/31,4	0,79
– 2	16/48,5	12/34,3	0,33
– 3	8/24,2	12/34,3	0,43

Всем больным проводили общеклиническое обследование (при поступлении, через один год), серийное исследование показателей биохимического анализа крови: сывороточного креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, СРБ, уровня цистатина С, вычисляли СКФ. Кроме того, выполняли исследования показателей липидного профиля крови (исходно, через 6 и 12 мес.).

Развитие КИ ОПП определяли как увеличение сывороточного креатинина более чем на 44,2 мкмоль/л (> 0,5 мг/дл) или снижение СКФ на 25% и более в течение трех дней после внутрисосудистого введения контраста при отсутствии альтернативных причин [19].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA, версия 7,0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Данные

представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, \min – минимальное абсолютное значение показателя, \max – максимальное абсолютное значение показателя, а также $Me (Q_1-Q_3)$, где Me – медиана, Q_1-Q_3 – нижний и верхний квартили. Статистическую значимость определяли с помощью t-критерия Стьюдента. В остальных случаях использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Анализ различия частот проводили при помощи критерия Фишера. Качественные признаки сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи признаков применяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Характер зависимости риска наступления КИН от значений различных предикторов определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа – логистической регрессии. Критический уро-

вень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 [15].

Результаты

Высокий риск КИН по шкале R. Mehran в сумме баллов 11–15 выявлен у пяти пациентов (7,35% из общего количества); в группу среднего риска (сумма баллов 6–10) вошли 15 больных (22,1% от общего числа); 48 пациентов (70,6%) определены в группу низкого риска развития КИН по балльной шкале (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки риска развития контраст-индуцированной нефропатии по шкале R. Mehran

Table 2. Risk assessment results for contrast-induced nephropathy (CIN) by the R. Mehran scale

Показатели Parameters	Группа I Group 1 $n = 33$	Группа II Group II $n = 35$	p -value
Число пациентов с низким риском КИН по R. Mehran, n (%) Number of patients at low risk of CIN according to R. Mehran, n (%)	24 (72,7)	29 (82,9)	0,46
Число пациентов со средним риском КИН по R. Mehran, n (%) Number of patients at moderate risk of CIN according to R. Mehran, n (%)	6 (18,2)	5 (14,3)	0,46
Число пациентов с высоким риском КИН по R. Mehran, n (%) Number of patients at high risk of CIN according to R. Mehran, n (%)	3 (9,1)	1 (2,9)	0,46

При плановом ЧКВ на фоне приема нагрузочных доз статинов КИ ОПП развилось у пяти больных (7,94% от общего количества пациентов): в группе I (терапия аторвастатином) – у четырех пациентов, в группе II (терапия розувастатином) – у одного пациента, что составило 12,12 и 3,33% соответственно, $p < 0,02$.

В обеих группах наблюдалось повышение уровня сывороточного креатинина после ЧКВ. Его увеличение зафиксировано через 48 ч после эндоваскулярного вмешательства с введением контрастного вещества, а нормализация значений отмечалась на 5-е сут (табл. 3).

В среднем увеличение концентрации креатинина до пикового уровня в группе больных, принимающих нагрузочную дозу аторвастатина, оказалось выше, чем в группе II с нагрузочной дозой розувастатина ($14,3 \pm 13,5\%$ в группе I; $8,1 \pm 10,6\%$ в группе II, $p = 0,024$), таблица 4.

Статистически значимое снижение СКФ, вычисленной по формуле СКД-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), выявлено через 48 и 72 ч после выполнения ЧКВ в обеих группах в сравнении с исходными значениями (табл. 5).

Таблица 3. Динамика изменения уровня креатинина, Me (Q_1-Q_3)
Table 3. Changes in creatinine levels, Me (Q_1-Q_3)

Показатели Parameters	Группа I Group 1 $n = 33$	Группа II Group 2 $n = 35$	p -value
Исходно Baseline	94 (86–101)	88,5 (83–108)	0,92
12 ч 12 h	95 (85,1–111,5)	92,6 (83,7–101,3)	0,46
24 ч 24 h	93 (83–101)	95 (81–105)	0,84
48 ч 48 h	99,5 (90–108,5)	95 (83–107)	0,46
72 ч 72 h	92,5 (88–105)	89 (81–97)	0,29
5 сут Day 5	85,5 (79–98)	88,5 (80–99)	0,70

Таблица 4. Концентрация креатинина, %

Table 4. Creatinine concentration, %

Повышение креатинина Creatinine increase	Группа I Group 1 $n = 33$	Группа II Group 2 $n = 35$	p -value
$M \pm SD$ (min–max), Me (Q_1-Q_3)	$14,3 \pm 13,5$ (0–56,7) 11,6 (4,6–19,2)	$8,1 \pm 10,6$ (0–51,5) 4,74 (1,2–13,2)	0,024

Таблица 5. Изменение скорости клубочковой фильтрации, Me (Q_1-Q_3)

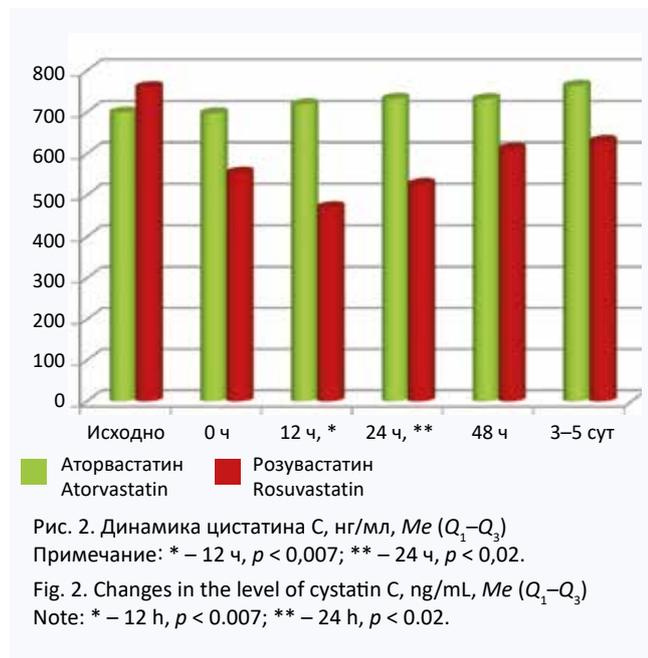
Table 5. Changes in glomerular filtration rate, Me (Q_1-Q_3)

Показатели Parameters	Группа I Group 1 $n = 33$	Группа II Group 2 $n = 35$	p -value
Исходно Baseline	75 (67–87)	80 (61–87)	0,67
12 ч 12 h	71 (61–88)	79 (66–91)	0,07
24 ч 24 h	72 (68–87)	74 (62–89)	0,12
48 ч 48 h	71 (61–80)	76,5 (60,5–89)	0,049
72 ч 72 h	77,5 (65–81)	85 (72,5–94)	0,045
5 сут Day 5	84 (70–93)	82,5 (67–91,5)	0,68

Сниженная функция почек по показателям СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² исходно оказалась у шести пациентов. На 5-е сутки после эндоваскулярного вмешательства увеличилось количество больных, у которых СКФ составляла менее 60 мл/мин/1,73 м²: в группе I, принимавшей нагрузочные дозы аторвастатина, – до 12 пациентов (34,3%), в группе II при терапии розувастатином – до 9 пациентов (27,3%).

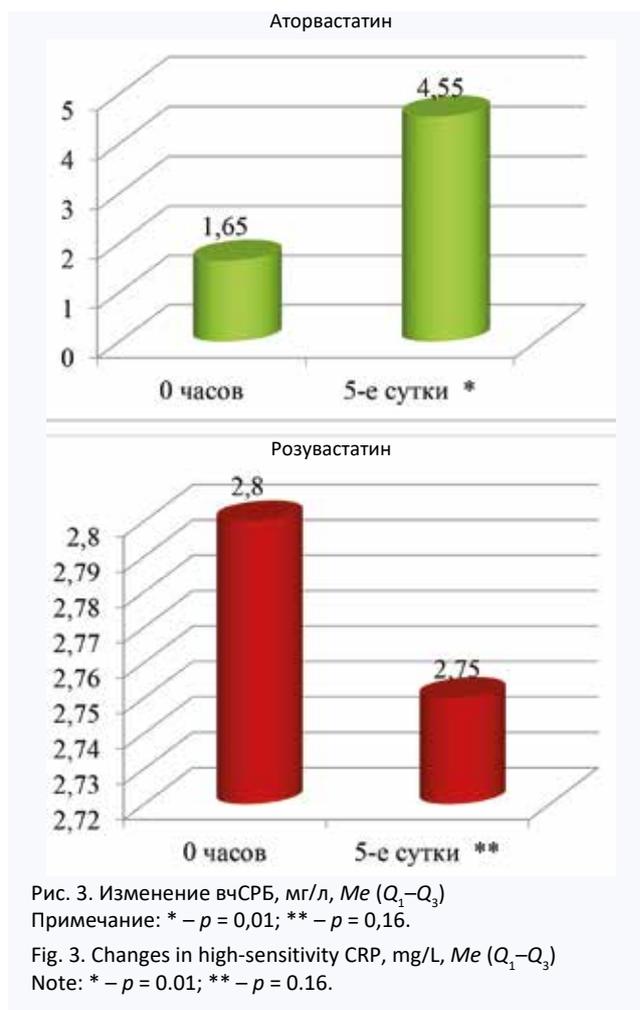
При оценке концентрации сывороточного цистатина С проводился анализ крови при поступлении, в день ЧКВ

(0 ч), через 12, 24, 48 ч, на 3-и и 5-е сут. Выявлено статистически значимое повышение нового биомаркера через 12 ч и 24 ч после введения контрастного вещества во время эндоваскулярного вмешательства как в группе I, так и в группе II (рис. 2).



Таким образом, сравнивая методы оценки почечного повреждения, была исследована динамика уровней креатинина, плазматического цистатина С, рассчитаны изменения СКФ у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство с введением контрастного вещества. Динамика концентрации креатинина в крови не показала значимых изменений за период наблюдения пациентов, тогда как расчет СКФ продемонстрировал снижение почечной функции через 48 ч и 72 ч после внутрисосудистого введения контрастного вещества, а уровень цистатина С – через 12 и 24 ч после ЧКВ. Из результатов данного исследования следует, что определение концентрации цистатина С диагностирует контраст-индуцированное повреждение почек у больных ИБС в наиболее ранние часы.

Для оценки противовоспалительной способности статинов исследована динамика высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) у наблюдаемых пациентов при поступлении, в день проведения ЧКВ и на 5-е сут после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. В группе нагрузки аторвастатином на 5-е сутки после хирургического вмешательства на коронарных артериях отмечалось статистически значимое повышение вЧСРБ по сравнению с исходным значением, что представляется закономерным ответом на вмешательство: 4,55 (1,6–8,7), Me (Q₁–Q₃), $p = 0,01$. В группе лечения розувастатином не было отмечено значимой динамики СРБ в сравнении с исходным значением: 2,75 (1,5–6,5), Me (Q₁–Q₃), $p = 0,16$ (рис. 3). Таким образом, назначение нагрузочной дозы розувастатина предотвратило значимое повышение СРБ после ЧКВ.



Обсуждение

Полученные данные СКФ по расчетам СКD-Epi и по формуле Кокрофта – Голта наиболее точно соответствуют значениям при развитии КИ ОПП. В данном исследовании получены статистически значимые изменения СКФ. Для вычисления, кроме концентрации креатинина в крови, необходимо использование таких значимых показателей, как пол, возраст, вес, рост. Снижение функции почек после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда отмечено через 48 ч с последующим восстановлением на 5-е сут, что соответствует данным литературы. При расчете по шкале R. Mehran количество пациентов с КИН в нашем исследовании составило 15 больных. Предотвратить развитие КИН удалось у 10 пациентов [10–14].

Цистатин С – протеин, относящийся к группе II генетического семейства цистатинов, содержится в плазме крови. Данный белок с постоянной скоростью продуцируется клетками организма, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Исследования, проведенные с новым биомаркером, показали, что уровень цистатина С у больных, находящихся на гемодиализе, был в 13 раз выше, чем у здоровых лиц. Также выполнены сравнительные научные работы по изучению зависимости концентрации данного

диагностического протеина в сыворотке от значений СКФ. Было отмечено, что показатель цистатина С в крови, в отличие от плазматического креатинина, одинаков для мужчин, женщин и детей. Также не выявлено зависимости от этнической принадлежности, пола, возраста, мышечной массы, особенностей питания, физической активности. Было установлено, что чем тяжелее нефропатия, тем хуже цистатиновый биомаркер фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Уровень нового биомаркера существенно возрастает уже на ранних стадиях нарушения функции почек. Таким образом, цистатин С считается маркером рентгеноконтрастной нефропатии, которая является прототипом опосредованной гипоксией нефротоксичности при дистальном тубулярном повреждении.

Как известно, розувастатин является полностью синтетическим гиполипидемическим средством со средней дозировкой активного компонента. Аторвастатин относится к статинам III поколения, как и розувастатин он имеет синтетическое происхождение, однако содержит высокую дозу действующего вещества. За счет плейотропных свойств статины могут оказывать существенный положительный эффект в снижении КИ ОПП. Исходя из полученных результатов нашего исследования, можно предположить, что у розувастатина плейотропные свойства выражены сильнее, чем у аторвастатина. Статины способствуют снижению экспрессии семейства интерлейкинов, обладающих провоспалительной направленностью действия, снижают уровень растворимого протеина, связанного с фактором некроза опухолей. Механизмы, лежащие в основе развития ОПП, связанного с применением рентгеноконтрастного вещества, еще предстоит выяснять, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев [11–13, 15].

Предполагают, что КИ ОПП возникает в результате синергической комбинации прямого токсического эффекта рентгеноконтрастного вещества на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медуллярной ишемией и преренальных факторов риска. К данным факторам риска относятся ХБП, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, возраст, артериальная гипертензия, низкий уровень гематокрита, а также независимые от пациента предикторы развития ОПП: высокая осмолярность, объем и вязкость контрастных препара-

тов [14, 16–20]. Оптимальная медикаментозная терапия для предупреждения возникновения КИ ОПП у пациентов с умеренным и высоким риском пока не разработана. Таким образом, несмотря на использование менее нефротоксичных препаратов, а также применение краткосрочных нагрузочных доз статинов, риск возникновения КИ ОПП остается значительным, преимущественно среди пациентов с имеющимся нарушением функции почек.

Заключение

Частота развития КИ ОПП у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий при плановых чрескожных эндоваскулярных вмешательствах на фоне приема высоких доз розувастатина оказалась ниже в сравнении с нагрузочной терапией аторвастатином – 3,33 и 12,12% соответственно. В среднем увеличение концентрации сывороточного креатинина до максимального уровня у больных, получающих аторвастатин, оказалось выше, чем в группе II с нагрузочной терапией розувастатином (14,3 против 8,1%; $p = 0,024$).

Снижение СКФ, вычисленной по формуле СКД-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), выявлено через 48 и 72 ч после выполнения ЧКВ, в то время как исследование плазматического цистатина С показало снижение почечной функции через 12 и 24 ч после хирургического вмешательства с введением контрастного вещества. Данный биомаркер является более специфическим показателем снижения СКФ, чем креатинин и расчетные формулы. Цистатин С служит эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности, даже при нормальном уровне креатинина.

Противовоспалительный эффект был оценен показателем вЧСРБ. У пациентов с атеросклеротической болезнью сердца при плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на терапии розувастатином он был существенно сильнее в сравнении с группой больных с применением аторвастатина.

Таким образом, применение розувастатина с целью предотвращения КИ ОПП при проведении ЧКВ на коронарных артериях у пациентов с ИБС представляется предпочтительным в сравнении с аторвастатином в связи с более выраженным нефропротективным и противовоспалительным эффектом.

Литература

1. Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr., Jacobs A.K., Kern M.J., King S.B. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.001.
2. The top ten causes of death. Geneva, World Health Organization; 2012.
3. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Саргсян А.З. Эндоваскулярное лечение пациентов с нештатным коронарным руслом. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2013;55(6):19–25.
4. Prasad V., Gandhi D., Stokum C., Miller T., Jindal G. Incidence of contrast material-induced nephropathy after neuroendovascular procedures. *Radiology.* 2014;273(3):853–858. DOI: 10.1148/radiol.14131104.
5. Kim J.H., Yang J.H., Choi S.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H. et al. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1830–1835. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.022.
6. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(15):1419–1428. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.035.
7. Pyxaras S.A., Sinagra G., Mangiacapra F., Perkan A., Di Serafino L., Vitrella G. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am. J. Cardiol.* 2013;111:684–688. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.018.
8. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Marana I. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:1780–1785. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.043.
9. Brown J.R., Malenka D.J., De Vries J.T., Robb J.F., Jayne J.E., Friedman B.J. et al. Transient and persistent renal dysfunction are predic-

- tors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008;72(3):347–354. DOI: 10.1002/ccd.21619.
10. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;118(2):5–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-5-81.
 11. Li Y., Liu Y., Fu L., Mei C., Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(4):e34450. DOI: 10.1371/journal.pone.0034450.
 12. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M., Dabizzi L., Biagini D. et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016;21(2):159–166. DOI: 10.1177/1074248415599062.
 13. Lee H.G., Kim W.K., Yeon J.Y., Kim J.S., Kim K.H., Jeon P. et al. Contrast-induced acute kidney injury after coil embolization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Yonsei Medical Journal.* 2018;59(1):107–112. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.1.107.
 14. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M. et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(7):1393–1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
 15. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(3):61–67. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67.
 16. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Барбараш О.Л. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(3):39–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-39-47.
 17. Шалаева О.Е., Вершинина Е.О., Репин А.Н. Применение нагрузочных доз статинов для профилактики контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(4):111–118. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-111-118.
 18. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;122(23):2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.
 19. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E. et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115(25):3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
 20. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., Lauri G., Marana I., De Metrio M. et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(3):170–177. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00006.
- ## References
1. Smith S.C. Jr., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr., Jacobs A.K., Kern M.J., King S.B. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.001.
 2. The top ten causes of death. Geneva, World Health Organization; 2012.
 3. Bokeria L.A., Alekyan B.G., Sargsyan A.Z. Endovascular treatment of patients with a non-coronary coronary bed. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;55(6):19–25 (In Russ.).
 4. Prasad V., Gandhi D., Stokum C., Miller T., Jindal G. Incidence of contrast material-induced nephropathy after neuroendovascular procedures. *Radiology.* 2014;273(3):853–858. DOI: 10.1148/radiol.14131104.
 5. Kim J.H., Yang J.H., Choi S.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H. et al. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1830–1835. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.022.
 6. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(15):1419–1428. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.035.
 7. Pyxaras S.A., Sinagra G., Mangiacapra F., Perkan A., Di Serafino L., Vitrella G. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am. J. Cardiol.* 2013;111:684–688. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.018.
 8. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Marana I. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:1780–1785. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.043.
 9. Brown J.R., Malenka D.J., De Vries J.T., Robb J.F., Jayne J.E., Friedman B.J. et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008;72(3):347–354. DOI: 10.1002/ccd.21619.
 10. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russ. J. Cardiol.* 2015;118(2):5–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-5-81.
 11. Li Y., Liu Y., Fu L., Mei C., Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(4):e34450. DOI: 10.1371/journal.pone.0034450.
 12. Tropeano F., Leoncini M., Toso A., Maioli M., Dabizzi L., Biagini D. et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly: Post Hoc Analysis of the PRATO-ACS Trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016;21(2):159–166. DOI: 10.1177/1074248415599062.
 13. Lee H.G., Kim W.K., Yeon J.Y., Kim J.S., Kim K.H., Jeon P. et al. Contrast-induced acute kidney injury after coil embolization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Yonsei Medical Journal.* 2018;59(1):107–112. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.1.107.
 14. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M. et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(7):1393–1399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
 15. Verшинина Е.О., Репин А.Н. Contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary interventions. *Siberian Medical Journal.* 2016;31(3):61–67 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-61-67.
 16. Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Kazachek Ya.V., Barbarash O.L. Renal function and non-coronary atherosclerosis progression in patients with coronary artery disease one year after coronary artery bypass. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(3):39–47 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-39-47.
 17. Shalaeva O.E., Verшинina E.O., Repin A.N. Administration of loading doses of statins for prevention of contrast-induced kidney injury during endovascular interventions in patients with ischemic heart disease. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(4):111–118 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-111-118.
 18. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;122(23):2451–2455. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.953851.
 19. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., Sharma S.K., Staniloae C.S., Katholi R.E. et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115(25):3189–3196. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671644.
 20. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., Lauri G., Marana I., De Metrio M. et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(3):170–177. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00006.

Информация о вкладе авторов

Сафьянова О.Е. – сбор и анализ материала и литературных данных, подготовка текста статьи.

Репин А.Н. – руководство научной темой статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Вершинина Е.О. – обработка полученных данных, статистическая обработка полученных результатов.

Сведения об авторах

Сафьянова Ольга Евгеньевна, лаборант-исследователь, отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9120-3214.

E-mail: olga_c28@mail.ru.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5452-7455.

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

Вершинина Елена Олеговна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2665-9108.

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

 **Сафьянова Ольга Евгеньевна**, e-mail: olga_c28@mail.ru.

Information on author contributions

Safyanova O.E. – collection and analysis of material and literature data and preparation of the text of the article.

Repin A.N. – supervision of the research and final approval of the manuscript for publication.

Vershinina E.O. – data analysis and statistical processing of the results.

Information about the authors

Olga E. Safyanova, Laboratory Research Assistant, Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9120-3214.

E-mail: olga_c28@mail.ru.

Alexey N. Repin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5452-7455.

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

Elena O. Vershinina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Ambulatory Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2665-9108.

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

 **Olga E. Safyanova**, e-mail: olga_c28@mail.ru.

Received November 18, 2019

Поступила 18.11.2019

Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени

Е.А. Григоренко¹, Н.П. Митьковская¹, О.О. Руммо²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, 220116, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8

Аннотация

Цель. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, целью которого было выявление факторов, определяющих выживаемость пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП), находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы. Обследованы 112 пациентов, среди которых в течение 6 мес. наблюдения умерли 28 человек. Средний балл MELD (Model of End-Stage Liver Disease) среди умерших составил $26,4 \pm 3,72$ (16–36).

Результаты. У умерших пациентов с ХТЗП в сравнении с выжившими реципиентами отмечено более частое выявление сложных видов нарушений ритма: пробежек наджелудочковой и желудочковой тахикардии (ЖТ), эпизодов желудочковой тригеминии, большее количество наджелудочковых экстрасистол, изменения продолжительности интервала QTc и дисперсии QTc. Выявлено, что среди умерших пациентов по сравнению с результатами обследования выживших реципиентов трансплантатов печени отмечались более низкие показатели систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, увеличение размеров правых отделов сердца, диаметра нижней полой вены, пиковой скорости трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии, уменьшение соотношения скорости трансстрикцидального потока в фазу ранней диастолы к скорости потока в фазу систолы правого предсердия, более высокие показатели тропонина I и NTproBNP: 0,60 (0,14–1,00) нг/мл и 0,24 (0,095–0,465) нг/мл соответственно, $p = 0,024$; 125,0 (74,0–187,5) пг/мл и 82,0 (25,0–125,0) пг/мл соответственно, $p = 0,011$.

Заключение. Выделены дополнительные факторы, определяющие риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень тропонина I, значение NTproBNP. Получена информативная и работоспособная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Ключевые слова:	хронические терминальные заболевания печени, трансплантация печени, модель прогнозирования выживаемости.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска (протокол № 2 от 23.02.2012 г.).
Для цитирования:	Григоренко Е.А., Митьковская Н.П., Руммо О.О. Факторы, определяющие жизненный прогноз заболевания у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):70–79. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79 .

Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list

Elena A. Grigorenko¹, Natalya P. Mitkovskaya¹, Oleg O. Rummo²

¹ Belarusian State Medical University,
83, Dzerzhinsky ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

² Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
8, Semashko str., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Abstract

Aim. A single-center prospective cohort study was conducted to identify the factors determining the survival of patients with end-stage liver disease (ESLD) who were on the waiting list for liver transplantation.

Material and Methods. A total of 112 patients were examined including 28 individuals who died within six months of follow-up. The mean score of the model for end-stage liver disease (MELD) was 26.4 ± 3.72 (16–36) among the deceased.

Results. Compared to survivors, the deceased patients with end-stage liver diseases had higher incidences of complex heart rhythm disorders. These conditions include runs of supraventricular and ventricular tachycardia, episodes of ventricular trigeminy, a higher number of supraventricular extrasystoles, and the changes in QTc interval duration and QTc interval dispersion. The study showed that compared to the liver transplant recipients that survived, the casualties showed some common characteristics such as lower values of tricuspid valve annular plane systolic excursion; increased values of right heart size, inferior vena cava diameter, peak tricuspid regurgitation velocity, and systolic pressure in the pulmonary artery; decreased ratio of transtricuspid flow velocity in the early diastole to flow velocity in the right atrial systole phase; and higher values of troponin I [0.60 (0.14–1.00) ng/mL vs. 0.24 (0.095–0.465) ng/mL, $p = 0.024$] and NTproBNP [125.0 (74.0–187.5) pg/mL vs. 82.0 (25.0–125.0) pg/mL, $p = 0.011$].

Conclusions. Heart rate, troponin I level, and NTproBNP value were identified as additional factors determining the risk of adverse outcomes in liver failure patients on the waiting list for liver transplantation. The study resulted in the development of an informative and efficient mathematical model allowing for assessment of sudden death risk in liver failure patients on the waiting list for liver transplantation.

Keywords:	end-stage liver diseases, liver transplantation, survival prediction model.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of 9th Minsk City Clinical Hospital (protocol No. 2 from 23.02.2012).
For citation:	Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O. Prognostic factors for survival of patients on the liver transplant waiting list. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):70–79. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-70-79 .

Введение

Для обозначения терминальной стадии любого прогрессирующего хронического заболевания печени используется определение «хронические терминальные заболевания печени» (ХТЗП, ESLD) [1, 2]. Данная категория пациентов подвержена высокому риску смерти в течение короткого периода времени и представляет собой группу лиц, формирующих лист ожидания трансплантации печени при условии отсутствия противопоказаний для проведения органозамещающей операции [3, 4].

Определение ESLD было введено в клиническую практику по аналогии с термином «заболевание почек терминальной стадии» (ESKD) [1, 5]. В исследовании CANONIC было показано, что развитие и прогрессирование цирроза печени (ЦП) принципиально отличается от

клинического течения заболеваний, приводящих к ESKD [6]. Развитие терминальной стадии хронической болезни почек происходит относительно медленно и предсказуемо, в то время как при ЦП терминальная стадия заболевания может наступить быстро и неожиданно: в течение нескольких дней – у пациентов с относительно сохраненной функцией печени (компенсированный цирроз) либо в острой, молниеносной форме – при наличии декомпенсированного цирроза. Также важным отличием ESLD от ESKD является тот факт, что при терминальной стадии хронической болезни почек почечная недостаточность и ее последствия являются ведущими клиническими проявлениями основного заболевания, приведшего к ESKD, тогда как при ESLD клиническую симптоматику определяет не только повреждение

печени, но и вовлечение в патологический процесс других органов и систем (мозга, почек, надпочечников, сердечно-сосудистой системы) [6, 7].

В исследовании CANONIC при проспективном наблюдении за 1389 пациентами была выявлена прямая сильная связь показателей смертности от ESLD с наличием органной недостаточности и количеством пораженных органов. Было показано, что острая декомпенсация хронической печеночной недостаточности в 33% случаев развивалась в результате присоединения бактериальной инфекции, в 25% случаев – на фоне злоупотребления алкоголем. Однако у значительной части пациентов (42%) наблюдалось неблагоприятное развитие заболевания, приводившее к летальному исходу, при отсутствии установленного триггера. Смертельные исходы регистрировались у пациентов с ESLD как при наличии, так и при отсутствии провоцирующих событий [8, 9].

Традиционное представление о том, что острая печеночная недостаточность является заключительным этапом в развитии декомпенсированного ЦП, не было подтверждено в исследовании CANONIC. Почти половина умерших пациентов не имели в анамнезе деком-

пенсации, или же первый случай острой декомпенсации произошел у них в течение 3 мес. до развития летального исхода. Учитывая вышеизложенное, исследователями был сделан вывод о том, что прогноз выживаемости пациентов с ESLD зависит не только от клинического течения органной недостаточности и количества пораженных органов, но и от других факторов [9, 10].

Цель представленного исследования: выявить факторы, определяющие жизненный прогноз у пациентов с ХТЗП, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, добровольными участниками которого стали 112 пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени. Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1. Основным нозологическим заболеванием, приведшим к необходимости включения исследуемых пациентов в лист ожидания, был ЦП вирусной этиологии – 64,3% ($n = 54$) среди выживших и 82,1% ($n = 23$) среди умерших.

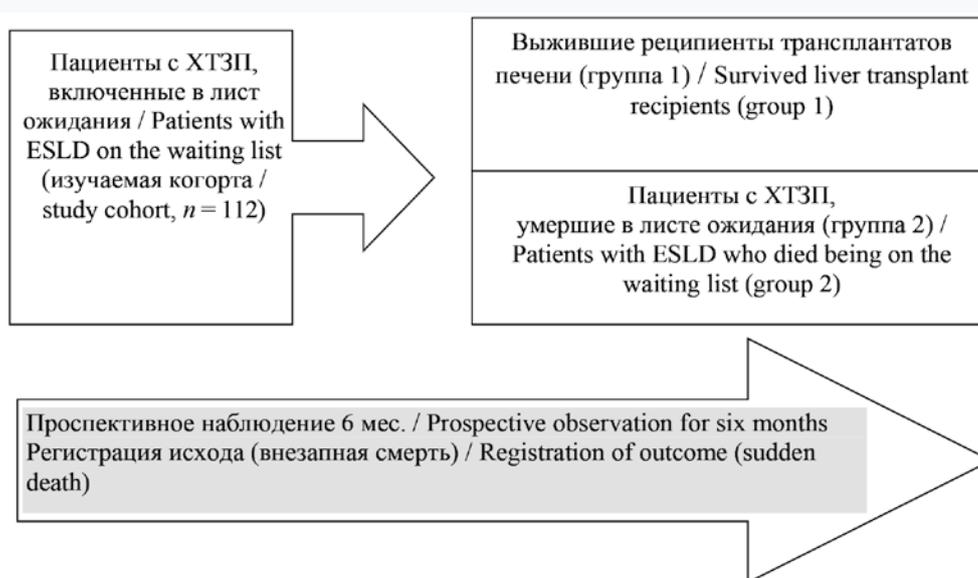


Рис. 1. Схема проведения проспективного когортного исследования пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, включенных в лист ожидания

Fig. 1. The scheme for conducting the prospective cohort study in patients with end-stage liver diseases included on the waiting list

Критерии включения: наличие ХТЗП с неблагоприятным прогнозом для жизни и трудоспособности пациента, при котором прогнозируемая продолжительность жизни меньше, чем в случае выполнения органозамещающей операции.

Критерии невключения в исследование: наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации печени, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) на этапе включения пациента в лист ожидания, выявление стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах помимо

коронарного, наличие сахарного диабета 1-го или 2-го типов.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, смерть пациента от причины, не являющейся исходом основного заболевания.

Определение тяжести терминальной стадии печеночной недостаточности осуществлялось с использованием модели MELD (Model of End-Stage Liver Disease), использование которой с февраля 2002 г. является методом выбора для отбора кандидатов на трансплантацию

печени. Данный показатель рассчитывался при помощи онлайн калькулятора «шкала MELD (модификация UNOS)», формула расчета выглядела следующим образом:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 0,378 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln(\text{MHO}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза}$$

(0 – алкогольное, холестатические заболевания, 1 – прочие).

При проспективном наблюдении за пациентами в течение 180,0 ± 16,37 дней трансплантация печени была проведена у 12 реципиентов, средний возраст которых составил 41,8 ± 6,21 (26–54) года, средний балл по шкале MELD – 17,8 ± 3,12 (9–31); 100 пациентов с ХТЗП продолжали находиться в листе ожидания (54 мужчины и 46 женщин). Средний возраст мужчин составил 46,4 ± 3,21 года, средний балл по шкале MELD – 16,5 ± 5,12 (7–34); средний возраст женщин – 40,2 ± 5,34 года, средний балл по шкале MELD – 18,4 ± 3,12 (4–36). За период наблюдения умерли 28 человек, средний балл MELD среди умерших составил 24,3 ± 2,19 (12–34).

Все обследуемые пациенты с ХТЗП на момент включения в исследование не имели ИБС. По распространенности традиционных факторов риска ИБС группы выживших ($n = 84$) и умерших ($n = 28$) не отличались: семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний был установлен у шести человек (7,1%) среди выживших реципиентов трансплантатов печени и у двух умерших пациентов с ХТЗП (7,1%), распространенность курения составила 4,8% ($n = 4$) и 3,6% ($n = 1$) соответственно, артериальной гипертензии – 1,2% ($n = 1$) и 0% ($n = 0$) соответственно.

При включении в исследование пациентов с ХТЗП проводились опрос, клинический осмотр и лабораторно-инструментальные исследования, результаты которых использовались для проведения статистического анализа. Регистрируемым событием при проспективном наблюдении за обследуемыми считали развитие летального исхода (первичная конечная точка).

Холтеровское мониторирование выполнялось при помощи системы «Кардиорегистратор “КР-01”» (производство УП «Кардиан», Республика Беларусь) по стандартной методике. Записанная регистратором электрокардиограмма (ЭКГ) анализировалась на дешифраторе, затем данные автоматической обработки подвергались визуальному врачебному контролю. Резльтирующей частью проведенного исследования являлся финальный протокол, включавший врачебное заключение и цифровые показатели, представленные в виде таблиц и графиков.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось в М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США) по стандартной методике. Все формулы для расчета объемов и индексов были интегрированы в пакет программного обеспечения эхокардиографа, сразу после вычисления результаты измерений представлялись на мониторе прибора и фиксировались в индивидуальной карте обследованных пациентов.

Концентрация NTproBNP определялась методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов фирмы Biomedica (Австрия). Диапазон измеряемых значений составлял 0–640 пг/мл, границы нормальных значений – менее 125 пг/мл.

Уровень тропонина I исследовался методом иммуноферментного анализа в автоматическом режиме по электрохемилюминесцентной технологии обнаружения на микрочастицах с применением иммунохимического анализатора Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США) с использованием реагентов производителя. Референсные значения данного показателя составили 0–1 нг/мл.

Обработка полученных данных проводилась с применением статистических пакетов STATISTICA 10.0, Excel. Описание выборки включало определение меры центральной тенденции и меры рассеяния значений количественных признаков в выборке. При нормальном распределении признака для характеристики совокупности использовались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$); при несоответствии признака нормальному закону распределения совокупность была описана с помощью медианы и процентилей – Me (25–75%).

Сравнение количественных признаков двух независимых групп проводилось при помощи t -критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни (при несоответствии закону нормального распределения). Различия в группах считались значимыми при доверительной вероятности 95% ($p < 0,05$). Сравнение качественных признаков в группах исследования осуществлялось с помощью анализа частоты встречаемости признака. Для оценки различия между выборками по частоте исследуемого признака использовали точный критерий Фишера. Связь между признаками устанавливали с помощью корреляционного анализа (методы Пирсона и Спирмена).

Для выявления факторов, определяющих жизненный прогноз у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, выполнен регрессионный анализ данных, получено уравнение бинарной логистической регрессии, позволяющее оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов исследуемой когорты в зависимости от значений факторов, влияющих на возникновение регистрируемого события. Для оценки качества построенной регрессионной модели был проведен ROC-анализ с графическим построением ROC-кривых.

Результаты и обсуждение

Согласно сравнительному анализу результатов мониторирования ЭКГ, установлено, что средние, минимальные, максимальные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах исследования в дневное и ночное время за сутки статистически значимо не отличались, превышая при этом нормальные значения и свидетельствуя о наличии гиперкинетического синдрома в обеих исследуемых группах (табл. 1). У пациентов с ХТЗП, умерших за период наблюдения, было отмечено преобладание более сложных видов нарушений

ритма: пробежек наджелудочковой ($p < 0,05$ в сравнении с показателем в группе выживших реципиентов трансплантатов печени) и желудочковой тахикардии – ЖТ ($p < 0,01$ в сравнении со значением аналогичного показателя в группе выживших реципиентов трансплантатов

печени), эпизодов желудочковой тригеминии ($p < 0,01$ в сравнении с показателями в группе выживших пациентов), большее количество наджелудочковых экстрасистол: 2056 (447; 4375) и 997 (234; 2018) соответственно, $p < 0,01$.

Таблица 1. Данные суточного мониторирования электрокардиограммы, $M \pm m$; Me (25–75%)

Table 1. Data of 24-hour ECG monitoring, $M \pm m$; Me (25–75%)

Показатели Variables	Выжившие пациенты с ХТЗП из листа ожидания ($n = 84$) Survived patients with ESLD from the waiting list ($n = 84$)	Пациенты с ХТЗП, умершие в листе ожидания ($n = 84$) Patients with ESLD who died being on the waiting list ($n = 28$)	
ЧСС сут, мин ⁻¹ HR per day, bpm	98,4 ± 7,21	92,4 ± 13,14	
ЧСС день, мин ⁻¹ HR per day, bpm	112,2 ± 4,63	112,9 ± 14,25	
ЧСС ночь, мин ⁻¹ HR per night, bpm	93,7 ± 6,92	82,5 ± 9,43	
QTc > 450 мс, мин QTc > 450 ms, min	375,8 ± 13,14	397,4 ± 12,76*	
Дисперсия QTc, мс QTc dispersion, ms	31,4 ± 1,33	35,3 ± 1,29*	
Желудочковые аритмии / Ventricular arrhythmias	Экстрасистолы Extrasystoles	514 (92; 1043)	578 (74; 1254)
	Куплеты Couplets	04 (1; 10)	5 (3; 14)
	Пробежки тахикардии Tachycardia runs	4 (2; 6)	14 (6; 37)*
	Комплексов в пробежках Number of heart contractions in the runs	12 (7; 20)	12 (9; 14)
	Эпизоды бигеминии Bigeminy episodes	19 (5; 38)	18 (8; 23)
	Эпизоды тригеминии Trigeminy episodes	12 (8; 20)	23 (9; 87)*
Наджелудочковые аритмии / Supraventricular arrhythmias	Экстрасистолы Extrasystoles	997 (234; 2018)	2056 (447; 4375)*
	Куплеты Couplets	3 (1; 9)	2 (1; 3)
	Пробежки тахикардии Tachycardia runs	18 (4; 38)	26 (8; 64)*
	Комплексов в пробежках Number of heart contractions in the runs	15 (8; 23)	12 (4; 31)
	Эпизоды бигеминии Bigeminy episodes	8 (2; 36)	4 (2; 8)*
	Эпизоды тригеминии Trigeminy episodes	2 (1; 12)	4 (1; 8)

Примечание: * – статистическая значимость различий при межгрупповом сравнении показателей при $p < 0,05$; QTc – скорректированный интервал QT.

Note: * – statistical significance of differences in case of intergroup comparison of parameters ($p < 0.05$); QTc – corrected QT interval.

В проведенном исследовании у умерших пациентов с ХТЗП установлено удлинение интервала QTc и дисперсии QTc, что может быть рассмотрено в качестве одного из патогенетических механизмов развития политопных нарушений ритма у данной категории пациентов.

При анализе результатов ЭхоКГ было установлено, что среди умерших пациентов с ХТЗП по сравнению с результатами обследования выживших реципиентов отмечались более низкие показатели систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, увеличение

размеров правых отделов сердца, диаметра нижней полой вены, пиковой скорости трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии, уменьшение соотношения скорости транс трикуспидального потока в фазу ранней диастолы к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (табл. 2), что помимо усугубления тяжести проявлений печеночной недостаточности свидетельствовало о прогрессировании цирротической кардиомиопатии и правожелудочковой недостаточности у данной категории пациентов.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, $M \pm m$
Table 2. Echocardiography findings in patients with end-stage liver diseases, $M \pm m$

Показатели Variables	Выжившие пациенты с ХТЗП из листа ожидания ($n = 84$) Survived patients with ESLD from the waiting list ($n = 84$)	Пациенты с ХТЗП, умершие в лите ожидания ($n = 84$) Patients with ESLD who died being on the waiting list ($n = 28$)
Индекс объема ЛП, мл/м ² LA volume index, mL/m ²	32,9 ± 3,21	31,4 ± 5,24
Толщина МЖПд, мм IVSTd, mm	8,2 ± 0,73	9,4 ± 1,25
Толщина ЗСд, мм LVPWTd, mm	8,1 ± 0,84	7,8 ± 0,69
$E/A_{\text{МК}}$ $E/A_{\text{МВ}}$	0,94 ± 0,03	0,87 ± 0,04
Индекс объема ПП, мл/м ² RA volume index, mL/m ²	62,3 ± 11,76	79,6 ± 11,38*
Размер ПЖ, парастеральное сечение, мм RV size, parasternal section, mm	24,4 ± 4,32	36,5 ± 4,11*
TAPSE, мм TAPSE, mm	17,4 ± 4,26	12,7 ± 3,18*
$E/A_{\text{ТК}}$ $E/A_{\text{ТЛ}}$	0,87 ± 0,04	0,62 ± 0,07*
Нижняя полая вена, мм Inferior vena cava, mm	24,3 ± 2,31	32,1 ± 4,28*
Пиковая скорость регургитации на трехстворчатом клапане, см/с Peak tricuspid regurgitant velocity, cm/s	219,4 ± 24,31	256,2 ± 19,83*
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. Pulmonary artery systolic pressure, mmHg	26,6 ± 3,16	39,5 ± 14,08*
КДД, см EDD, cm	5,1 ± 0,17	5,6 ± 0,27
Индекс КДО, мл/м ² FDV index, mL/m ²	72,2 ± 3,19	76,1 ± 8,34
КСД, см ESD, cm	3,1 ± 0,07	3,3 ± 0,29
ФВ, % EF, %	61,3 ± 5,98	56,3 ± 14,19
ИММЛЖ, г/м ² LVM_1 , g/m ²	111,4 ± 4,54	114,6 ± 9,24
ИОТС LVRWT index	0,35 ± 0,01	0,37 ± 0,08

Примечание: * – статистическая значимость различий при $p < 0,02$. ЛП – левое предсердие (объем рассчитан по алгоритму «площадь – длина» в четырехкамерной позиции); МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; $E/A_{\text{МК}}$ – соотношение скорости трансмитрального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы левого предсердия (пик A); ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; $E/A_{\text{ТК}}$ – соотношение скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (пик A); ЛА – легочная артерия; КДД – конечный диастолический диаметр левого желудочка; КСД – конечный систолический диаметр левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТС – индекс относительной толщины стенки левого желудочка.

Note: * – statistical significance of differences with $p < 0.02$. LA – left atrium (volume was calculated according to the area-length algorithm in the four-chamber position); IVSTd – thickness of interventricular septum in diastole; LVPWTd – thickness of the left ventricular posterior wall in diastole; E/A_{MV} – ratio of early diastole transmitral flow velocity (E peak) to left atrial systolic flow velocity (A peak); RA – right atrium; RV – right ventricle; TAPSE – tricuspid valve systolic excursion; E/A_{TV} – ratio of early diastole transtricuspid flow velocity (E peak) to left atrial systolic flow velocity (A peak); PA – pulmonary artery; EDD – left ventricular end-diastolic dimension; ESD – left ventricular end-systolic dimension; ejection fraction – left ventricular ejection fraction; LVM_1 – left ventricular mass index; LVRWT – left ventricular relative wall thickness.

Выявленные изменения сердечно-сосудистой системы свидетельствовали о наличии у пациентов с ХТЗП в исследуемых группах диагностических критериев цирротической кардиомиопатии. Однако в повседневной клинической практике жалобы кардиального характера у данной категории пациентов в большинстве случа-

ев трактуются как клинические проявления основного заболевания, а не кардиомиопатии и не являются основанием для динамической оценки структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в период ожидания донорской печени и при проведении органозамещающей операции.

С целью выявления новых лабораторных предикторов летального исхода у реципиентов трансплантатов печени, находящихся в листе ожидания, которые не учитывались при оценке тяжести их состояния по шкале MELD, в исследуемых группах было проведено определение уровня маркеров миокардиального стресса – тропонина I и NTproBNP. Выбор был сделан в пользу данных маркеров с учетом наличия у пациентов с ХТЗП изменений сердечно-сосудистой системы, выявленных

при проведении инструментальных диагностических тестов и свидетельствующих о наличии кардиомиопатии.

Выявлено, что пациенты с ХТЗП, умершие за период динамического наблюдения, при постановке в лист ожидания имели более высокие показатели тропонина I и NTproBNP, чем выжившие реципиенты: 0,60 (0,14–1,00) нг/мл и 0,24 (0,095–0,465) нг/мл соответственно, $p = 0,024$ (рис. 2); 125,0 (74,0–187,5) пг/мл и 82,0 (25,0–125,0) пг/мл соответственно, $p = 0,011$ (рис. 3).

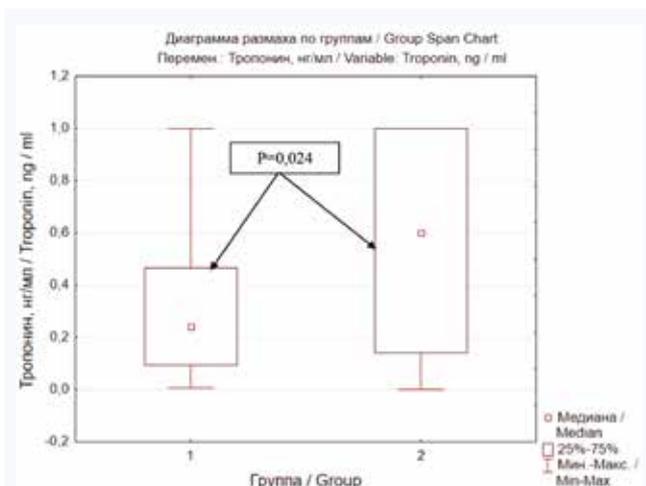


Рис. 2. Показатели тропонина I у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени при их включении в лист ожидания: выживших (группа 1) и умерших (группа 2) за период динамического наблюдения
Fig. 2. Values of troponin I in patients with end-stage liver diseases at the time of their inclusion on the waiting list: the survived patients (group 1) and the deceased patients (group 2) during the period of follow-up

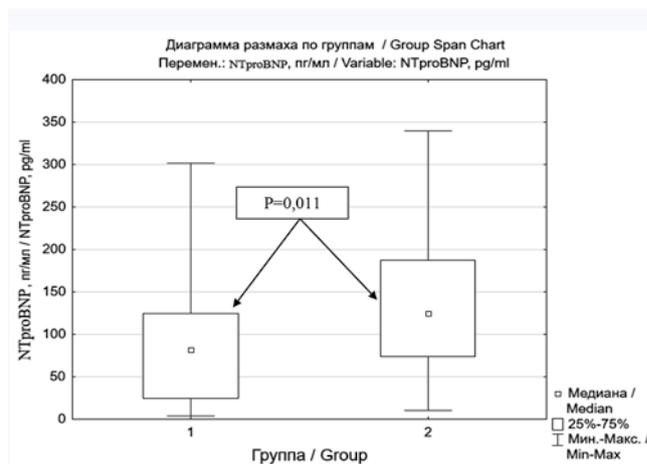


Рис. 3. Показатели NTproBNP у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени при их включении в лист ожидания: выживших (группа 1) и умерших (группа 2) за период динамического наблюдения
Fig. 3. Values of NTproBNP in patients with end-stage liver diseases at the time of their inclusion on the waiting list: the survived patients (group 1) and the deceased patients (group 2) during the period of follow-up

С целью реализации цели исследования выполнен регрессионный анализ полученных данных. В качестве возможных факторов риска выделены следующие: ЧСС, уровень гемоглобина, уровень тропонина I, уровень NTproBNP, систолическая дисфункция миокарда правого желудочка – МПЖ (1 – есть, 2 – нет), наличие пароксиз-

мов ЖТ (1 – есть, 2 – нет). Проведен корреляционный анализ (табл. 3), в соответствии с результатами которого не получено коэффициентов корреляции $> 0,7$, что позволило исключить из дальнейшего рассмотрения признаки, имеющие высокий коэффициент парной корреляции, и перейти к следующему этапу исследования.

Таблица 3. Корреляционная матрица количественных признаков

Table 3. Correlation matrix of quantitative characteristics

Признаки Characteristics	Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	Тропонин I Troponin I	ЧСС HR	Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	NTpro BNP
Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	1,00	0,54	0,28	0,04	0,52
Тропонин I Troponin I	0,003	1,00	0,001	0,18	0,002
ЧСС HR	0,25	0,001	1,00	0,001	0,002
Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	0,03	0,17	0,19	1,00	0,09
NTproBNP	0,004	0,001	0,001	0,12	1,00

Вследствие того, что зависимая переменная «развитие внезапной смерти» является бинарной величиной, принимающей два возможных значения «да»/«нет», при проведении регрессионного анализа была использована логит-модель, преобразование которой позволяло перейти к интервалу [-% – +%] в результате применения регрессионного уравнения:

$$Y = \frac{\exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}{1 + \exp\left(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i\right)}$$

где Y – натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события.

В начальную модель регрессионного анализа вошли следующие факторы: наличие пароксизмов ЖТ (1 – да, 2 – нет), уровень Тропонина I, ЧСС, систолическая дисфункция МПЖ (1 – да, 2 – нет), уровень NTproBNP. Модель являлась адекватной: $\chi^2 = 32,74$; $p = 0,0000 < 0,05$ (табл. 4).

Последовательное исключение из анализа переменных «систолическая дисфункция МПЖ» и «пароксизмы ЖТ», имевших наибольший p -уровень, позволило построить итоговую адекватную модель ($\chi^2 = 30,55$, $p = 0,0000 < 0,05$), включавшую признаки: уровень Тропонина I, уровень NTproBNP, ЧСС (табл. 5).

Для оценки качества итоговой модели и количественной интерпретации полученных данных был проведен ROC-анализ с построением кривой ошибок (рис. 4), определен показатель AUC, составивший 0,96.

Таблица 4. Значения переменных начальной модели регрессионного анализа
Table 4. The values of variables contained in the initial model of regression analysis

Признаки Characteristics	Оценка Estimates	Стандартная ошибка Standard deviation	Z	p-уровень p-level	ДИ – 95% CI – 95%	ДИ +95% CI +95%
Константа Constant	-0,325	19,41	-1,85	0,06	-70,52	1,72
Пароксизмы ЖТ VT paroxysms	0,11	0,16	0,71	0,46	-0,20	0,44
Тропонин I Troponin I	0,004	0,54	1,44	0,15	-0,32	1,96
ЧСС HR	0,003	0,28	2,03	0,04	0,02	1,02
Систолическая дисфункция МПЖ RVM systolic dysfunction	0,07	0,08	0,88	0,38	-0,09	0,21
NTproBNP	0,004	0,46	1,76	0,08	-0,08	1,74

Таблица 5. Значения переменных, содержащихся в итоговой модели регрессионного анализа
Table 5. The values of variables contained in the final model of regression analysis

Признаки Characteristic	Оценка Estimates	Стандартная ошибка Standard deviation	Z	p-уровень p-level	ДИ – 95% CI – 95%	ДИ + 95% CI + 95%
Константа Constant	-0,239	9,34	-2,11	0,019	-31,43	-2,54
Тропонин I Troponin I	0,001	0,321	1,18	0,032	0,002	1,19
ЧСС HR	0,001	0,198	1,97	0,018	0,042	0,878
NTproBNP	0,002	0,279	1,84	0,034	0,001	1,24

При построении ROC-кривых для предсказательной модели были использованы обучающая (анализируемая) и проверочная выборки. Объем обучающей выборки составил 80% от объема исходных данных, выделенных методом псевдослучайного отбора заданного числа наблюдений из общей совокупности.

Количественная интерпретация результатов исследования, полученных при проведении ROC-анализа, свидетельствует о высоких показателях AUC для ROC-кривых, построенных на основе данных обучающей и проверочной выборок (рис. 5), что дает возможность использовать математическую модель, рассчитанную на основе

данных большей выборки, для предсказания исходов в меньшей выборке.

Вероятность (Y) развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, вычислялась по математической формуле:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1 X_1 - b_2 X_2 - b_3 X_3)}$$

где $b_0 = -0,241226$, $b_1 = 0,005366$, $b_2 = 0,0022855$, $b_3 = 0,003142$, $X_1 =$ – тропонин I (нг/мл), $X_2 =$ ЧСС (уд./мин), $X_3 =$ NT proBNP (пг/мл).

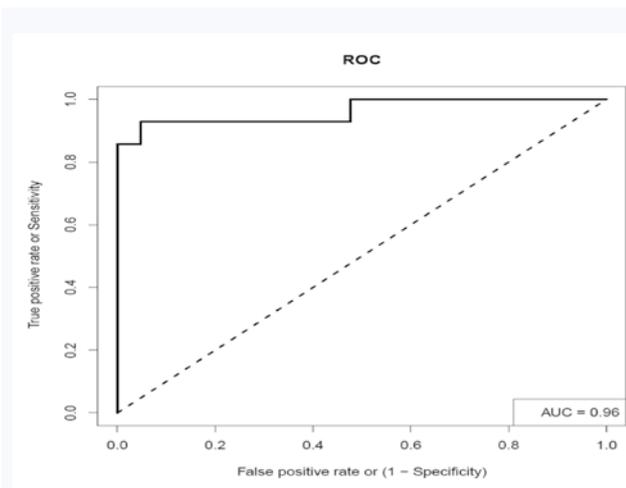


Рис. 4. ROC-анализ качества итоговой модели
Fig. 4. ROC-analysis of the final model quality

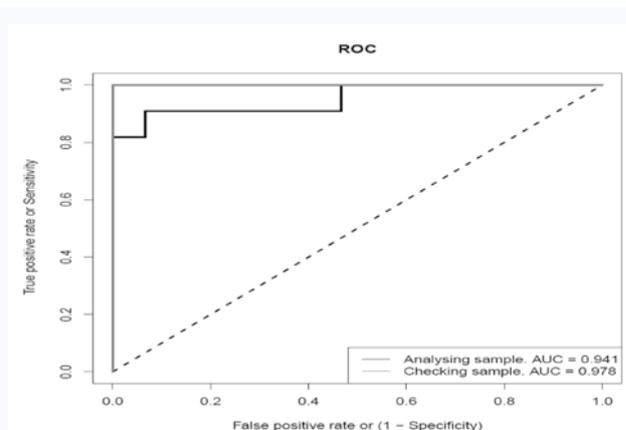


Рис. 5. ROC-кривые, построенные для итоговой модели, на основе данных обучающей и проверочной выборок
Fig. 5. ROC-curves for the final model calculated based on the training sample and validation sample

Значение $Y > 0,6$ с процентом верной классификации 94% (более 50%) позволяет прогнозировать высокую вероятность развития летального исхода; $Y < 0,6$ – низкую вероятность, что демонстрирует пригодность выбранного метода классификации и является свидетельством хорошей предсказательной способности разработанной математической модели.

Заключение

Наличие изменений структурно-функциональных показателей, свидетельствующих о поражении сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХТЗП, нуждающихся в трансплантации, определяет выживаемость данной категории пациентов в листе ожидания, оказывает влияние на течение интраоперационного периода, развитие ранних послеоперационных осложнений и отдаленный прогноз. В этой связи можно предположить, что своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия на

этапе ожидания трансплантации, патогенетическая терапия во время проведения органозамещающей операции и в послеоперационном периоде имеют неоспоримую социальную и экономическую значимость.

В результате проведенного исследования, помимо критериев унифицированной и рекомендуемой к применению шкалы MELD, выделены дополнительные факторы, определяющие вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени: ЧСС, уровень тропонина I, значение NTproBNP. Получена информативная и работоспособная математическая модель, позволяющая оценить вероятность развития внезапной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, использование которой способно оказать влияние на сроки выполнения трансплантации печени пациентам из листа ожидания, имеющим одинаковую категорию ургентности.

Литература / References

1. Yoshida M., Kinoshita Y., Watanabe M., Sugano K. JSGE clinical practice guidelines 2014: standards, methods, and process of developing the guidelines. *J. Gastroenterol.* 2015;50(1):4–10. DOI: 10.1007/s00535-014-1016-1.
2. Gleeson D., Heneghan M.A. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60(12):1611–1629. DOI: 10.1136/gut.2010.235259.
3. Григоренко Е.А., Руммо О.О., Митьковская Н.П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2017;1(1):72–77. Grigorenko E.A., Rummo O.O., Mitkovskaya N.P. Prognostic assessment of posttransplantation survival of liver transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2017;1(1):72–77 (In Russ.).
4. Merion R.M., Schaubel D.E., Dykstra D.M., Freeman R.B., Port F.K., Wolfe R.A. The survival benefit of liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005;5(2):307–313.
5. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010;53(3):397–417. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
6. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
7. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., Amoros A., Moreau R., Ginès P. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2014;61(5):1038–1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
8. Ishigami M., Honda T., Okumura A., Ishikawa T., Kobayashi M., Katano Y. et al. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. *J. Gastroenterol.* 2008;43(5):363–368. DOI: 10.1007/s00535-008-2168-7.
9. Das V., Boelle P.Y., Galbois A., Guidet B., Maury E., Carbonell N. et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit. Care Med.* 2010;38(11):2108–2116. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9.
10. Gustot T., Fernandez J., Garcia E., Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. Clinical course of acute on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62(1):243–252. DOI: 10.1002/hep.27849.

Информация о вкладе авторов

Григоренко Е.А. провела оценку структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, биомаркеров повреждения миокарда в плазме крови, регистрацию исходов заболевания, участвовала в формировании выборки пациентов и организации сбора данных, анализе и интерпретации полученных результатов, написала первую версию рукописи, участвовала в доработке исходного варианта рукописи.

Митьковская Н.П. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, участвовала в анализе и интерпретации данных, обсуждении результатов, осуществляла доработку исходного варианта рукописи.

Руммо О.О. участвовал в формировании выборки пациентов, организации сбора данных, анализе и обсуждении полученных результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Григоренко Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-8120-6267.

E-mail: alegri@tut.by.

Митьковская Наталья Павловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Руммо Олег Олегович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, директор Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. ORCID 0000-0001-7023-4767.

E-mail: olegrumm@tut.by.

 **Григоренко Елена Александровна**, e-mail: alegri@tut.by.

Information on author contributions

Grigorenko E.A. assessed the structural and functional state of cardiovascular system in patients, studied the biomarkers of myocardial damage in blood plasma, recorded the outcomes of disease; contributed to the patient sample formation, data accumulation, analysis, and interpretation; wrote the first version of the manuscript; and revised the initial draft of the article.

Mitkovskaya N.P. proposed the research concept; developed the study protocol; contributed to data analysis, interpretation, and discussion; and revised the initial draft of the article.

Rummo O.O. contributed to the patient sample formation; organized data collection; and participated in data accumulation, analysis, and discussion.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Elena A. Grigorenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-8120-6267.

E-mail: alegri@tut.by.

Natalya P. Mitkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Oleg O. Rummo, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. ORCID 0000-0001-7023-4767.

E-mail: olegrumm@tut.by.

 **Elena A. Grigorenko**, e-mail: alegri@tut.by.

Received December 12, 2019

Поступила 12.12.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92>
УДК 616.136.7-089.819-072.1-089.168: 616.12-008.331.1:616.379-008.64

Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп,
М.А. Манукян, В.А. Личикаки, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, А.М. Гусакова,
А.Е. Баев, Т.Р. Рябова, Н.И. Рюмшина

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

Аннотация

Обоснование. При сочетании резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа темпы ежегодного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляют до 14 мл/мин/1,73 м²/год. Дистальный способ ренальной денервации (РД) снижает артериальное давление (АД) в большей степени, чем стандартная методика. Однако отдаленная эффективность и безопасность выраженного снижения АД при дистальной РД в отношении функции почек остаются неизученными.

Цель исследования: оценить отдаленный профиль безопасности и нефропротективную эффективность дистальной РД в сравнении со стандартной методикой у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 3 лет наблюдения.

Материал и методы. В рандомизированное двойное слепое интервенционное исследование (рег. номер NCT02667912) включены 27 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа [возраст 61,6 ± 7,3 лет, офисное АД – систолическое АД/диастолическое АД (САД/ДАД) 171,8 ± 21,9/87,7 ± 17,7 мм рт. ст., расчетная СКФ (рСКФ) 72,1 ± 19,9 мл/мин/1,73 м², уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 6,3 ± 1,1%; 8 мужчин]. Больные были рандомизированы в две сопоставимые группы: в группы дистальной и стандартной РД ($n = 13$ и $n = 14$ соответственно). Исходно и в течение 3 лет наблюдения проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), доплерографию почечных артерий, оценку функции почек [рСКФ (СКД-EPI), суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой], МРТ почек. Больные были инструктированы не менять режим терапии.

Результаты. Через 3 года наблюдения изменение рСКФ в группе дистальной РД было незначимым ($-5,3 \pm 0,4$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,63$) и сопоставимым с таковым при стандартной РД ($6,7 \pm 4,2$; $p = 0,3$; для межгруппового сравнения $p = 0,7$), несмотря на более выраженное снижение САД-24ч при дистальной РД по сравнению со стандартной РД ($25,3 \pm 15,3$ vs. $4,4 \pm 22$ мм рт. ст.; $p = 0,04$). Темпы снижения рСКФ при дистальной РД не имели значимых отличий от таковых в группе стандартной РД ($2,7 \pm 2,4$ мл/мин/1,73 м²/год и $2,7 \pm 4,0$ мл/мин/1,73 м²/год соответственно; $p = 0,9$). Значимых изменений показателей почечного кровотока, СЭА, размеров почек по данным МРТ, числа больных с почечной дисфункцией и альбуминурией в обеих группах отмечено не было.

Выводы. Дистальная РД у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и аналогичную нефропротективную эффективность в течение 3 лет наблюдения, несмотря на более выраженное снижение АД.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, почечная функция, почечная дисфункция, ренальная денервация, нефропротекция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	источник финансирования: гос. задание Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии (протокол № 60 от 02.03.2010 г.).

Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Для цитирования: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Баев А.Е., Рябова Т.Р., Рюмшина Н.И. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):80–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92>.

Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension

Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Stanislav E. Pekarskiy,
Tatyana M. Ripp, Musheg A. Manukyan, Valerya A. Lichikaki,
Ekaterina S. Sitkova, Irina V. Zybanova, Anna M. Gusakova, Andrey E. Baev,
Tamara R. Ryabova, Nadezhda I. Ryumshina

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

Abstract

Background. Diabetic patients with resistant hypertension (RHT) are characterized by a high rate of annual decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) (up to 14 mL/min/1.73 m²). The distal approach to sympathetic renal denervation (RD) reduces blood pressure (BP) to a greater extent compared with standard RD. However, the long-term effect of distal RD on the renal function remains unknown.

Aim. The purpose of this study was to evaluate the long-term safety and nephroprotective efficacy profile of distal RD compared to conventional intervention in RHT patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) during a three-year follow-up.

Material and Methods. Twenty seven patients (eight men) with true RHT and T2DM were included in a single-arm prospective interventional study (number NCT01499810 at ClinicalTrials.gov) (mean age of 61.6 ± 7.3 years; mean office (systolic/diastolic) BP of 171.8 ± 21.9/87.7 ± 17.7 mmHg; mean eGFR of 72.1 ± 19.9 mL/min/1.73 m²; and glycosylated hemoglobin level (HbA1c) of 6.3 ± 1.1%). Patients were randomized into two comparable groups of distant (*n* = 13) and standard RD (*n* = 14). Office BP, ABPM, renal Doppler ultrasound, renal function (eGFR (CKD-EPI) and 24-hour urinary albumin excretion (UAE)), and kidney MRI were assessed at baseline and annually during a three-year follow-up. Nineteen patients completed a 36-month follow-up (8 patients were treated by distal RD and 11 patients received the conventional procedure).

Results. The change in eGFR during three-year follow-up was insignificant in group of distal RD (−5.3 ± 0.4 mL/min/1.73 m², *p* = 0.63) and was comparable with the corresponding value in conventional RD group (−6.7 ± 4.2 mL/min/1.73 m², *p* = 0.3), (*p* = 0.7 for intergroup comparison) despite a more powerful decrease in 24-h systolic BP in the distal RD group relative to that in conventional RD group (−25.3 ± 15.3 vs. 4.4 ± 22 mmHg, *p* = 0.04). The degrees of annual decline in GFR did not differ between the distal RD group and conventional RD group (*p* = 0.9) and were −2.7 ± 2.4 mL/min/1.73 m²/year and −2.7 ± 4.0 mL/min/1.73 m²/year, respectively. No significant changes in renal blood flow, albuminuria, MRI-based kidney size, and the number of patients with albuminuria and renal dysfunction were found during the study.

Conclusions. Distal RDN in diabetic patients with RHT had a three-year safety profile and nephroprotective efficacy similar to those when the standard method was used despite a more significant reduction of blood pressure. Both modes of RD are likely to slow the progression of renal dysfunction in these patients.

Keywords: resistant hypertension, diabetes mellitus, renal function, renal dysfunction, renal denervation, nephroprotection.

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

Financial disclosure: State assignment for Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC, state registration: AAA-A17-117052310076-7 from 23.05.2017.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 60 from 03.02.2010).

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zybanova I.V., Gusakova A.M., Baev A.E., Ryabova T.R., Ryumshina N.I. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):80–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92>.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) – две глобальные проблемы XXI в., ведущие этиологические факторы сердечно-сосудистых осложнений [1], почечной недостаточности и потребности в гемодиализе [2]. Коморбидность АГ с СД оказывает синергичное повреждающее воздействие на паренхиму и сосуды почек, что ускоряет процессы почечного повреждения. При этом темпы ухудшения функции почек у данной категории больных напрямую зависят от уровня артериального давления (АД), и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) может превышать 10 мл/мин/год [3]. Поэтому сочетание СД с резистентной АГ (РАГ) ассоциируется с наиболее высоким риском почечных осложнений [4], и необходимость поиска эффективных лечебных стратегий, направленных на сохранение структуры и функции почки, становится максимально очевидной.

Согласно современным представлениям, существенную роль в развитии гипертензивно-диабетической нефропатии играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и применение блокаторов этой системы позволяет замедлить прогрессирование почечной дисфункции [5]. Однако по данным крупного итальянского проспективного исследования, наличие РАГ у больных СД снижало нефропротективный потенциал фармакотерапии. Так, успешный контроль АД у этих пациентов не сопровождался улучшением почечного прогноза [6]. Более того, когда авторами исследования отдельно была проанализирована подгруппа больных СД в сочетании с РАГ, имеющих хроническую болезнь почек ХБП ($n = 2778$), то оказалось, что нормализация АД у этих пациентов повышала риск достижения конечной точки (в виде снижения рСКФ на 30% за 4 года) на 79% [7].

Хорошо известными недостатками фармакотерапии являются избирательность фармакологических эффектов препаратов и развитие толерантности к ним, что ограничивает органопротективные эффекты медикаментозного лечения. Другой значимой и труднопреодолимой проблемой фармакотерапии является низкая приверженность пациентов к пожизненному приему препаратов [8]. В связи с этим обнадеживающим способом лечения, результаты которого не зависят от степени приверженности к фармакотерапии, стало развитие инвазивных технологий, среди которых доказанной эффективностью обладает ренальная денервация (РД) с использованием системы внутриартериальной радиочастотной абляции [9]. Целью воздействия при РД является блокада симпатической активации почек и «выключение» почечного механизма восходящей стимуляции симпатической нервной системы. В результате такого вмешательства происходит не только снижение гемодинамической нагрузки на почечные клубочки вследствие антигипертензивного эффекта, но и уменьшение выраженности патологического влияния на почечную ткань метаболических факторов и компонентов РААС, которые тесно связаны с процессами симпатической гиперакти-

вазии. Кроме того, РД позволяет добиться улучшения почечного кровотока [10, 11] за счет снижения тонуса мышечной стенки и расширения почечных артерий, что увеличивает кислородное обеспечение почечной ткани с восстановлением ее функциональной активности. В контексте вышеперечисленных эффектов РД может быть перспективным методом лечения ХБП [12, 13].

Способность РД замедлять прогрессирование почечной дисфункции, приближая ее к физиологическим возрастным изменениям, документирована результатами 3 лет наблюдения за больными РАГ, включенными в глобальный регистр SYMPLICITY [14]. Согласно этому регистру, РД у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа сопровождалась замедлением темпов снижения рСКФ до 2,6 мл/мин/год. Однако необходимо отметить, что в этом исследовании РД проводилась преимущественно по стандартной методике, согласно которой аппликации радиочастотной энергии наносились на ствол почечных артерий, тогда как изучение особенностей анатомии симпатической иннервации почек показало, что почечные нервы более плотно прилегают к стенке почечных артерий в их дистальных сегментах [15]. Поэтому вполне закономерно, что дистальная методика денервации, применяемая в НИИ кардиологии (Томск) с 2012 г., в большей степени снижает уровень спилловеров норэпинефринов почек [16] и, следовательно, может оказывать более выраженное нефропротективное действие.

Вместе с тем дистальная методика РД может нести в себе и потенциальные риски ухудшения функции почек. Эти риски, во-первых, обусловлены выраженным снижением АД [17], что на фоне сформировавшихся морфофункциональных изменений в виде микрососудистой облитерации, тубулоинтерстициального фиброза, а также нарушения почечной ауторегуляции может привести к нескомпенсированному уменьшению почечной перфузии, усугублению тканевой гипоксии и снижению клубочковой фильтрации. Кроме того, увеличение просвета почечных артерий может усилить гемодинамическую нагрузку на патологически измененные и, следовательно, уязвимые нефроны, поскольку, несмотря на значимое снижение АД, это вмешательство не всегда полностью нормализует его. Данный феномен гемодинамической нагрузки связан с тем, что уменьшение активности симпатических нервов снижает сосудистое сопротивление, которое могло бы препятствовать вызванному АГ и СД растяжению мезангиальных клеток. Более того, вазодилатация мелких артерий и снижение сосудистого сопротивления уменьшают способность артериальной стенки демпфировать пульсовые колебания, что на фоне повышенной жесткости крупных сосудов, свойственной СД, может облегчать проведение пульсовых колебаний на клубочки и усиливать их баротравму. Во-вторых, в снижении СКФ после РД может принимать участие реализация механизма обратной тубулогломерулярной связи, когда в ответ на усиление натрийуреза происходит вазоконстрикция приносящей артериолы. В-третьих, нельзя не учитывать факт близкого к почечной ткани воздействия радиочастотной энергии, последствия ко-

того остаются неизученными. В-четвертых, глубокое введение контраста в сегментарные артерии с целью их тугого заполнения и лучшего контрастирования может повысить риск контраст-индуцированной нефропатии, особенно у больных с СД, имеющих исходные морфо-функциональные изменения.

Таким образом, безопасность РД у больных РАГ в сочетании с СД не столь однозначна, а нефропротективная эффективность может быть сомнительной. Но, несмотря на это, данные об отдаленной безопасности дистальной методики РД, базирующиеся на результатах рандомизированных контролируемых исследований у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, к настоящему времени отсутствуют.

В основу нашего исследования положена гипотеза о том, что дистальная методика РД, обладая выраженной способностью снижения симпатического тонуса, позволяет замедлить темпы прогрессирования почечной дисфункции, несмотря на значительное снижение АД и технические особенности процедуры.

Цель работы: оценить отдаленный профиль безопасности и нефропротективную эффективность дистальной РД в сравнении со стандартной методикой у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, в течение 3 лет наблюдения.

Анализируемые первичные конечные точки: рСКФ, суточная экскреция альбумина с мочой; вторичные конечные точки: параметры офисного и среднесуточного АД.

Материал и методы

Исходное обследование проведено у 28 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, госпитализированных в отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, из которых в двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (рег. номер NCT02667912) были включены 27 человек. Критерием РАГ было АД $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне оптимальной и стабильной в течение полугода терапии, включавшей прием трех и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, в том числе диуретика, а также комплекс немедикаментозных мероприятий. Оценку приверженности к терапии проводили по данным опроса. Критериями невключения были симптоматическая АГ, низкая приверженность к терапии, гипертония «белого халата», уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $> 10\%$, СД 1-го типа, беременность, рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², указание на острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия в течение предшествующих 6 мес., хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса ФК (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, выраженный периферический атеросклероз, ятрогенный характер РАГ. Исследование выполнено в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, одобрено комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010 г.) и утверждено на ученом совете НИИ кардиологии Томского НИМЦ. До начала

исследования все участники исследования подписали информированное согласие.

Всем больным исходно, через 6, 12, 24 и 36 мес. после вмешательства проводили общеклинические исследования с измерением офисного АД на обеих руках по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Hungary).

Ультразвуковое сканирование магистральных артерий почек и внутривисцеральных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока выполняли согласно установленным стандартам исследования, с расчетом максимальной систолической, конечно-диастолической скорости потока, пульсационного и резистивного индексов.

Лабораторные тесты включали определение креатинина крови с рСКФ (формула СКД-EPI) и суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой (иммунотурбодиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-900 стандартными наборами фирмы RANDOX, Англия).

МРТ почек выполняли на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах.

Для РД использовали катетеры Symplicity Flex (Medtronic), среднее количество аблаций на одного пациента составило $13,0 \pm 1,8$. Рандомизацию пациентов 1 : 1 осуществляли в соответствии с простой нестратифицированной, рандомизационной последовательностью, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. У 13 больных была выполнена стандартная методика РД, при которой радиочастотные аппликации наносили билатерально на ствол почечной артерии. Четырнадцать пациентов составили группу дистальной РД с областью воздействия на сегментарных артериях.

Структура антигипертензивной и сахароснижающей терапии представлена в таблице 1. Все пациенты принимали статины и были инструктированы не менять режим терапии на протяжении всего исследования.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение или в виде средней и 95% доверительных интервалов M [95% ДИ] (для оценки величины эффекта вмешательства), а при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и 25–75% квартилей: Me [25%; 75%]. Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Анализ выполнен по принципу намерения лечить (intention to treat). Реконструкцию данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили. Различия непрерывных переменных (от исходных до последующих) проверяли парными t-тестами. Для выявления различий между группами при нормальном распределении

использовали непарный t-критерий Стьюдента для независимых выборок, а при отсутствии нормального распределения критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных данных применяли таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона; если ячейки с ожидаемой частотой меньше 5 – точный

критерий Фишера (для таблиц 2 × 2). Поиск возможных взаимосвязей проводили с помощью корреляционного анализа количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона). Для критического уровня значимости *p* всех процедур статистического анализа использовали значение 0,05.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика сравниваемых групп (*n* = 27), *M* ± *SD*

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients (*n* = 27), *M* ± *SD*

Режим ренальной денервации Renal denervation mode	Стандартный Conventional <i>n</i> = 14	Дистальный Distal <i>n</i> = 13	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	63,1 ± 6,5	60,0 ± 8,1	0,27
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	5 (36)	3 (23)	0,47
ИБС, <i>n</i> (%) CHD, <i>n</i> (%)	8 (57)	7 (53)	0,86
Офисное АД, мм рт. ст. Office BP, mmHg	165/82 ± 16/15	180/92 ± 27/18	0,07/0,1
АД-24ч, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	155/78 ± 11/15	167/86 ± 24/15	0,05/0,2
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	67,1 ± 10,4	66,3 ± 12,3	0,86
рСКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ² eGFR, mL/min/1.73 m ²	66,6 ± 13,6	78,1 ± 24,2	0,14
ХБП 3-й стадии, <i>n</i> (%) CKD 3 stage, <i>n</i> (%)	3 (21)	4 (30)	0,58
Альбуминурия, мг/24 ч, <i>Me</i> [25%; 75%] UAE, mg/24 h	16,9 [6,8; 34,7]	19,6 [7,9; 59,9]	0,36
HbA1c, %	6,6 ± 1,5	7,1 ± 1,2	0,40
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	34,3 ± 5,3	36,2 ± 5,6	0,36
Количество антигипертензивных препаратов, <i>n</i> (%) Number of antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	4,4 ± 0,9	4,5 ± 1,0	0,70
Бета-блокаторы, <i>n</i> (%) Beta-blockers, <i>n</i> (%)	6 (42)	12 (92)	0,007
Диуретики, <i>n</i> (%) Diuretics, <i>n</i> (%)	14 (100)	13 (100)	–
ИАПФ/АРА/АСЕИ/АРБ, <i>n</i> (%) ACEI/ARB, <i>n</i> (%)	14 (100)	13 (100)	
АК/ССБс, <i>n</i> (%) CCBs, <i>n</i> (%)	12 (85)	9 (69)	0,3
Антагонисты альдостерона, <i>n</i> (%) Aldosterone antagonists, <i>n</i> (%)	5 (36)	7 (53)	0,3
Другие, <i>n</i> (%) Others, <i>n</i> (%)	6 (43)	4 (31)	0,4
Сахароснижающая терапия / Antihyperglycaemic therapy, <i>n</i> (%) Metformin, <i>n</i> (%)	14 (100)	13 (100)	–
Метформин, <i>n</i> (%) Metformin, <i>n</i> (%)	4 (29)	5 (38)	0,5
Комбинированная ПССС, <i>n</i> (%) Combined ОНТ, <i>n</i> (%)	5 (35)	3 (23)	0,4
ИТ + ПССС, <i>n</i> (%) Insulin + combined ОНТ, <i>n</i> (%)			
Препараты СМ, <i>n</i> (%) Sulfonylureas, <i>n</i> (%)	4 (29)	4 (31)	0,6
	1 (7)	1 (8)	0,7

Примечание: *M* ± *SD* – среднее и стандартное отклонение, *Me* [25%; 75%] – медиана и 25–75% квантили, *n* – число больных, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, HbA1c – гликозилированный гемоглобин, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПССС – пероральная сахароснижающая терапия, СМ – сульфонилмочевина.

Note: *M* ± *SD* – mean and standard deviation; *Me* [25%; 75%] – median and 25–75% quartiles; *n* – the number of patients; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; bpm – beat per minute; HbA1c – glycated hemoglobin; eGFR – estimated glomerular filtration rate; CKD – chronic kidney disease; CHD – coronary heart disease; ACEI/ARB – Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers; CCBs – calcium channel blockers; ОНТ – oral hypoglycemic therapy.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1, согласно которой больные из групп дистальной и стандартной методик РД не отличались по возрасту, полу, рСКФ, СЭА, частоте ХБП и альбуминурии. Имело место незначимое различие по уровню офисного и среднесуточного АД с тенденцией к более высоким показателям в группе дистальной методики. Количество антигипертензивных препаратов в обеих группах было

сопоставимым, вместе с тем в группе дистальной РД исходная частота приема бета-блокаторов была в 2,2 раза выше, чем в группе стандартной РД при сопоставимой частоте сердечных сокращений (ЧСС).

На рисунке 1 представлена блок-схема исследования. Девятнадцать человек завершили исследование в соответствии с протоколом (8 человек из группы дистальной РД и 11 пациентов из группы стандартного вмешательства), потери наблюдений имели место для 8 человек (30%).

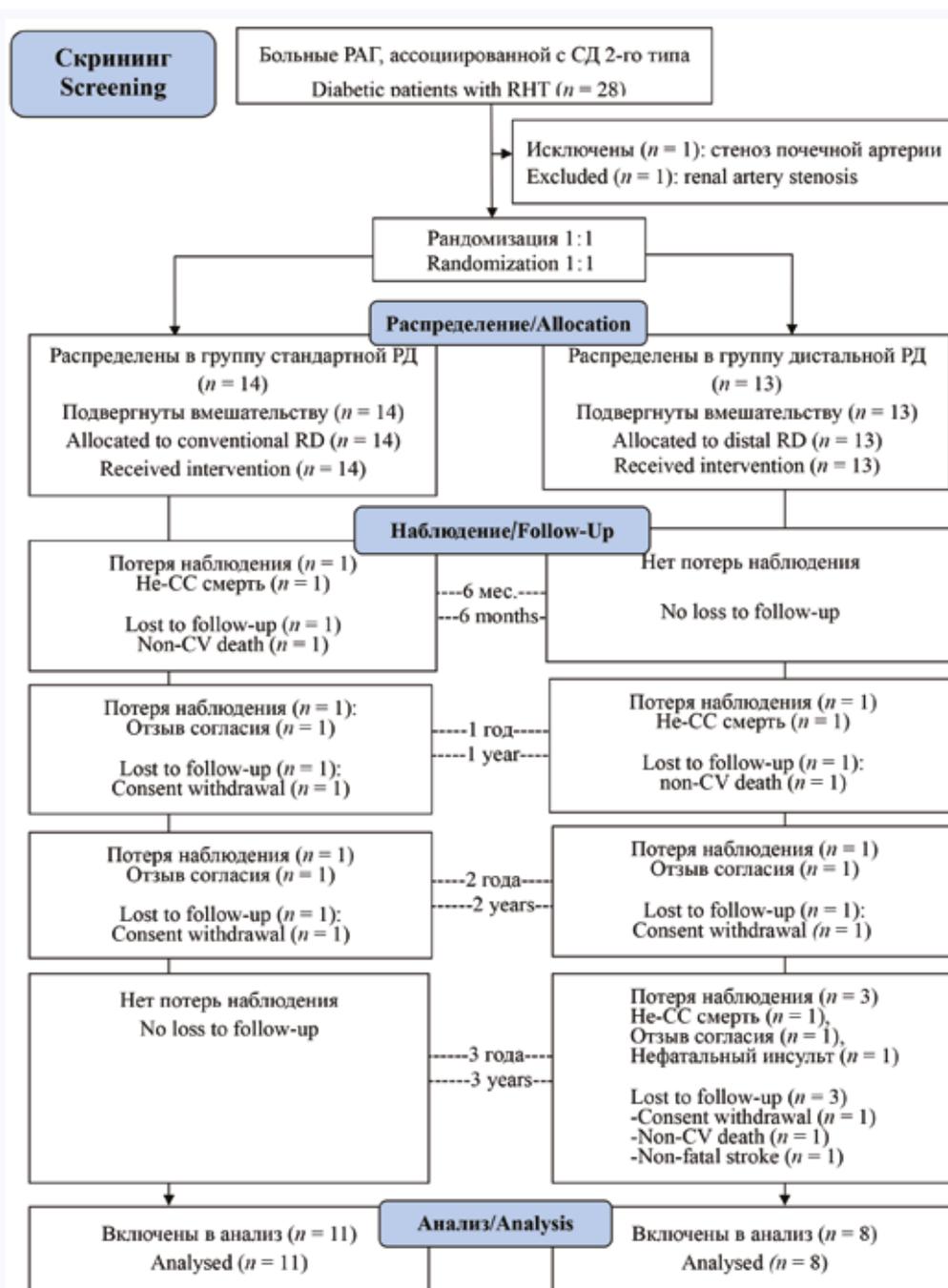


Рис. 1. Блок-схема исследования

Примечание: n – число наблюдений, РД – ренальная денервация, СС – сердечно-сосудистая.

Fig. 1. Flow diagram

Note: n – the number of patients; RD – renal denervation; CV – cardiovascular.

Обе методики существенно снижали офисное АД, однако значимое уменьшение среднесуточного систолического АД на протяжении всего периода наблюдения

было лишь в группе дистальной денервации (табл. 2, рис. 2). Изменений ЧСС при обоих режимах РД отмечено не было.

Таблица 2. Показатели офисного и 24-часового измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений исходно и через 3 года после ренальной денервации, $M \pm SD$

Table 2. Office and ambulatory blood pressure and heart rate before and after renal denervation, $M \pm SD$

Показатели Parameters	Стандартная РД Conventional RD			Дистальная РД Distal RD		
	Исходно Baseline $n = 14$	36 мес. 36 months $n = 11$	p	Исходно Baseline $n = 13$	36 мес. 36 months $n = 8$	p
Офисное АД (САД/ДАД), мм рт. ст. Office BP (SBP/DBP), mmHg	164,5 ± 16/ 81,7 ± 15,0	143,9 ± 15,5/ 70,7 ± 9,3	0,002/0,04	179,6 ± 26,5/ 92,2 ± 18,3	152,5 ± 19,9/ 80,7 ± 9,9	0,02/0,11
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	67,1 ± 10,4	66,5 ± 10,6	0,89	66,3 ± 12,3	63,5 ± 7,2	0,56
АД-24ч, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	154,6 ± 11,4/ 77,8 ± 14,5	150,2 ± 14,8/ 70,2 ± 12,7	0,7/0,16	166,9 ± 23,6/ 85,8 ± 14,6	141,6 ± 11,6/ 74,8 ± 9,7	0,03/0,07
ЧСС-24ч, уд./мин 24-h HR, bpm	65,3 ± 13,0	62,7 ± 13,0	0,62	65,5 ± 10,6	61,0 ± 8,8	0,33

Примечание: $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение, n – число пациентов, РД – ренальная денервация, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СИ – суточный индекс, p – сравнение с исходом, t -критерий Стьюдента.

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; RD – renal denervation; n – the number of patients; BP – blood pressure; SBP – systolic BP; DBP – diastolic BP; HR – heart rate, bpm – beat per minute; CI – circadian indexes; p – versus baseline, Student t -test.

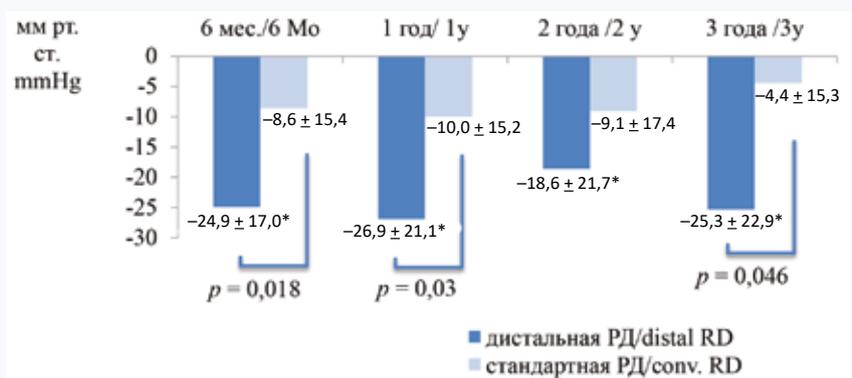


Рис. 2. Изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Примечание: $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение, РД – ренальная денервация, t -критерий Стьюдента.

Fig. 2. Changes in 24-h systolic blood pressure after renal denervation ($M \pm SD$)

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; RD – renal denervation; conv. – conventional; mo – months; y – years; Student t -test.

Через 3 года после вмешательства снижение САД-24ч при дистальной РД составило 25,3 [95% ДИ 3,243,2] мм рт. ст. против 4,4 [95% ДИ 5,6; 15,6] мм рт. ст. при стандартной методике, разница между группами: $-20,8$ [95% ДИ 0,4; 41,3] мм рт. ст.; $p = 0,046$ (см. рис. 2). При этом изменение рСКФ в группе дистальной РД было незначимым ($-5,3$ [95% ДИ 1,96; 14,1] мл/мин/1,73 м²; $p = 0,63$) и сопоставимым с таковым в группе стандартной РД ($6,7$ [95% ДИ 0,19; 16,11] мл/мин/1,73 м²; $p = 0,3$), $p = 0,7$ для межгруппового сравнения (рис. 3). Темпы ежегодного снижения рСКФ в сравниваемых группах не имели значимых отличий ($p = 0,9$) и составили $2,7$ [95% ДИ 0,67; 4,71] мл/мин/1,73 м²/год для дистальной РД и $2,7$ [95% ДИ 0,01; 5,45] мл/мин/1,73 м²/год для стандартной РД.

Корреляционных связей изменения рСКФ со степенью снижения АД в обеих группах отмечено не было.

Значимых изменений показателей почечного кровотока, СЭА, числа больных с ХБП и альбуминурией, размеров почек по данным МРТ в обеих группах отмечено не было (табл. 3). Вместе с тем имело место увеличение диаметра правой почечной артерии в группе стандартной методики без изменения скоростных показателей ($p = 0,007$). Среднее количество принимаемых препаратов в сравниваемых группах на протяжении 3 лет наблюдения существенно не изменилось и составило $4,6 \pm 0,9$ в группе дистальной РД (для сравнения с исходом $p = 0,57$) и $4,8 \pm 0,9$ ($p = 0,50$) в группе стандартного вмешательства.

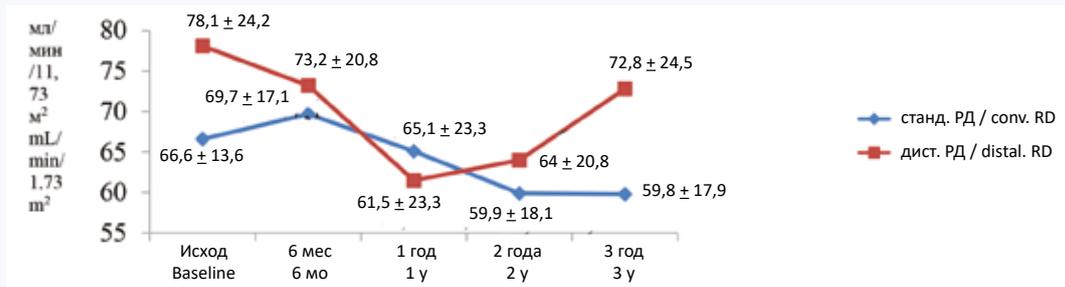


Рис. 3. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Примечание: $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение, станд. РД – стандартная ренальная денервация, дист. РД – дистальная РД, t-критерий Стьюдента.

Fig 3. Changes in estimated glomerular filtration rate after renal denervation ($M \pm SD$)

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation, RD – renal denervation; conv. – conventional; mo – months; y – years; Student t-test.

Таблица 3. Показатели почечного кровотока, структурно-функционального состояния почек и почечных артерий по данным магнитно-резонансной томографии исходно и через 3 года после ренальной денервации ($M \pm SD$)

Table 3. Renal blood flow, renal function, and renal structure by magnetic resonance imaging before and three years after renal denervation ($M \pm SD$)

Показатели Parameters	Стандартная РД Conventional RD			Дистальная РД Distal RD		
	Исходно Baseline n = 14	36 мес. 36 months n = 11	p	Исходно Baseline n = 13	36 мес. 36 months n = 8	p
VPs в стволе ПА справа/слева, см/с VPs in trunk of RA R/L, cm/s	96,7 ± 32,7/ 92,2 ± 31,2	120,1 ± 67,8/ 102,1 ± 33,8	0,28/ 0,46	87,2 ± 19,1/ 94,2 ± 23,9	90,5 ± 10,7/ 90,5 ± 12,7	0,68/ 0,71
VPs сегментарных ПА справа/ слева, см/с VPs in segmental RA, R/L, cm/s	49,2 ± 12,0/ 49,0 ± 12,0	53,7 ± 12,0/ 53,7 ± 12,0	0,39/ 0,39	43,3 ± 10,0/ 45,1 ± 9,6	48,5 ± 6,2/ 45,2 ± 4,8	0,24/ 0,98
RI в стволе ПА справа/слева RI in trunk of RA R/L	0,74 ± 0,07/ 0,74 ± 0,07	0,76 ± 0,09/ 0,76 ± 0,08	0,46/ 0,47	0,73 ± 0,08/ 0,72 ± 0,08	0,73 ± 0,07/ 0,75 ± 0,08	0,91/ 0,42
RI в сегментарных ПА справа/слева RI in segmental, RA R/L	0,70 ± 0,10/ 0,70 ± 0,10	0,69 ± 0,09/ 0,69 ± 0,09	0,88/ 0,88	0,67 ± 0,08/ 0,66 ± 0,07	0,67 ± 0,07/ 0,68 ± 0,06	0,98/ 0,42
Объем почки, мл³ справа/слева Kidney volume, mL³, R/L	170,8 ± 23,7/ 172,6 ± 39,0	168,9 ± 21,1/ 182,7 ± 42,2	0,86/ 0,60	189,1 ± 48,4/ 202,3 ± 47,7	178,3 ± 49,7/ 191,0 ± 58,0	0,44/ 0,66
Объем коркового вещества, мл³ справа/слева Cortical volume, mL³, R/L	59,9 ± 15,8/ 62,5 ± 24,9	51,4 ± 9,7/ 55,3 ± 10,6	0,19/ 0,44	69,5 ± 25,5/ 76,5 ± 26,3	72,7 ± 53,6/ 79,7 ± 58,8	0,87/ 0,88
Объем мозгового вещества, мл³ справа/слева Medullary volume, mL³, R/L	110,6 ± 14,5/ 110,1 ± 21,8	117,6 ± 17,0/ 127,3 ± 34,1	0,36/ 0,22	119,9 ± 28,2/ 131,7 ± 28,7	105,3 ± 36,3/ 111,0 ± 31,7	0,37/ 0,19
Диаметр правой/левой ПА, мм Renal artery diameter R/L, mm	6,2 ± 1,3/ 7,2 ± 1,2	7,7 ± 0,7/ 7,6 ± 0,5	0,007/ 0,39	6,8 ± 0,8/ 7,3 ± 1,0	6,7 ± 0,6/ 6,3 ± 1,2	0,74/ 0,22
Частота ХБП ≥ С3, n (%) CKD stage ≥ 3, n (%)	3 (21)	6 (43)	0,09	4 (31)	3 (33%)	0,56
Частота альбуминурии, n (%) Albuminuria frequency, n (%)	4 (28)	3 (27)	0,64	6 (46)	2 (22)	0,31

Примечание: $M \pm SD$ – среднее и стандартное отклонение, Vps – пиковая систолическая скорость, ПА – почечная артерия, RI – резистивный индекс, ХБП – хроническая болезнь почек, p – сравнение с исходом, t-критерий Стьюдента.

Note: $M \pm SD$ – mean and standard deviation; Vps – peak systolic velocity; RA – renal artery; R/L – right/left; RI – resistive index; CKD – chronic kidney disease; p – versus baseline; Student t-test.

Обсуждение

Как известно, морфофункциональные изменения в почках у больных РАГ и СД, возникающие вследствие микрососудистой облитерации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, приводят к снижению почечной перфузии и тканевой гипоксии, что является триггером повышения активности симпатического отдела

нервной системы [18]. Гиперсимпатикотония, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию почечных артерий, усугубляя ишемизацию почечной ткани и повреждение нефронов, а также повышает активность РААС, что дополнительно усиливает клубочковую гиперфильтрацию, гипертрофию мезангия, повреждение подоцитов, гломерулосклероз и протеинурию. Понимание связи

симпатической гиперактивности с повреждением почек привело к формированию новой стратегии в лечении и профилактике почечной дисфункции, основанной на использовании РД [12, 13]. Несмотря на преимущество дистальной методики РД перед стандартным режимом, вопросы ее безопасности и эффективности в отношении функции почек у больных РАГ в сочетании с СД оставались открытыми. Наша работа стала одной из первых, оценивших отдаленную эффективность и безопасность дистального способа РД в сравнении со стандартным режимом у больных очень высокого риска почечных осложнений, к которым относятся пациенты с РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Согласно нашим данным, темпы ежегодного снижения СКФ при дистальной методике РД не отличались от таковых при стандартном режиме РД, составляя в среднем 2,7 мл/мин/1,73 м², что подтверждает правоту нашей гипотезы о безопасности дистальной РД. При этом документированные нами темпы снижения СКФ приближались к физиологическим возрастным изменениям [19] и были существенно ниже, чем на фоне фармакотерапии, описанной G.L. Bakris и соавт. [3], для которой ежегодное снижение рСКФ составляет от 10 до 14 мл/мин/1,73 м². Полученные нами результаты согласуются с данными глобального регистра SYMPLICITY, в котором темпы ежегодного снижения СКФ у больных РАГ в сочетании с СД составили 2,6 мл/мин [14], однако наблюдательный характер этого исследования накладывает ограничения на интерпретацию его результатов. Еще более выраженное замедление снижения СКФ было документировано у 12 больных РАГ в работе П.В. Глыбочко и соавт., согласно которой снижение СКФ через 5 лет после РД составило 9,5 мл/мин/1,73 м² (или 1,9 мл/мин/год) [20]. Однако в этом исследовании участвовали более молодые пациенты (средний возраст 43,7 ± 12,9 лет), большинство из которых были без СД. Важно, что нефропротективная эффективность РД была продемонстрирована и для больных с умеренной, а также выраженной ХБП. Так, согласно результатам D. Hering и соавт. [21], у больных с ХБП и исходной средней рСКФ 46,2 ± 13,0 мл/мин/1,73 м² за год до вмешательства было отмечено значимое снижение рСКФ на 3,41 мл/мин, тогда как через 2 года после вмешательства рСКФ оставалась относительно стабильной, и через 3, 6, 12, 24 мес. наблюдения изменение рСКФ составило +3,73; +2,54; +1,78; -0,24 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,02$; 0,13; 0,28; 0,91 соответственно).

Согласно метаанализу семи рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие и пациенты с СД 2-го типа (DENERTN, SYMPLICITY-FLEX, SYMPLICITY HTN-2, SYMPLICITY HTN-3, OSLO RDN, PRAGUE-15 и SYMPLICITY HTN-Japan), рСКФ через полгода в контрольной группе ($n = 397$) снизилась в среднем на 2,3 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,002$, тогда как в группе РД ($n = 588$) снижение СКФ было незначимым (1,48 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,112$) [22]. В другом метаанализе 52 исследований, дополненном качественным анализом 14 исследований, с общим количеством больных, равным 2898 человек, значимого изменения рСКФ в те-

чение 9 мес. после РД также выявлено не было [23]. Это свидетельствует не только о безопасности процедуры, но и об ее нефропротективных свойствах. Кроме того, имеются публикации о возможности увеличения рСКФ после РД [10, 24–26].

В нашей работе снижение альбуминурии в обеих группах было незначимым, что могло быть обусловлено малым размером выборки. Вместе с тем в исследовании Z.H. Zhang и соавт. у больных ХБП ($n = 39$, из них 7 больных СД) в течение года после РД отмечалось нарастающее снижение альбуминурии (на 4,9; 8,9; 14,9; 16,9 мг/дл через 1, 3, 6, 12 мес. соответственно). Характерно, что в группе сравнения ($n = 38$) на одной фармакотерапии уровень альбуминурии продолжал увеличиваться (+1,1; +0,9; +1,5; +4,5 мг/дл; $p < 0,05$ для сравниваемых групп) [27]. Уменьшение частоты альбуминурии у больных РАГ через полгода после РД было документировано и в контролируемом сравнительном исследовании F. Mahfoud и соавт. с участием 88 больных РАГ (15 больных с СД) [11]. Аналогичные результаты через полгода после РД были получены С. Ott и соавт. [28] у 59 больных РАГ с исходно повышенным альбумин-креатининовым соотношением и альбуминурией, среди которых СД имел место у 51% больных, а также в работе M.G. Kiuchi и соавт. (11 больных с СД, 2 года наблюдения) [25]. Дополнительно к этому H. Sousa и соавт. [26] у больных РАГ в сочетании с СД ($n = 22$) через год после РД обнаружили уменьшение альбумин-креатининового соотношения.

Среди механизмов нефропротективного действия РД обсуждаются изменения системной гемодинамики в виде снижения АД и гемодинамической нагрузки как на артериальную стенку, так и на клубочки, восстановления функции подоцитов, уменьшения фиброза и воспаления в почечной ткани и кровоснабжающих ее сосудах [29], а также уменьшения тканевой гипоксии вследствие расширения почечных артерий [10, 11]. Последнее косвенно подтверждает документированное нами увеличение диаметра одной из почечных артерий при стандартной методике РД, однако это требует дальнейшего изучения на большем объеме выборки. Кроме того, РД может оказывать положительное влияние на клубочковую эндотелиальную функцию, о чем свидетельствует документированное другими исследователями снижение альбуминурии [11, 28, 29]. Закономерно, что по данным экспериментального исследования Y. Yao и соавт. [30] на модели СД у крыс с АГ, более полную нефропротекцию обеспечивала комбинация блокады РААС и симпатической нервной системы. Что касается нашей работы, то блокаторы РААС получали все пациенты обеих групп. Вместе с тем в группе дистальной методики РД отмечалась более высокая частота приема бета-блокаторов, что могло обеспечивать большую степень снижения активности симпатического тонуса. Однако мы не имели возможности измерить симпатическую активность, и изучение влияния сочетанного использования блокаторов РААС, бета-блокаторов и РД на функцию почек может стать предметом будущих исследований.

Согласно результатам нашей работы, значимое снижение среднесуточного АД имело место лишь у пациентов из группы дистальной РД, что соответствует ранее опубликованным данным [17]. Другим клинически важным результатом нашего исследования следует считать то, что выраженное снижение АД в группе дистальной РД не сопровождалось ухудшением почечной функции, что подтверждает нашу гипотезу о безопасности данной методики. Аналогичные результаты были получены в небольшой работе С. Ott и соавт. [31], согласно которой через 3 мес. после РД у 19 больных РАГ показатели почечной перфузии, по данным МРТ, и функции почек остались неизменными, несмотря на значимое снижение АД. Вместе с тем небольшое снижение СКФ является вполне закономерным явлением вследствие снижения внутригломерулярного давления при уменьшении системного АД. Микрососудистая патология при АГ характеризуется ослаблением вазоконстрикторных и сосудорасширяющих свойств прегломерулярных афферентных артериол в ответ на изменения почечного перфузионного давления. Следовательно, любое изменение системного и почечного давления будет сопрово-

ждаться пропорциональным изменением СКФ. В этом патофизиологическом контексте поддержание рСКФ, несмотря на значительное снижение АД, предполагает, что РД способна улучшать тонкие механизмы ауторегуляции почечного кровотока. Отсутствие изменений объемов почек, особенно коркового вещества, может косвенно свидетельствовать о сохранении количества функциональных структурных единиц.

Сильной стороной нашей работы был ее дизайн (двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование). В то же время наше исследование было ограничено небольшим количеством больных и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Выводы

Дистальная РД у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, имеет сопоставимый со стандартной методикой профиль безопасности и аналогичную возможность замедления прогрессирования почечной дисфункции в течение 3 лет наблюдения, несмотря на более выраженное снижение АД.

Литература

1. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоза легочной артерии. *Кардиология*. 2017;1:37–41. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
2. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. URL: <http://www.usrds.org/>.
3. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W., Epstein M., Toto R. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am. J. Kidney Dis.* 2000;36(3):646–661. DOI: 10.1053/ajkd.2000.16225.
4. De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C. et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2011;34:58–67. DOI: 10.1159/000322923.
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Ишина Т.И., Брагина Г.И., Васильева Л.В. Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):107–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-107-118.
6. Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(9):e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
7. Viazzi F., Greco E., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Blood Press. Res.* 2018;43(2):422–438. DOI: 10.1159/000488255.
8. Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front. Pharmacol.* 2017;8:100. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
9. Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
10. Delacroix S., Chokka R.G., Nelson A.J., Wong D.T., Sidharta S., Pederson S.M. et al. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:243–249. DOI: 10.2147/IJNRD.S131220.
11. Mahfoud F., Cremers B., Janker J., Link B., Vonend O., Ukena C. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–424. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
12. Singh R.R., Denton K.M. Renal denervation: A treatment for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension*. 2018;72(3):528–536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10265.
13. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Ренальная денервация в 2019 году. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):21–32. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
14. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019;40(42):3474–3482. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
15. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R. et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(7):635–643. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.
16. Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(16):1766–1775. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
17. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *Journal of Hypertension*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.
18. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furlani S. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846–851. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
19. Glasscock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2009;120:419–428.
20. Глыбочко П.В., Светанкова А.А., Родионов А.В., Мальцева А.С., Сулимов В.А., Фомин В.В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;09:88–91. DOI: 10.26442/terarkh201890988-91.

21. Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *International. Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
22. Fadl Elmula F.E.M., Jin Y., Yang W.-Y., Thijs L., Lu Y.-C., Larstorp A.C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):263–274. DOI: 10.3109/08037051.2015.1058595.
23. Sanders M.F., Reitsma J.B., Morpey M., Gremmels H., Bots M.L., Pisano A. et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(9):1440–1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
24. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S.W., Ewen S., Ditting T. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2015;33(6):1261–1266. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000556.
25. Kiuchi M.G., Graciano M.L., Carreira M.A., Kiuchi T., Shaojie C., Lugon J. Long-term effects of renal sympathetic denervation on hypertensive patients with mild to moderate chronic kidney disease. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2016;18(3):190–196. DOI: 10.1111/jch.12724.
26. Sousa H., Branco P., de Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Gaspar A., Dores H. et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation. *Rev. Port. Cardiol.* 2017;36(5):343–351. DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.019.
27. Zhang Z.-H., Yang K., Jiang F.-L., Zeng L.-X., Jiang W.-H., Wang X.-Y. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2014;16(8):599–605. DOI: 10.1111/jch.12367.
28. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Ditting T., Veelken R., Ewen S. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int. J. Card.* 2014;173(2):311–315. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.017.
29. Yao Y., Fomison-Nurse I.C., Harrison J.C., Walker R.J., Davis G., Sammut I.A. Chronic bilateral renal denervation attenuates renal injury in a transgenic rat model of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014;307(3):F251–F262. DOI: 10.1152/ajprenal.00578.2013.
30. Yao Y., Davis G., Harrison J.C., Walker R.J., Sammut I.A. Renal functional responses in diabetic nephropathy following chronic bilateral renal denervation. *Auton. Neurosci.* 2017;204:98–104. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.09.019.
31. Ott C., Janka R., Schmid A., Titze S., Ditting T., Sobotka P.A. et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(7):1195–1201. DOI: 10.2215/CJN.08500812.

References

1. Vasil'tseva O.Y., Vorozhtsova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. Effect of main nosological pathology and selected strategy of management on outcome of pulmonary artery thromboembolism. *Kardiologiya.* 2017;1:37–41 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
2. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. URL: <http://www.usrds.org/>.
3. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L., Elliott W., Epstein M., Toto R. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *AJKD.* 2000;36(3):646–661. DOI: 10.1053/ajkd.2000.16225.
4. De Nicola L., Borrelli S., Gabbai F.B., Chiodini P., Zamboli P., Iodice C. et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2011;34:58–67. DOI: 10.1159/000322923.
5. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ishina T.I., Bragina G.I., Vasilyeva L.V. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(12):107–118 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-107-118.
6. Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(9):e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
7. Viazzi F., Greco E., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Apparent treatment resistant hypertension, blood pressure control and the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Blood Press. Res.* 2018;43(2):422–438. DOI: 10.1159/000488255.
8. Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Front. Pharmacol.* 2017;8:100. DOI: 10.3389/fphar.2017.00100.
9. Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911–917. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
10. Delacroix S., Chokka R.G., Nelson A.J., Wong D.T., Sidharta S., Pederson S.M. et al. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:243–249. DOI: 10.2147/IJNRD.S131220.
11. Mahfoud F., Cremers B., Janker J., Link B., Vonend O., Ukena C. et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(2):419–424. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
12. Singh R.R., Denton K.M. Renal denervation: A treatment for hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension.* 2018;72(3):528–536. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10265.
13. Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Ripp T.M., Falkovskaya A.Y. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(3):21–32 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
14. Mahfoud F., Böhm M., Schmieder R., Narkiewicz K., Ewen S., Ruilope L. et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal.* 2019;40(42):3474–3482. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz118.
15. Sakakura K., Ladich E., Cheng Q., Otsuka F., Yahagi K., Fowler D.R. et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(7):635–643. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.059.
16. Mahfoud F., Tunev S., Ewen S., Cremers B., Ruwart J., Schulz-Jander D. et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(16):1766–1775. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.018.
17. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *Journal of Hypertension.* 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.
18. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furlani S. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension.* 2011;57(4):846–851. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
19. Glasscock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2009;120:419–428.
20. Glybochko P.V., Svetankova A.A., Rodionov A.V., Maltseva A.S., Sulimov V.A., Fomin V.V. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Therapeutic Archive.* 2018;09:88–91 (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890988-91.
21. Hering D., Marusic P., Duval J., Sata Y., Head G.A., Denton K.M. et al. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. *International. Int. J. Cardiol.* 2017;232:93–97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.047.
22. Fadl Elmula F.E.M., Jin Y., Yang W.-Y., Thijs L., Lu Y.-C., Larstorp A.C. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):263–274. DOI: 10.3109/08037051.2015.1058595.
23. Sanders M.F., Reitsma J.B., Morpey M., Gremmels H., Bots M.L., Pisano A. et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2017;32(9):1440–1447. DOI: 10.1093/ndt/gfx088.
24. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S.W., Ewen S., Ditting T. et al. Renal denervation preserves renal function in patients with

- chronic kidney disease and resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2015;33(6):1261–1266. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000556.
25. Kiuchi M.G., Graciano M.L., Carreira M.A., Kiuchi T., Shaojie C., Lugon J. Long-term effects of renal sympathetic denervation on hypertensive patients with mild to moderate chronic kidney disease. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2016;18(3):190–196. DOI: 10.1111/jch.12724.
26. Sousa H., Branco P., de Sousa Almeida M., de Araújo Gonçalves P., Gaspar A., Dores H. et al. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation. *Rev. Port. Cardiol.* 2017;36(5):343–351. DOI: 10.1016/j.repc.2016.09.019.
27. Zhang Z.-H., Yang K., Jiang F.-L., Zeng L.-X., Jiang W.-H., Wang X.-Y. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2014;16(8):599–605. DOI: 10.1111/jch.12367.
28. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Ditting T., Veelken R., Ewen S. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int. J. Card.* 2014;173(2):311–315. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.017.
29. Yao Y., Fomison-Nurse I.C., Harrison J.C., Walker R.J., Davis G., Sammut I.A. Chronic bilateral renal denervation attenuates renal injury in a transgenic rat model of diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014;307(3):F251–F262. DOI: 10.1152/ajprenal.00578.2013.
30. Yao Y., Davis G., Harrison J.C., Walker R.J., Sammut I.A. Renal functional responses in diabetic nephropathy following chronic bilateral renal denervation. *Auton. Neurosci.* 2017;204:98–104. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.09.019.
31. Ott C., Janka R., Schmid A., Titze S., Ditting T., Sobotka P.A. et al. Vascular and renal hemodynamic changes after renal denervation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(7):1195–1201. DOI: 10.2215/CJN.08500812.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. участвовала в разработке общей концепции и дизайна исследования, проведении исследования, получении, анализе и интерпретации данных, написала первую версию рукописи, подготовила ее для публикации.

Мордовин В.Ф. предложил концепцию исследования и разработал его протокол, организовал проведение исследования, провел проверку критически важного интеллектуального содержания, вместе с Пекарским С.Е. и Рипп Т.М. внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Пекарский С.Е. участвовал в создании концепции, протокола и дизайна исследования, обеспечивал проведение исследования, разрабатывал технические аспекты ренальной денервации.

Рипп Т.М. участвовала в создании концепции, протокола и дизайна исследования, обеспечивала проведение исследования.

Манукян М.А., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. сформировали выборку пациентов, организовали сбор данных, участвовали в обсуждении результатов.

Гусакова А.М. провела оценку биомаркеров повреждения почек крови и участвовала в обсуждении результатов.

Рябова Т.Р. провела ультразвуковое исследование почечного кровотока и участвовала в обсуждении результатов.

Баев А.Е. выполнял ренальную денервацию, участвовал в интерпретации данных.

Рюмшина Н.И. провела МРТ исследование почек и почечных артерий, участвовала в обсуждении результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

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

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

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

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. contributed to the development of general concept and research design, obtaining, analysis, and interpretation of data, wrote the first version of the manuscript, and prepared it for publication.

Mordovin V.F. proposed research concept, developed study protocol, organized research project, verified critical intellectual content together with Pekarsky S.E. and Ripp T.M., and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Pekarsky S.E. contributed to the development of concept, protocol, research design, study completion, and technical aspects of renal denervation.

Ripp T.M. contributed to the development of concept, protocol, research design, and study completion.

Manukyan M.A., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., and Zyubanova I.V. formed the sample of patients, organized data collection, and took part in discussion of the results.

Gusakova A.M. assessed biochemical biomarkers of kidney damage, participated in discussion of the results.

Ryabova T.R. performed ultrasound examination of the renal blood flow and contributed to discussion of the results.

Baev A.E. performed renal denervation and participated in data interpretation.

Ryumshina N.I. performed MRI of the kidneys and renal arteries and participated in discussion of the results.

All authors agreed to submit the manuscript and to bear responsibility for all aspects of the work vouching for their accuracy and integrity.

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

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

Stanislav E. Pekarskiy, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

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

Tatyana M. Ripp, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk



Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

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

Манукян Мушег Айкович, аспирант, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

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

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

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

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

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

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

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

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

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

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8573-5695.

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

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.Ryumshina@list.ru.

 **Фальковская Алла Юрьевна**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

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

Musheg A. Manukyan, Postgraduate Student, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

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

Valerya A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4066-869X.

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

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

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

Irina V. Zyubanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

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

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

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

Andrey E. Baev, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Tamara R. Rybova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8573-5695.

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

Nadezhda I. Ryumshina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Medical Radiologist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6158-026X.

E-mail: n.Ryumshina@list.ru.

 **Alla Yu. Falkovskaya**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Received December 13, 2019

Поступила 13.12.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-93-99>
УДК 616.127-005.8-06:616.61

Фактор полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство

А.А. Урста^{1, 4}, А.Р. Котиков², О.В. Урста³, Е.И. Харьков¹, М.М. Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро, 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д

³ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Красноярск», 660058, Российская Федерация, Красноярск, ул. Ломоносова, 47

⁴ Филиал № 2, 425 Военный госпиталь, 660017, Российская Федерация, Красноярск, ул. Горького, 2

Аннотация

Цель: оценить значимость фактора полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов за 2015 г., проходивших лечение в отделении интенсивной терапии № 3 КГБУЗ «КМКБСМП» им. Н.С. Карповича с острым инфарктом миокарда, перенесших КАГ и ЧКВ. Была сформирована выборка из 33 пациентов с клинически верифицированной КИН. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи комплекса пакетных программ и языка программирования R и программного обеспечения G*Power. В работе использовали непараметрические критерии: дисперсионный анализ повторных измерений и *U*-критерий Манна – Уитни, а также параметрический двухфакторный дисперсионный анализ после логарифмического преобразования непрерывных переменных.

Результаты. Из 33 отобранных в выборку человек с диагностированной КИН было 15 женщин и 18 мужчин, средний возраст исследованных пациентов составил 70,9 + 11,5 лет. Представленную выборку разбили на две подкатегории: пациенты с наличием и отсутствием фактора полиморбидности соответственно. В среднем уровень креатинина у полиморбидных пациентов имел показатель 127 мкмоль/л (95; 179), у неполморбидных – 130 мкмоль/л (91; 179). Двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие значимого влияния фактора полиморбидности на временные изменения показателей уровня креатинина плазмы крови у пациентов с КИН. Парные сравнения, которые были проведены как с логарифмически преобразованными значениями при помощи Т-теста, так и с преобразованными значениями при помощи критерия Манна – Уитни, не выявили значимых различий между показателями креатинина у полиморбидных и неполморбидных пациентов. Отсутствие выраженных корреляционных связей между значениями креатинина в выбранных временных отрезках при значимо увеличивающихся показателях можно объяснить влиянием другого фактора, в данном случае, воздействием на фильтрационную способность почек рентгеноконтрастного вещества. Асимметричный характер распределения полученных показателей креатинина как в целой выборке, так и в выделенных подгруппах объясняется его высокой вариативностью. В отношении пациентов с острым инфарктом миокарда, требующих проведения экстренной КАГ и ЧКВ по жизненным показаниям, не следует акцентировать внимание на фактор полиморбидности.

Заключение. Фактор полиморбидности не имеет значимого влияния на развитие КИН у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших КАГ и ЧКВ.

✉ Урста Олег Васильевич, e-mail: ursta74@gmail.com.

Ключевые слова:	полиморбидность, острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, контраст-индуцированная нефропатия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 62 от 21.03.2019 г.).
Для цитирования:	Урста А.А., Котиков А.Р., Урста О.В., Харьков Е.И., Петрова М.М. Фактор полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):93–99. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-93-99 .

Polymorbidity factor in the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction who underwent coronary angiography and percutaneous coronary intervention

Alla A. Ursta^{1,4}, Alichan R. Kotikov², Oleg V. Ursta³, Evgeny I. Kharkov¹, Marina M. Petrova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Krasnoyarsk Territorial Bureau of Pathology, 1D, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Private Healthcare Facility “Teaching Hospital” RZD-Medicine” of Krasnoyarsk city”, 47, Lomonosov str., Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation

⁴ Military Hospital No. 425, Branch No. 2, 2, Gorky str., Krasnoyarsk, 660017, Russian Federation

Abstract

Aim. To estimate the importance of polymorbidity factor in the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction who underwent computed tomography (CT) coronarography and percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and Methods. We carried out the retrospective analysis of clinical cases of patients with acute myocardial infarction who underwent CT coronarography and PCI in N. S. Karpovich Emergency Hospital of Krasnoyarsk city in 2015. The sample consisted of 33 patients with a clinical verified diagnosis of contrast-induced nephropathy. We used the “R” and “G*Power” software for the statistical analysis of our data. Nonparametric methods of data analyses, such as analysis of variance of repeated measures and Mann-Whitney U-test were used. We also used the two-factor analysis of variance after logarithmic data transformation. Data are presented as median and 25% and 75% quartiles.

Results. Among 33 sampled patients with diagnosed contrast-induced nephropathy, 15 patients were females and 13 patients were males. The mean age was 70.9 ± 11.5 years. We divided this sample into polymorbidity and non-polymorbidity groups. The mean creatinine level in polymorbidity patients was $127 \mu\text{mol/L}$ (95; 179). Non-polymorbidity patients had a creatinine level of $130 \mu\text{mol/L}$ (91; 179). We did not detect any significant impact of polymorbidity factor on the temporal changes in the creatinine level ($p > 0.05$) in patients with contrast-induced nephropathy. Paired comparison based on both logarithmic transformation data using T-test and non-transformed values using Mann – Whitney U test did not show any significant differences between the creatinine levels in polymorbidity and non-polymorbidity patients. The absence of a strong correlation between creatinine levels and polymorbidity at chosen time intervals in the presence of significantly increasing creatinine values may be explained by the influence of other factors. In our case, we attribute an impact of contrast medium on kidney filtration. Their high variability explains the asymmetric distribution of creatinine values both in the entire sample

and in the subgroups. The polymorbidity factor should not require special attention in regard to patients with acute myocardial infarction who need emergency CT coronarography and life-saving PCI.

Conclusion. The polymorbidity factor did not significantly affect the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction undergoing CT coronarography and PCI.

Keywords:	polymorbidity, acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, contrast-induced nephropathy.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Local Ethics Committee of Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky (protocol No. 62 from 21.03.2019).
For citation:	Ursta A.A., Kotikov A.R., Ursta O.V., Kharkov E.I., Petrova M.M. Polymorbidity factor in the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction who underwent coronary angiography and percutaneous coronary intervention. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):93–99. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-93-99 .

Введение

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) – острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного средства (РКС). Развитие КИН характеризуется повышением концентрации сывороточного креатинина $> 0,3$ мг/дл (или $> 26,5$ мкмоль/л), или $> 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем, в течение 48–72 ч внутрисосудистого введения контрастного вещества при отсутствии других причин [1].

Под полиморбидностью следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т. е. сердечно-сосудистой полиморбидностью [2, 3].

В связи с широким распространением диагностических и лечебных процедур с использованием рентгеноконтрастных препаратов КИН является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов [4].

С целью визуализации коронарных артерий и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием рентгеноконтрастных средств. Эти малоинвазивные процедуры требуют использования йодсодержащих РКС, которые не только оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, но и вызывают нарушение почечной гемодинамики с медуллярной ишемией [5–7]. В настоящее время превалирует стратегия первичного ЧКВ, если так называемое время «симптом – баллон» не превышает 120 мин [8]. Использование РКС у пациентов с электролитными нарушениями в состоянии шока или застойной сердечной недостаточности допускается только по жизненным показаниям (например, при остром инфаркте миокарда) [9].

Патофизиология КИН до конца не изучена, но в настоящее время большое значение придается нарушению почечной гемодинамики и прямому влиянию РКС на почечные канальцы [10].

Осмотическая нагрузка РКС может плохо переноситься, если почечная функция «скомпрометирована», например у больных с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, у которых уже присутствуют гипоксия мозгового слоя и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации [5]. Однако введение РКС не всегда провоцирует развитие КИН [11].

У пациентов с острым коронарным синдромом существуют риски торможения фильтрационной функции почек. Среди больных, не получавших РКС, в 23,8% случаев отмечается увеличение содержания креатинина в сыворотке крови. Причем, согласно общепринятым в клинической практике рекомендациям [12, 13], в 6,3% случаев повышение его уровня в течение 3 дней после начала лечения соответствует диагностическим критериям КИН [12].

Среди пациентов с ОИМпСТ, которым было проведено ЧКВ, статистически значимой разницы в риске госпитальной смертности между группами с нормальной и сниженной функцией почек не получено [14].

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов за 2015 г., проходивших лечение в отделении интенсивной терапии № 3 КГБУЗ «КМКБСМП» им. Н.С. Карповича с острым инфарктом миокарда, на основании чего была сформирована выборка пациентов с клинически верифицированной КИН. Всем пациентам с острым инфарктом миокарда проводили КАГ и ЧКВ с использованием низко- и изоосмолярных РКС. Проводимое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основной исследуемой непрерывной

переменной представленного исследования выбрали уровень креатинина сыворотки крови, который измеряли после забора крови из поверхностных вен предплечья или посредством центрального венозного доступа в следующие временные интервалы: 1) при поступлении в стационар; 2) через 12 ч после поступления; 3) через 24 ч после поступления; 4) через 48 ч после поступления; 5) через 72 ч после поступления. В представленной выборке выделили группу пациентов с наличием фактора полиморбидности ($n = 17$). В данную группу вошли пациенты с наличием как минимум двух патогенетически несвязанных заболеваний (таблица).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи комплекса пакетных программ и языка программирования R, а также с использованием программного обеспечения G*Power [15]. Характер распределения измеренных переменных в группах отличался от нормального, на основании чего применяли непараметрические методы исследования: дисперсионный анализ повторных измерений с критерием Фридмана, для пар-

ных сравнений независимых переменных применялся *U*-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли посредством коэффициента корреляции Спирмена. Использовали также параметрический двухфакторный дисперсионный анализ после логарифмического преобразования асимметричных переменных. Полученные значения представлены в виде медианы (*Me*) и 25- и 75-го квартилей (Q_1, Q_3). Переменные, которые подчинялись нормальному закону распределения, представлены в виде средней и стандартного отклонения.

Результаты

Из 33 отобранных в выборку человек с диагностированной КИН было 15 женщин и 18 мужчин, средний возраст исследованных пациентов составил $70,9 \pm 11,5$ лет. Представленную выборку разбили на две подкатегории: пациенты с наличием и отсутствием фактора полиморбидности соответственно. Характер распределения пациентов с наиболее значимыми факторами отражен в таблице (см. табл.).

Таблица. Распределение демографических и клинических факторов у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным контраст-индуцированной нефропатией

Table. Distribution of demographic and clinical factors in patients with acute myocardial infarction complicated by contrast-induced cardiomyopathy

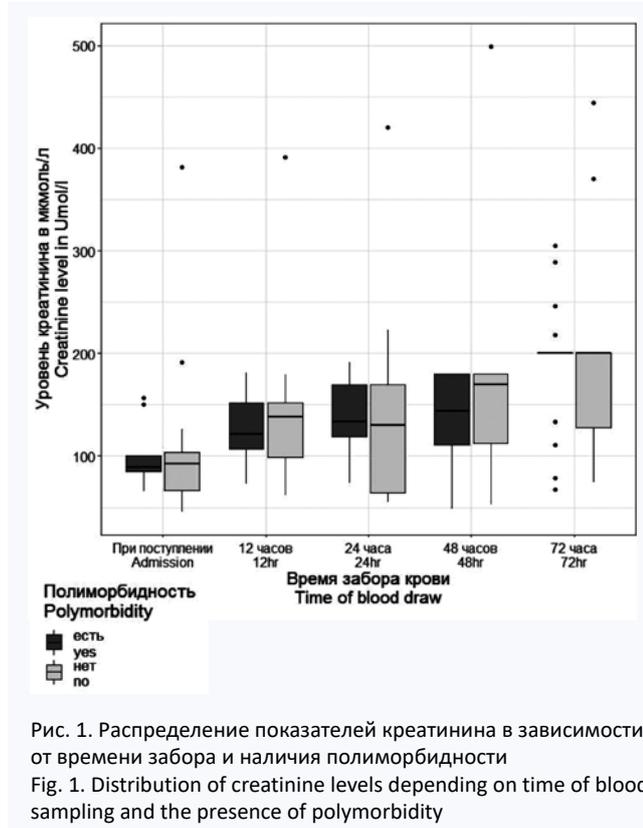
Факторы Factors	Число Number	%
Мужской пол Male	18	54
Возраст, лет Age, years	$70,9 \pm 11,5$	–
Наличие полиморбидности Polymorbidity	17	51,5
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	14	42,4
Гипертоническая болезнь Essential hypertension	32	97
Сочетание сахарного диабета и гипертонической болезни Combination of diabetes mellitus and essential hypertension	13	39,4
Гипертоническая болезнь и церебральные сосудистые болезни Essential hypertension and cerebrovascular disease	12	36,3
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	2	6
Язвенная болезнь желудка Stomach ulcer	4	12,1
Желчекаменная болезнь Calculus of gallbladder	2	6
Болезни щитовидной железы Thyroid disorders	2	6
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	1	3
Ревматическая болезнь сердца Rheumatic heart disease	1	3

Показатели уровня креатинина плазмы крови, которая была взята во время поступления пациентов в стационар, в среднем составляли $89,0 (77; 100)$ мкмоль/л, при этом у пяти пациентов данные показатели превышали нормальные значения: $157–381$ мкмоль/л. Уровень креатинина плазмы, измеренный через 12 ч после забора

крови, составлял в среднем $124 (102; 152)$ мкмоль/л, через 24 ч – $133 (91; 169)$, через 48 ч – $160 (111; 179)$, через 72 ч – $200 (134; 200)$ мкмоль/л.

Значения уровня креатинина, как это видно на представленном рисунке 1, имели асимметричный характер распределения, при этом у большинства групп характер

асимметрии был положительным. Учитывая наличие относительно выраженного диапазона разброса показателей уровня креатинина, многие значения статистическими методами воспринимались как выбросы, в частности, группа уровня креатинина с забором крови на 72-м ч после поступления у полиморбидных пациентов целиком представлена этими выбросами.



При помощи критерия Фридмана в формате дисперсионного анализа повторных измерений была оценена значимость временного фактора в отношении показателей уровня креатинина в целом и отдельно в группах с полиморбидными и неполморбидными пациентами. Во всех трех случаях проведенного дисперсионного анализа повторных измерений отмечена очень высокая значимость временного фактора ($p < 0,0001$) в отношении возрастания уровня креатинина у пациентов с КИН. Корреляционный анализ при помощи критерия Спирмена между показателями уровня креатинина на разных временных отрезках показал максимум – среднюю силу

(0,52 при $p < 0,05$) корреляционной связи, в большинстве сравнений сила связи была низкой (менее 0,29 при $p > 0,05$).

В среднем уровень креатинина у полиморбидных пациентов имел показатель 127 (95; 179) мкмоль/л, у неполморбидных – 130 (91; 179) мкмоль/л. Двухфакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие значимого влияния фактора полиморбидности на временные изменения показателей уровня креатинина плазмы крови у пациентов с КИН. Парные сравнения, которые были проведены как с логарифмически преобразованными значениями при помощи Т-теста, так и с непреобразованными значениями при помощи критерия Манна – Уитни, не выявили статистически значимых различий между показателями креатинина у полиморбидных и неполморбидных пациентов.

Обсуждение

Асимметричный характер распределения полученных показателей креатинина как в целой выборке, так и в выделенных подгруппах объясняется его высокой вариативностью. В частности, оценка референсных значений креатинина в более объемных выборках также показала достаточно выраженную асимметрию.

Отсутствие выраженных корреляционных связей между значениями креатинина в выбранных временных отрезках при значимо увеличивающихся показателях можно объяснить влиянием другого фактора, в данном случае, воздействием на фильтрационную способность почек рентгеноконтрастного вещества.

В современной научной литературе имеются единичные сообщения о значимости фактора полиморбидности в развитии КИН [16]. Также имеются весьма противоречивые и разрозненные данные о влиянии различных заболеваний на вероятность развития КИН [17].

Настоящее исследование не выявило значимости эффекта фактора полиморбидности на возникновение КИН.

В отношении пациентов с острым инфарктом миокарда, требующих проведения экстренной КАК и ЧКВ по жизненным показаниям, не следует акцентировать внимание на фактор полиморбидности.

Заключение

Таким образом, наше исследование не показало, что наличие полиморбидности является фактором риска в возникновении КИН у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Литература

1. ESUR Guidelines on Contrast Agents. European Society of Urogenital Radiology. URL: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
2. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., Leff B., Anderson G.F. et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med. Care.* 2014;52(8):688–694. DOI: 10.1097/ MLR.000000000000166.
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная тера-*

- пия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
4. Туренко О.И., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., Волон Н.А. Проблема контраст-индуцированной нефропатии в кардиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2011;89(3):78–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-3-78-86.
5. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. *Нефрология и диализ.* 2006;8(2):176–183.
6. Калаева В.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Груздева О.В., Кашталап В.В., Евсеева М.В. и др. Факторы риска контраст-инду-

- цированной нефропатии у больных инфарктом миокарда. *Клиническая медицина*. 2014;9:39–45.
7. Tepel M., Aspelin P., Lameire N. Contemporary reviews in cardiovascular medicine contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799–1806. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090.
 8. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Протопопов А.В., Шестерня П.А., Головенкин Р.Е., Шульмин А.В. Эффективность ранней догоспитальной тромболитической терапии с последующим чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (современное состояние проблемы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;3:15–24.
 9. Витько Н.К., Тер-Акопян А.В., Панков А.С., Тагаев Н.Б. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2012;2(1):29–34. URL: www.rejr.ru.
 10. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(4):27–32. URL: www.rejr.ru.
 11. Дундуа Д.П., Карташов Д.С., Бабунашвили А.М., Артамонова Ю.В., Кавтеладзе З.А. Неизбежна ли контраст-индуцированная нефропатия в ответ на введение рентгеноконтрастного вещества? *Медицинская визуализация*. 2010;6:25–31.
 12. Ватутин Н.Т., Зинкович М.И., Шевелек А.Н. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;23(3):30–32. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-30-32.
 13. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur. Radiol.* 1999;9(8):1602–1613. DOI: 10.1007/s003300050894.
 14. Макарычева О.В., Хмара Т.Н., Назаров А.В., Якушева Н.В., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю. и др. Экстренное чрескожное вмешательство и госпитальный прогноз у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со сниженной функцией почек. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2011;24:84.
 15. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009;41(4):1149–1160. DOI: 10.3758/brm.41.4.1149.
 16. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Клиническая медицина*. 2017;95(12):1086–1093. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093.
 17. Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзыхова С.Д., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Мультиморбидность как один из предикторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии в гериатрической практике. *Нефрология*. 2017;21(1):34–38. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-34-38.

References

1. ESUR Guidelines on Contrast Agents. European Society of Urogenital Radiology. URL: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
2. DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., Leff B., Anderson G.F. et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med. Care*. 2014;52(8):688–694. DOI: 10.1097/MLR.000000000000166.
3. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
4. Turenko O.I., Lebedeva A.Y., Gordeev I.G., Volov N.A. Contrast-induced nephropathy in cardiology practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;89(3):78–86 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2011-3-78-86.
5. Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategies. *Nephrology and Dialysis*. 2006;8(2):176–183 (In Russ.).
6. Kalaeva V.N., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V., Evseeva M.V. et al. Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with myocardial infarction. *Clinical Medicine*. 2014;9:39–45 (In Russ.).
7. Tepel M., Aspelin P., Lameire N. Contemporary reviews in cardiovascular medicine contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113:1799–1806. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090.
8. Nemik D.B., Matyushin G.V., Protopyov A.V., Shesternya P.A., Golovenkin C.E., Shulmin A.V. Effectiveness of early pre-hospital thrombolytic therapy with three percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (current state of the problem). *Siberian Medical Review*. 2015;3:15–24 (In Russ.).
9. Vitko N.K., Ter-Akopyan A.V., Pankov A.S., Tagaev N.B. The use of contrast media in interventional cardiology and angiology: history, complications and its prevention. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2012;2(1):29–34 (In Russ.). URL: www.rejr.ru.
10. Domoradskaya A.I. Contrast induced nephropathy: risk factors. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(4):27–32 (In Russ.). URL: www.rejr.ru.
11. Dundua D., Kartashov D., Babunashvili A., Artamonova J., Kavteladze Z. Is nephropathy inevitable in response to contrast media injection? *Medical Visualization*. 2010;6:25–31 (In Russ.).
12. Vatuin N.T., Zinkovich M.I., Shevelek A.N. Prevalence of renal function lesion in patients with acute coronary syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;23(3):30–32 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-30-32.
13. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur. Radiol.* 1999;9(8):1602–1613. DOI: 10.1007/s003300050894.
14. Makarycheva O.V., Hmara T.N., Nazarov A.V., Yakusheva N.V., Skrypnik D.V., Vasilieva E.Yu. et al. Urgent transcatheter intervention and hospital prognosis in patients with ST-elevation acute myocardial infarction and compromised renal function. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2011;24:84 (In Russ.).
15. Faul F., Erdfelder E., Buchner A., Lang A. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009;41(4):1149–1160. DOI: 10.3758/brm.41.4.1149.
16. Vershinina E.O., Repin A.N. Contrast-induced acute kidney injury in planned endovascular interventions on the coronary arteries. *Clinical Medicine*. 2017;95(12):1086–1093 (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093.
17. Ariev A.I., Chesnokov A.A., Dzakhova S.D., Ovsyannikova N.A., Arieva G.T. Multimorbidity as one of risk predictors for contrast induced nephropathy in geriatric practice. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(1):34–38 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-1-34-38.

Информация о вкладе авторов

Все авторы принимали участие в планировании обсуждения дизайна, целей и задач исследования и структуры статьи.

Урста А.А. – набор, анализ медицинской документации, анализ литературных данных.

Котиков А.Р. – статистическая обработка данных, ассистирование в англоязычном переводе требуемых разделов статьи.

Information on author contributions

All authors contributed to planning and discussion of the study design, aims, objectives, and structure of the article.

Ursta A.A. – patient recruitment and analysis of medical literature and documentation.

Kotikov A.R. – statistical processing of data and translation of relevant sections of the manuscript into English language.

Урста О.В. – написание базисной части рукописи, анализ литературных данных.

Харьков Е.И. – руководство проведением исследования, осуществление коррекции рукописи, в том числе выводов исследования.

Петрова М.М. – руководство проведением исследования, осуществление коррекции окончательного варианта рукописи.

Финальная версия рукописи для публикации прочитана и утверждена всеми соавторами.

Ursta O.V. – writing the essential part of the manuscript and analyzing the scientific literature.

Kharkov E.I. – supervision of the study and revision of the manuscript including the “Conclusions” section.

Petrova M.M. – supervision of the study and revision of final draft of the article.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Урста Алла Александровна, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Филиал № 2 425 Военного госпиталя Министерства обороны Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9986-3097.

E-mail: urstalla@gmail.com.

Котиков Алихан Русланович, канд. мед. наук, врач-патологоанатом, Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро. ORCID 0000-0002-4082-3162.

E-mail: alipathologist@gmail.com.

Урста Олег Васильевич, канд. мед. наук, врач-хирург, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Красноярск». ORCID 0000-0003-1463-2642.

E-mail: ursta74@gmail.com.

Харьков Евгений Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8208-0926.

E-mail: harkov-50@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

 **Урста Олег Васильевич**, e-mail: ursta74@gmail.com.

Information about the authors

Alla A. Ursta, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky; Intensivist, Anesthesiology and Reanimatology Department, Military Hospital No. 425, Branch No. 2. ORCID 0000-0002-9986-3097.

E-mail: urstalla@gmail.com.

Alikhan R. Kotikov, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Krasnoyarsk Territorial Bureau of Pathology. ORCID 0000-0002-4082-3162

E-mail: alipathologist@gmail.com.

Oleg V. Ursta, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Private Healthcare Facility “Teaching hospital” RZD-Medicine” of Krasnoyarsk city”. ORCID 0000-0003-1463-2642.

E-mail: ursta74@gmail.com.

Evgeny I. Kharkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-8208-0926.

E-mail: harkov-50@mail.ru.

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-8493-0058.

E-mail: stk99@yandex.ru.

 **Oleg V. Ursta**, e-mail: ursta74@gmail.com.

Received January 08, 2020

Поступила 08.01.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106>
УДК 618.2-06:616.12-008.331.1-036.12-056.257:611.018.74

Функция эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

А.Ю. Захарко¹, Н.П. Митьковская², Л.В. Картун²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, 246040, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ильича, 290

² Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

Аннотация

Цель: выявить особенности эндотелиальной функции у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы. Обследованы 30 беременных с ХАГ + АО (группа I), 28 беременных с ХАГ с нормальным индексом массы тела ИМТ (группа IIa), 27 беременных с АО без ХАГ (группа IIб) и 33 беременные без ХАГ и АО (контрольная группа – Кгр). Проведены проба с реактивной гиперемией, изучение уровня эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови, анализ исходов беременности и родов.

Результаты. Значения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в группах беременных I (ХАГ и АО), IIa (ХАГ) и IIб (АО) были сопоставимы и составили 6,7 (3,2–9,1); 7,0 (3,9–11,4) и 7,2 (4,4–10,8)% соответственно. Выявлены статистически значимые различия показателей ЭЗВД между вышеперечисленными группами и Кгр – 12,5 (10,5–13,9)%, $p < 0,05$. В группе ХАГ + АО концентрация эндотелина-1 составила 14,0 (10,3–17,5) пг/мл и превышала соответствующее значение группы ХАГ ($p < 0,05$), Кгр ($p < 0,05$). У пациенток с АО уровень эндотелина-1 в два раза превышал значение Кгр ($p < 0,05$). Отмечены статистически значимые различия между пациентками с ХАГ и Кгр ($p < 0,05$). При анализе гомоцистеинемии в группах исследования установлены статистически значимые различия между Кгр [6,1 (3,9; 8,0)] и группами ХАГ + АО [9,3 (7,8; 10,5), $p < 0,05$], ХАГ [7,8 (6,8; 9,8), $p < 0,05$], АО [7,8 (6,8; 9,8), $p < 0,05$].

Выводы. У беременных с ХАГ и АО выявлено нарушение функции эндотелия, что подтверждалось более низкими значениями ЭЗВД, большей распространенностью сниженной и парадоксальной реакции на пробу с реактивной гиперемией, более высокими значениями эндотелинемии и гомоцистеинемии, что вносило вклад в развитие осложнений гестации и приводило к развитию неблагоприятных исходов беременности по сравнению с беременными с изолированными проявлениями ХАГ, АО и пациентками из Кгр.

Ключевые слова:	беременность, хроническая артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, эндотелиальная функция, гомоцистеин, эндотелин-1.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 20.09.2016 г.).
Для цитирования:	Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Картун Л.В. Функция эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106 .

✉ Захарко Анна Юрьевна, e-mail: annazakharko@tut.by.

Endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity

Anna Yu. Zakharko¹, Natalya P. Mitkovskaya², Lyudmila V. Kartun²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290, Ilich str., Gomel, 246040, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To evaluate endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity.

Material and Methods. We studied 30 pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity (group I), 28 pregnant women with chronic hypertension and normal body mass index (group IIa), 27 pregnant women with abdominal obesity without chronic hypertension (group IIb), and 33 pregnant women without chronic hypertension and abdominal obesity (control group). We performed reactive hyperemia tests, assessed the serum levels of endothelin-1 and homocysteine, and analyzed the outcomes of pregnancy and delivery.

Results. The values of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in pregnant women of groups I, IIa, and IIb were comparable and were 6.7 (3.2–9.1)%, 7.0 (3.9–11.4)%, and 7.2 (4.4–10.8)%, respectively. Significant differences were found in EDVD values between the groups mentioned above and the control group, where the EDVD value was 12.5 (10.5–13.9)%, $p < 0.05$. The endothelin-1 concentration in group I was 14.0 (10.3–17.5) pg/mL, which significantly exceeded the corresponding values in group IIa ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.05$). The endothelin-1 level in patients with abdominal obesity was twice higher than the corresponding value in the control group ($p < 0.05$). Significant differences were observed between patients with chronic hypertension (groups I and IIa) and control group ($p < 0.05$). The level of homocysteine in control group [6.1 (3.9; 8.0) $\mu\text{mol/L}$] significantly differed from the corresponding values in group I [9.3 (7.8; 10.5) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$], group IIa [7.8 (6.8; 9.8) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$], and group IIb [7.8 (6.8; 9.8) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$].

Conclusions. This study showed the presence of endothelial dysfunction in pregnant women with chronic arterial hypertension and abdominal obesity. This observation was confirmed by the lower values of EDVD, higher frequency of attenuated and paradoxical responses to the reactive hyperemia test, and the elevated serum levels of homocysteine and endothelin-1 in this category of patients. The endothelial dysfunction contributed to the development of pregnancy complications and adverse outcomes of pregnancy compared with the control group and women who had isolated manifestations of chronic hypertension and abdominal obesity.

Keywords:	pregnancy, chronic arterial hypertension, abdominal obesity, endothelial function, homocysteine, endothelin-1.
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Belarusian State Medical University (protocol No. 9 from 20.09.2016).
For citation:	Zakharko A.Yu., Mitkovskaya N.P., Kartun L.V. Endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106 .

Введение

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы у беременных, регистрируется у 5–30% беременных и влечет за собой тяжелые нарушения здоровья матери и плода [1–4].

Согласно клинической классификации гипертензивных расстройств, у беременных выделяют следующие виды нарушений: хроническая (предшествующая) артериальная гипертензия (ХАГ), гестационная (индуциро-

ванная беременностью) АГ (ГАГ), преэклампсия (ПЭ), ПЭ на фоне ХАГ, эклампсия [3, 5, 6]. Ожирение рассматривается как хроническое, прогрессирующее при естественном течении заболевание различной этиологии, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани в организме. В аспекте развития акушерских осложнений абдоминальное ожирение (АО) – значимый независимый фактор риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД), ПЭ, преждевременных родов, экстренного родоразрешения, макросомии плода, асфиксии

новорожденного, синдрома внезапной смерти плода и младенческой смертности [7, 8]. В послеродовом периоде у женщин с ожирением чаще регистрируются кровотечения, гнойно-воспалительные осложнения, инфекции мочевыводящих путей, нарушения психосоматического состояния [9]. Новорожденные с массой тела, превышающей 90-й перцентиль, имеют высокий риск развития ожирения в последующей жизни, таким образом, формируется замкнутый круг в патогенезе ожирения [10].

Эндотелиальная дисфункция – это патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между веществами с вазодилатирующими, антитромбогенными свойствами и веществами с сосудосуживающими, протромбогенными и пролиферативными характеристиками [11]. Существует много исследований, доказывающих взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и риском сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием атеросклероза, развитием осложнений беременности. Учитывая, что дисфункция эндотелия является системным проявлением, функциональные показатели эндотелия периферических артерий коррелируют с коронарными артериями [8, 9]. Измерение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) является «золотым» стандартом в выявлении эндотелиальной дисфункции [10]. Увеличение эндотелиальной функции во время беременности является ожидаемым, так как вазодилатация считается необходимым условием для физиологического течения беременности [11]. В то же время нет однозначного мнения по поводу величины ЭЗВД у беременных по сравнению с небеременными женщинами [12, 13]. Нет единой точки зрения на динамику ЭЗВД у беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению со здоровыми беременными женщинами: одни исследователи указывают на снижение уровня ЭЗВД [14, 15], другие – на то, что ЭЗВД не ослабляется [16]. Существует мнение, что при развитии гипертензивных расстройств на фоне уже имеющейся до беременности АГ эндотелиальная функция изменяется в большей степени, чем при ГАГ и ПЭ [17].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстрикторным фактором, осуществляющим свой эффект через рецептор эндотелина А (ЕТА), расположенный в гладкомышечных клетках сосудов. Основными индукторами синтеза ЭТ-1 являются гипоксия, ишемия, окислительный стресс, гипергликемия, гиперлипидемия, гемодинамические перегрузки. ЭТ-1 вызывает рост гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их утолщению и вазоконстрикции, обладает антидиуретическим действием, усиливает симпатическую активацию и эффекты других вазоконстрикторов, способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [18].

Считается, что наиболее мощным провоцирующим фактором для синтеза ЭТ-1 во время беременности является снижение биодоступности оксида азота в результате ишемии плаценты. У пациенток с гипертензивными осложнениями обнаружен повышенный уровень этого пептида, причем его уровень коррелировал с тяжестью

симптомов, хотя не все исследователи согласны с этими данными [19]. Ожирение также связано с увеличением вазоконстрикции, вызванной ЭТ-1, и опосредованным ЭТ-1 сокращением эндотелийзависимой вазорелаксации.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся метаболитом незаменимой аминокислоты, метионина. Повреждающее действие гомоцистеина осуществляется за счет прямого действия на клетки и косвенного влияния супероксидного аниона и пероксида водорода (продуктов окисления гомоцистеина) на эндотелий сосудов [4, 19, 20]. Среди биологических эффектов гипергомоцистеинемии описаны повреждение эндотелия, активация маркеров воспаления, атерогенеза, нарушение синтеза и биодоступности оксида азота с развитием эндотелиальной дисфункции, активация прокоагулянтных факторов и ингибирование антикоагулянтной и фибринолитической систем [15, 19]. При изучении концентрации гомоцистеина на протяжении физиологической беременности выявлено ее постепенное увеличение с прогрессированием беременности [18, 19]. Установлено, что гипергомоцистеинемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений [15]. При беременности отмечены ассоциации высокого уровня гомоцистеина с привычным невынашиванием беременности, ПЭ, синдромом задержки развития плода, преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, врожденными пороками сердца у плода [18]. По некоторым данным уровень гомоцистеина коррелирует со степенью АГ, степенью тяжести проявлений гипертензивных осложнений [18, 20]. Высокие уровни гомоцистеина после беременности, осложненной ПЭБ, могут сохраняться в течение нескольких десятилетий и вносить свой вклад в риски сердечно-сосудистых заболеваний [17, 19].

Цель исследования: выявить особенности эндотелиальной функции у беременных с ХАГ и АО.

Материал и методы

Обследованы 118 беременных женщин в возрасте 28 (25–32) лет в сроке гестации 28–36,6 нед. Пациентки включались в исследование методом сплошной выборки после получения добровольного информированного согласия.

В основную группу (I) вошли 30 беременных с сочетанием ХАГ + АО, группу сравнения IIa составили 28 беременных с ХАГ и нормальным индексом массы тела (ИМТ), группу сравнения IIб – 27 беременных с АО без ХАГ; контрольную группу (Кгр) – 33 беременные без ХАГ и АО. Критерии включения в основную группу I (ХАГ + АО) – беременность, окружность талии (ОТ) ≥ 80 см, диагностированная АГ, срок беременности на момент исследования 28–36,6 нед. Критериями включения в группу сравнения IIa (ХАГ) явились беременность в сроке гестации 28–36,6 нед., наличие АГ, ОТ < 80 см. В группу IIб (АО) вошли беременные с ОТ ≥ 80 см.

Использованный дизайн: продольное проспективное сравнительное исследование «случай – контроль».

Измерение ОТ и диагностика АГ осуществлялись в первом триместре беременности.

Критерии исключения из исследования: отказ женщины от участия в исследовании, многоплодная беременность, беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий, эндокринологические заболевания с гипо- или гиперфункцией, соматическая патология в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, употребление психоактивных веществ. Пациентки получали терапию согласно действующим клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии.

Средний возраст обследуемых составил 28,0 (25,0–32,0) лет, в группе I (АГ + АО) – 28,0 (25,0–32,0) лет, в группе IIa (ХАГ) – 29,0 (24,0–32,0) лет, в группе IIб (АО) – 29,0 (25,0–33,0) лет, в Кгр – 28,0 (23,0–33,0). В группе I (ХАГ + АО) значение ИМТ составило 31,6 (30,3–33,9) кг/м² и статистически значимо не отличалось от группы

IIб (АО) – 30,7 (28,5–35,4) кг/м². Значение ИМТ в группе сравнения IIa (ХАГ) составило 21,5 (20,3–22,8) кг/м², беременные группы IIa и Кгр имели сопоставимые показатели ИМТ, ни одна из пациенток указанных групп не имела АО. У 19 (63,3%; 95% ДИ: 43,9–80,1) женщин основной группы и 12 (42,9%; 95% ДИ: 17,7–71,1) пациенток группы сравнения Ia ХАГ была диагностирована в первом триместре беременности и соответствовала умеренной степени, $\chi^2 = 2,44$; $p = 0,11$. Средняя длительность течения ХАГ, диагностированной до беременности, у пациенток с АО составила 2 (13) года, в группе сравнения Ia – 2 (12,5) года, $U = 434$; $Z = 0,4$; $p = 0,9$. АГ второй степени была зарегистрирована до гестации у двух пациенток основной группы (ХАГ + АО) и у двух – в группе IIa (ХАГ). Медианы систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при постановке на учет по беременности в группах исследования указаны в таблице. В момент постановки на учет по беременности ни одна из пациенток не получала антигипертензивную терапию.

Таблица. Характеристика обследуемых лиц

Table. Characteristics of the subjects

Признаки Characteristics	Группа I (ХАГ + АО) I (CH + AO) <i>n</i> = 30	Группа IIa (ХАГ) IIa (CH) <i>n</i> = 28	Группа IIб (АО) IIб (AO) <i>n</i> = 27	Кгр Control group <i>n</i> = 33	Уровень значимости Significance level
Возраст, лет, <i>Me</i> (25–75%) Age, years, <i>Me</i> (25–75%)	28,0 (25,0–32,0)	29,0 (24,0–32,0)	29,0 (25,0–33,0)	28,0 (23,0–33,0)	$p > 0,05$
Срок гестации на момент исследования, дни, <i>Me</i> (25–75%) Gestational age at the time of the study; days, <i>Me</i> (25–75%)	250 (240–255)	254 (248–256)	248 (232–252)	256 (254–258)	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> (25–75%) BMI, kg/m ² , <i>Me</i> (25–75%)	31,6 (30,3–33,9)	30,7 (28,5–35,4)	21,9 (21,2–23,0)	20,9 (20,2–22,8)	$p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$
САД при постановке на учет, мм рт. ст., <i>Me</i> (25–75%) SBP in the first trimester, mmHg, <i>Me</i> (25–75%)	130 (120–135)	132 (120–135)	110 (100–130)	110 (100–120)	$p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$
ДАД при постановке на учет, мм рт. ст., <i>Me</i> (25–75%) DBP in the first trimester, mmHg, <i>Me</i> (25–75%)	85 (80–95)	80 (80–90)	70 (65–80)	70 (60–85)	$p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$
Первородящие, <i>n</i> , (p %; 95% ДИ) Primiparous, <i>n</i> , (p %; 95% ДИ)	18 (60%; 95% ДИ: 40,6–77,3%)	13 (46,4%; 95% ДИ: 27,5–66,1%)	14 (57,85%; 95% ДИ: 31,95–71,33%)	16 (48,5%; 95% ДИ: 30,8–66,5%)	$p > 0,05$

Всем пациенткам выполнен перечень клинических, инструментальных, лабораторных исследований, согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь, проведено анкетирование по разработанному авторами опроснику, дана экспертная оценка данных индивидуальных карт беременных и родильниц. Взвешивание осуществляли на стандартизированных весах при постановке на учет по беременности. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Для выявления типа ожирения измеряли ОТ в положении стоя на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем реберной дуги сантиметровой лентой. Вазомоторную функцию эндотелия оценивали по результатам пробы с реактивной гиперемией (методика D.S. Celermajer, 1992). Исследование проводилось на приборе Philips iE 33 линейным датчиком 7,5 МГц с использованием М-модального и

двухмерного исследований, а также цветного и импульсного доплеровского измерений. Степень эндотелизависимой вазодилатации (ЭЗВД) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД (\%)} = \frac{\text{пиковый диаметр артерии} - \text{базовый диаметр артерии}}{\text{базовый диаметр артерии}} \times 100\%$$

При отсутствии прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии больше чем на 10% или при появлении парадоксальной вазоконстрикции регистрировалась вазомоторная дисфункция эндотелия.

Исследование уровня ЭТ-1 проводили с помощью иммуноферментного анализа (набор Human endothelin I; DRG International, Inc., США), уровня гомоцистеина с использованием коммерческого набора EIA2925 (DRG International, Inc., США).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью статистических пакетов Excel, STATISTICA (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA, серийный номер BXXR207F383402FA-V). Использовались непараметрические методы анализа. Для описания количественных признаков вычисляли медиану (*Me*), интерквартильный размах (25- и 75-й процентиля), данные представляли в виде *Me* (25–75%). Для описания качественных признаков применяли долю (*p*%) и 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по методу Клоппера – Пирсона (*p*%; 95% ДИ). Парное межгрупповое сравнение признаков определяли по критерию Манна – Уитни (*U*). При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони для *p*-уровня статистической значимости. Для сравнения трех и более независимых групп по количественному признаку и качественному порядковому признаку применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису и медианного теста.

Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Для определения взаимосвязи двух количественных признаков выполнялся корреляционный анализ метод Спирмена (r_s). Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты

Значения ЭЗВД в группах беременных I (ХАГ и АО), IIa (ХАГ) и IIб (АО) были сопоставимы и составили 6,7 (3,2–9,1)%; 7,0 (3,9–11,4)% и 7,2 (4,4–10,8)%. Выявлены статистически значимые различия показателей ЭЗВД между вышеперечисленными группами и Кгр 12,5 (10,5–13,9)%, $p < 0,05$. Вазомоторная дисфункция эндотелия была зафиксирована у 18 (60%; 95% ДИ: 40,677,3%) беременных с ХАГ и АО и у 9 (27,3%; 95% ДИ: 13,3–45,5%) пациенток Кгр ($\chi^2 = 5,6$ с поправкой Йейтса; $p = 0,018$). В группах IIa и IIб доля пациенток со сниженной и парадоксальной реакцией на пробу была сопоставима и составила 13 (46,4%; 95% ДИ: 27,5–66,1%) и 15 (55,6%; 95% ДИ: 35,3–74,5%), $\chi^2 = 0,46$; $p = 0,5$. У пациенток

с АО в два раза чаще выявлялись нарушения вазомоторной функции эндотелия по сравнению с Кгр ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,027$).

Корреляционный анализ показал наличие обратной связи между значениями ЭЗВД и ИМТ ($r_s = -0,23$), ОТ ($r_s = -0,26$), уровнями САД ($r_s = -0,37$), ДАД ($r_s = -0,41$), $p < 0,05$. Концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина была определена у 81 пациентки, из них 30 женщин входили в группу I (ХАГ + АО), 21 – в группу IIa (ХАГ), 16 – в группу IIб (АО) и 14 – в Кгр. Медиана концентрации ЭТ-1 у беременных с ХАГ и АО составила 14,0 (10,3–17,5) пг/мл, что статистически значимо выше, чем в группе беременных с ХАГ и нормальным ИМТ – 7,5 (6,8; 13,7) пг/мл ($U = 149,5$; $Z = 2,6$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони) и Кгр 5,8 (4,5; 8,5) пг/мл ($U = 39,5$; $Z = 4,5$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). У пациенток с АО уровень ЭТ-1 в два раза превышал значение Кгр ($U = 41,5$; $Z = 2,9$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Отмечены статистически значимые различия между пациентками групп Iа (ХАГ) и Кгр ($U = 63,5$; $Z = 2,0$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони, см. рис. 1).

У пациенток исследуемых групп уровень ЭТ-1 коррелировал с ИМТ ($r_s = 0,31$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,31$; $p < 0,05$), уровнями САД ($r_s = 0,30$; $p < 0,05$) и ДАД ($r_s = 0,35$; $p < 0,05$).

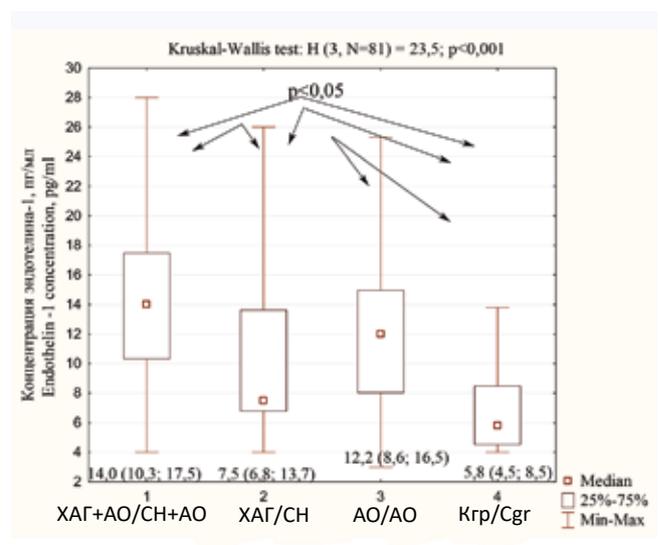


Рис. 1. Концентрация ЭТ-1 в группах исследования
Fig. 1. Endothelin-1 concentrations in study groups

При анализе гомоцистеинемии в группах исследования выявлены статистически значимые различия между Кгр и группами ХАГ + АО ($U = 85,0$; $Z = 3,5$; $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони), ХАГ без ГР ($U = 62,5$; $Z = 2,2$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони), АО ($U = 61$; $Z = 2,1$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Данные об уровне гомоцистеина в группах исследования представлены на рисунке 2.

Корреляционный анализ показал наличие связей умеренной силы между концентрацией гомоцистеина и ИМТ ($r_s = 0,39$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), уровнями САД ($r_s = 0,30$; $p < 0,05$) и ДАД ($r_s = 0,39$; $p < 0,05$).

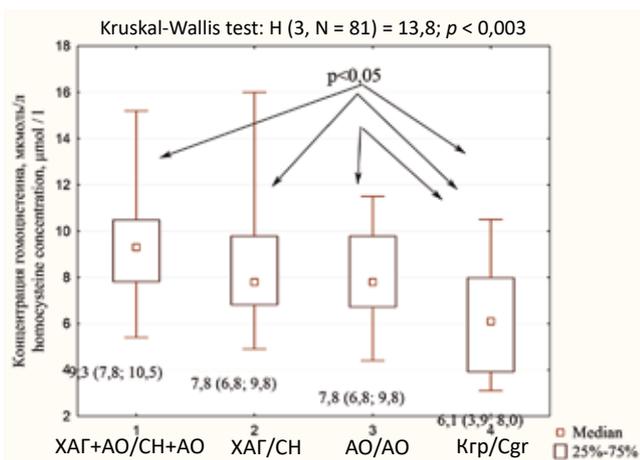


Рис. 2. Гомоцистеинемия в группах исследования
 Fig. 2. Homocysteine concentrations in study groups

Среди пациенток группы HAГ + АО у 14 (46,7%; 95% ДИ: 28,3–65,7%) женщин были зафиксированы неблагоприятные исходы беременности, такие как индуциро-

ванные преждевременные роды, связанные с развитием тяжелой ПЭ, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периоде, декомпенсация плацентарной недостаточности, асфиксия новорожденного, что выше, чем в группе женщин с HAГ (17,9%; 95% ДИ: 6,1–36,9%), $\chi^2 = 4,3$ с поправкой Йейтса; $p = 0,04$; у беременных с АО (11,1%; 95% ДИ: 2,3–29,2%), $\chi^2 = 6,9$ с поправкой Йейтса; $p = 0,009$ и в Krp (15,2%; 95% ДИ: 5,1–31,9%), $\chi^2 = 5,9$ с поправкой Йейтса; $p = 0,015$.

Заключение

У беременных с HAГ и АО выявлено нарушение функции эндотелия, что подтверждалось более низкими значениями ЭЗВД, большей распространенностью сниженной и парадоксальной реакции на пробу с реактивной гиперемией, более высокими значениями эндотелинемии и гомоцистеинемии, что вносило вклад в развитие осложнений гестации и приводило к развитию неблагоприятных исходов беременности по сравнению с беременными с изолированными проявлениями HAГ, АО и пациентками Krp.

Литература

- Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Доронина О.К. Акушерские проблемы у беременных с метаболическим синдромом. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2018;15(2):151–159. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
- Хирманов В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с гипертоническими кризами. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(2):312–322.
- Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: How can the evidence guide postpartum management? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(12):96. DOI: 10.1007/s11906-019-0999-7.
- Zeng Y., Li M., Chen Y., Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(11):15275–15279.
- Martínez-Hortelano J.A., Caverro-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Sanabria-Martínez G., Poyatos-León R., Martínez-Vizcaíno V. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(1):68–79. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003573.
- Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145(1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
- Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм. 2014;11(2):3–7. DOI: 10.14341/OMET201423-7.
- Arabin B., Stupin J.H. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: Part 2: evidence-based risk factors and interventions. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):646–655. DOI: 10.1055/s-0034-1368462.
- Mannaerts D., Faes E., Cornette J., Gyselaers W., Spaanderman M., Goovaerts I. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:75–81. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.02.001.
- Slack E., Best K.E., Rankin J., Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):434. DOI: 10.1186/s12884-019-2585-z.

References

- Zakharko A.Y., Mitkovskaya N.P., Doronina O.K. Obstetric problems in pregnant women with metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series.* 2018;15(2):151–159 (In Russ.). DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
- Cyirmanov V.N. Actual issues of management of patients with hypertensive crises. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2018;2(2):312–322 (In Russ.).

- Timmermans Y.E.G., van de Kant K.D.G., Oosterman E.O., Spaanderman M.E.A., Villamor-Martinez E., Kleijnen J. The impact of interpregnancy weight change on perinatal outcomes in women and their children: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2020;21(3):e12974. DOI: 10.1111/obr.12974.
- Denison F.C., Norwood P., Bhattacharya S., Duffy A., Mahmood T., Morris C. et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81. DOI: 10.1111/1471-0528.12443.
- Catalano P., de Mouzon S.H. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2015;39(4):642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15.
- Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
- Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: Impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006.
- Harville E.W., Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Raitakari O.T. Vascular ultrasound measures before pregnancy and pregnancy complications: A prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy.* 2017;36(1):53–58. DOI: 10.1080/10641955.2016.1237643.
- Van Balen L.V.A., van Gansewinkel T.A.G., de Haas S., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Ghossein-Doha C. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50(6):697–708. DOI: 10.1002/uog.17431.
- Choi R., Choi S., Lim Y., Cho Y.Y., Kim H.J., Kim S.W. et al. A prospective study on serum methylmalonic acid and homocysteine in pregnant women. *Nutrients.* 2016;8(12):797. DOI: 10.3390/nu8120797.
- Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016;66(1):167–171. DOI: 10.1007/s13224-015-0832-4.
- Wang X.C., Sun W.T., Yu C.M., Pun S.H., Underwood M.J., He G.W. et al. ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):191–198. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.

- 2018;15(2):151–159 (In Russ.). DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
- Cyirmanov V.N. Actual issues of management of patients with hypertensive crises. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2018;2(2):312–322 (In Russ.).

3. Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: How can the evidence guide postpartum management? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(12):96. DOI: 10.1007/s11906-019-0999-7.
4. Zeng Y., Li M., Chen Y., Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(11):15275–15279.
5. Martínez-Hortelano J.A., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Sanabria-Martínez G., Poyatos-León R., Martínez-Vizcaino V. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(1):68–79. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003573.
6. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145(1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
7. Chromylev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism.* 2014;11(2):3–7 (In Russ.). DOI: 10.14341/OMET201423-7.
8. Arabin B., Stupin J.H. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: Part 2: evidence-based risk factors and interventions. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):646–655. DOI: 10.1055/s-0034-1368462.
9. Mannaerts D., Faes E., Cornette J., Gyselaers W., Spaanderman M., Goovaerts I. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:75–81. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.02.001.
10. Slack E., Best K.E., Rankin J., Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):434. DOI: 10.1186/s12884-019-2585-z.
11. Timmermans Y.E.G., van de Kant K.D.G., Oosterman E.O., Spaanderman M.E.A., Villamor-Martinez E., Kleijnen J. The impact of interpregnancy weight change on perinatal outcomes in women and their children: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2020;21(3):e12974. DOI: 10.1111/obr.12974.
12. Denison F.C., Norwood P., Bhattacharya S., Duffy A., Mahmood T., Morris C. et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81. DOI: 10.1111/1471-0528.12443.
13. Catalano P., de Mouzon S.H. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015;39(4):642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15.
14. Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevaidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
15. Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: Impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006.
16. Harville E.W., Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Raitakari O.T. Vascular ultrasound measures before pregnancy and pregnancy complications: A prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy.* 2017;36(1):53–58. DOI: 10.1080/10641955.2016.1237643.
17. Van Balen L.V.A., van Gansewinkel T.A.G., de Haas S., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Ghossein-Doha C. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50(6):697–708. DOI: 10.1002/uog.17431.
18. Choi R., Choi S., Lim Y., Cho Y.Y., Kim H.J., Kim S.W. et al. A prospective study on serum methylmalonic acid and homocysteine in pregnant women. *Nutrients.* 2016;8(12):797. DOI: 10.3390/nu8120797.
19. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016;66(1):167–171. DOI: 10.1007/s13224-015-0832-4.
20. Wang X.C., Sun W.T., Yu C.M., Pun S.H., Underwood M.J., He G.W. et al. ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):191–198. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.

Информация о вкладе авторов

Митьковская Н.П. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Захарко А.Ю. организовала набор данных, забор материала для исследования, сформировала выборку пациентов, выполнила пробу с реактивной гиперемией, написала первый вариант рукописи.

Картун Л.В. выполнила лабораторные исследования, иммуноферментный анализ собранных образцов сыворотки крови, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Захарко Анна Юрьевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. ORCID 0000-0001-6965-6794.

E-mail: annazakharko@tut.by

Митьковская Наталья Павловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Картун Людмила Владимировна, старший научный сотрудник лаборатории биохимических исследований, Белорусский государственный медицинский университет.

E-mail: kartunLV@mail.ru

Захарко Анна Юрьевна, e-mail: annazakharko@tut.by

Information on author contributions

Mitkovskaya N.P. proposed research concept, developed study protocol, and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Zakharko A.Yu. organized data accumulation and sampling of the material for the study, formed a sample of patients, performed reactive hyperemia tests, and wrote the first version of the manuscript.

Kartun L.V. performed laboratory studies, carried out enzyme-linked immunosorbent assay tests with the collected blood serum samples, and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear a responsibility for all aspects of the work vouching for the overall integrity of the publication.

Information about the authors

Anna Yu. Zakharko, M.D., Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology. ORCID 0000-0001-6965-6794.

E-mail: annazakharko@tut.by

Natalya P. Mitkovskaya, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Lyudmila V. Kartun, Senior Research Scientist, Laboratory of Biochemical Research, Belarusian State Medical University.

E-mail: kartunLV@mail.ru

Anna Yu. Zakharko, e-mail: annazakharko@tut.by



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116>
УДК 616.12-089.819.843-008.6-07:616.124.2]-073.43-8-079

Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца

Т.В. Чумарная^{1, 2, 3}, Э.М. Идов^{3, 4}, К.В. Кондрашов^{3, 4}, С.П. Михайлов^{3, 4},
Н.Ф. Климушева⁴, А.Н. Быков⁴, В.В. Кочмашева⁴, Ю.С. Алуева⁴,
О.Э. Соловьева^{1, 2}

¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 620049, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

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

⁴ Свердловская областная клиническая больница № 1, 620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Аннотация

Цель. Целью данного исследования является сравнительная оценка состояния систолической функции левого желудочка (ЛЖ) в течение длительного периода времени после трансплантации сердца (ТС) с использованием параметров функциональной геометрии ЛЖ.

Материал и методы. Исследован 31 пациент после ортотопической ТС со сроком наблюдения до девяти лет после операции. Мы использовали линейный дискриминантный анализ (LDA) для построения классификационной модели на основе классических эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров систолической функции ЛЖ и на основе параметров функциональных геометрических индексов ЛЖ для возможного предсказания острого отторжения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) трансплантированного сердца.

Результаты. Модель, построенная с использованием параметров функциональной геометрии ЛЖ, показала высокую предсказательную способность для диагностики острого отторжения и развития сердечной недостаточности у пациентов с трансплантированным сердцем.

Заключение. Математическая классификационная модель, базирующаяся на параметрах функциональной геометрии ЛЖ, может служить дополнительным инструментом для оценки острого отторжения и развития ХСН у пациентов после ортотопической ТС.

Ключевые слова:	трансплантация сердца, функциональная геометрия, линейный дискриминантный анализ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Свердловской областной клинической больницы № 1 (протокол № 7 от 11.11.2018 г.).

✉ Идов Эдуард Михайлович, e-mail: idov@okb1.ru.

Для цитирования:

Чумарная Т.В., Идов Э.М., Кондрашов К.В., Михайлов С.П., Климушева Н.Ф., Быков А.Н., Кочмасева В.В., Алуева Ю.С., Соловьева О.Э. Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):107–116. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116>.

Comparative analysis of routine echocardiography and left ventricular functional geometry-based classification model in the diagnosis of transplanted heart systolic dysfunction

Tatiana V. Chumarnaya^{1, 2, 3}, Eduard M. Idov^{3, 4}, Konstantin V. Kondrashov^{3, 4}, Sergey P. Mikhailov^{3, 4}, Natalia F. Klimusheva⁴, Alexander N. Bykov⁴, Valentina V. Kochmasheva⁴, Yuliya S. Alueva⁴, Olga E. Solovieva^{1, 2}

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya str., Ekaterinburg, 620049, Russian Federation

²Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 19, Peace str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

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

⁴Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185, Volgogradskaya str., Ekaterinburg, 620102, Russian Federation

Abstract

Objective. The purpose of this study was to assess the state of left ventricular (LV) systolic dysfunction for an extended period after heart transplantation using the parameters of the functional geometry of the left ventricle.

Material and Methods. The study included 31 patients after orthotopic heart transplantation with a follow-up period of up to nine years. We used linear discriminant analysis to build a classification model based on either the standard echocardiographic parameters of LV systolic function or parameters of LV functional geometry indexes aimed at the potential prediction of acute rejection and progression of chronic heart failure.

Results. The linear discriminant analysis model based on parameters of LV functional geometry showed a high predictive value to diagnose acute rejection and development of heart failure in heart transplant patients.

Conclusion. Linear discriminant analysis classification model based on the LV functional geometry data showed high accuracy in predicting allograft rejection and development of heart failure in heart transplant patients.

Keywords:

heart transplantation, functional geometry, linear discriminant 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.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (protocol No. 7 from 11.11.2018).

For citation:

Chumarnaya T.V., Idov E.M., Kondrashov K.V., Mikhailov S.P., Klimusheva N.F., Bykov A.N., Kochmasheva V.V., Alueva Y.S., Solovieva O.E. Comparative analysis of routine echocardiography and left ventricular functional geometry-based classification model in the diagnosis of transplanted heart systolic dysfunction. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):107–116. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116>.

Введение

Эффективность общепринятой консервативной и ресинхронизирующей терапии при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных дилатационной и ишемической кардиомиопатией относительно невысока. Многие из этой большой популяции пациентов с терминальными формами ХСН считаются потенциальными реципиентами на трансплантацию сердца (ТС), которая до сих пор остается более доступным и эффективным способом продления жизни для пациентов в конечной стадии [1]. Однако у 20–40% реципиентов в течение первого года после ТС развивается острое клеточное отторжение [2]. Госпитальная (30-дневная) летальность после ТС составляет 5–10%, однолетняя выживаемость – 80%, а самой частой причиной смертности в течение 6 мес. является реакция острого отторжения трансплантата [3]. В дальнейшем основными причинами потери трансплантата являются хроническое отторжение и васкулопатия коронарных артерий [47].

Раннее выявление неблагоприятных изменений в функции трансплантата остается актуальной задачей для этой группы пациентов [8]. В настоящее время «золотым стандартом» для диагностики отторжения аллотрансплантата является катетеризационная эндомиокардиальная биопсия правого желудочка (ПЖ). Глубина и плотность лимфоцитарной инфильтрации, а также наличие некроза кардиомиоцитов в биоптате определяют степень клеточной реакции отторжения. Эта процедура инвазивна, несет в себе риск и может недооценивать ухудшение состояния трансплантата. Несмотря на то, что 70–80% реакций острого отторжения могут быть подавлены иммуносупрессивной терапией, острое отторжение остается самым грозным осложнением после трансплантации органа [9, 10]. Поиск неинвазивных методов для оценки состояния аллотрансплантата сердца является первоочередной задачей для клинической практики.

Цель данного исследования: оценка состояния систолической функции левого желудочка (ЛЖ) в течение длительного периода времени после ТС с использованием параметров функциональной геометрии ЛЖ и проверка гипотезы о том, что эти параметры могут быть использованы в качестве ранних предикторов дисфункции аллотрансплантата у пациентов с трансплантированным сердцем.

В повседневной клинической работе практического кардиолога наиболее доступным и широко используемым методом для оценки систолической функции ЛЖ является стандартное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, поэтому в статье представлено сравнение именно этого метода с методом ЭхоКГ, дополненным параметрами функциональной геометрии ЛЖ, без обсуждения и сравнения с другими современными ультразвуковыми методиками количественной оценки глобальной и региональной систолической и диастолической функции сердца, не принижая их значения в анализе показателей деформации миокарда, что предполагается на последующем этапе исследования.

Использование дополнительно при ЭхоКГ параметров функциональной геометрии ЛЖ для оценки систолической дисфункции, острого отторжения трансплантированного сердца или прогрессирования ХСН может помочь кардиологу и ультразвуковому диагносту более дифференцированно оценить эти состояния, не прибегая к более сложным методикам исследования.

Материал и методы

В исследование вошел 31 пациент после ортотопической ТС, у которых послеоперационный период составлял от одного до девяти лет. Средний возраст реципиентов составил 42 года, среди них было 12 (38,7%) больных с дилатационной кардиомиопатией и 19 (61,3%) пациентов с ишемической кардиомиопатией. Данные манометрии камер сердца реципиентов до операции представлены в таблице 1.

Двадцать пациентов с послеоперационным периодом до двух лет рассматривались на предмет острого отторжения. В среднем каждый пациент совершал пять визитов за весь срок наблюдения, таким образом, для этой группы пациентов была собрана информация о 105 визитах, из них в 38 случаях обнаружено острое отторжение, которое подтверждалось эндомиокардиальной биопсией.

Семнадцать пациентов входили в группу с послеоперационным периодом более двух лет и рассматривались на предмет прогрессирования ХСН. Общее число всех визитов пациентов в этой подгруппе составило 67 (в среднем четыре визита на пациента), из них 27 случаев II функциональный класс (ФК) ХСН, 25 случаев – III или IV ФК ХСН.

Отдельную группу составили 15 пациентов, у которых был определен II ФК ХСН, но в течение месяца у них наблюдалось прогрессирование ХСН и увеличение ФК.

Таблица 1. Инструментальные данные реципиентов до операции
Table 1. Recipient's preoperative examination data

ФВ ЛЖ, % Left ventricle ejection fraction, %	19,2 ± 2,1	После NO
СИ, л/м ² /мин Cardiac index, L/m ² /min	1,9 ± 0,3	–
КДР ЛЖ, мм Left ventricle end diastolic dimension, mm	67,4 ± 2,9	–
КДО ЛЖ, мл Left ventricle end diastolic volume, mL	276,7 ± 32	–
Кардиоторакальный индекс Cardiothoracic index	0,8 ± 0,2	–
Na сыворотки крови, мэкв/л Ionized blood potassium, mEq/L	115 ± 9,1	–
PVR, ед. Wood PVR, Wood units	4,9	3,0

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СИ – сердечный индекс, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, PVR, ед. Wood – сосудистое сопротивление малого круга в единицах Вуда.

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, CI – cardiac index, LV EDD – left ventricle end-diastolic dimension, LV EDV – left ventricle end-diastolic volume, PVR – pulmonary vascular resistance.

Для построения классификационных моделей рассматривались три тестовые группы пациентов с различной степенью систолической дисфункции. В частности, контрольная группа состояла из 24 здоровых добровольцев без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, с нормальной систолической функцией (НСФ) ЛЖ. Вторая группа с умеренно сниженной систолической функцией (УССФ) ЛЖ и сохраненной фракцией выброса (фракция выброса > 50%) была представлена 52 пациентами, страдающими ишемической болезнью сердца. В третью группу со значительной систолической дисфункцией (ЗССФ) ЛЖ (фракция выброса < 35%) вошли 25 пациентов с дилатационной кардиомиопатией.

Изменение конфигурации ЛЖ в течение сократительного цикла от конечной диастолы к конечной систоле является важным фактором оптимизации насосной

функции сердца [9]. Эти изменения удобно обозначить понятием «функциональная геометрия» ЛЖ. Для количественного описания функциональной геометрии ЛЖ, в том числе определения пространственно-временных характеристик неоднородности сокращения, использован разработанный нами программный комплекс для покадровой обработки контуров ЛЖ, полученных в течение сократительного цикла методом двумерного ультразвукового исследования в четырехкамерной апикальной позиции на ультразвуковом аппарате (Ultrasound System Philips IE33) с последующим полуавтоматическим оконтуриванием эндокарда в программе Qlab. Систолическая функция ЛЖ оценивалась методом Симпсона. Вклад различных регионов стенки ЛЖ в глобальную фракцию выброса оценивался при помощи компьютерного автоматизированного анализа сегментарной кинетики стенки ЛЖ (рис. 1).

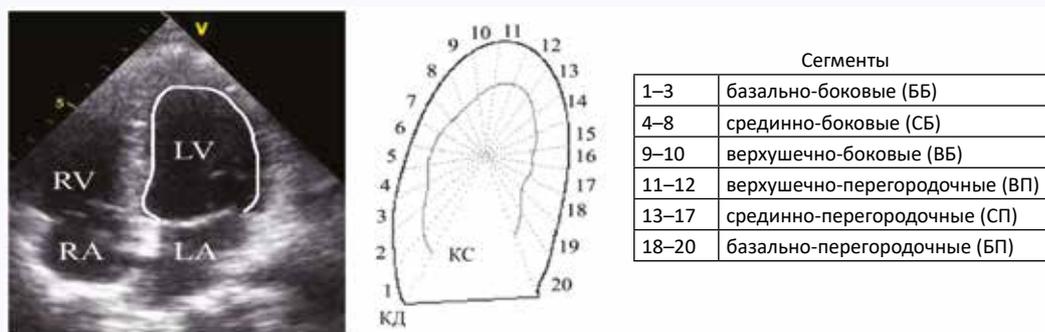


Рис. 1. Покадровая обработка контуров левого желудочка, полученных в течение сократительного цикла методом двумерного ультразвукового исследования в четырехкамерной апикальной позиции

Fig. 1. Frame-by-frame processing of the left ventricular contours obtained during the contractile cycle in classical two-dimensional apical four-chamber view

В частности, вычислялись региональные фракции выброса – максимальные в цикле изменения площадей секторов, полученных в результате деления контура стенки ЛЖ на сегменты. Асинхронизм сокращения регионов оценивался по относительному изменению времени достижения минимальной площади сектора (локальной систолы) по сравнению с глобальной систолой. Коэффициенты вариации индивидуальных значений региональной фракции выброса и регионального показателя асинхронизма пациента использовали как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ этого пациента.

Для количественной оценки изменения формы ЛЖ в течение сократительного цикла вычисляли следующие параметры функциональной геометрии ЛЖ: 1) классический индекс сферичности; 2) индекс Гибсона, который отражает степень близости контура к окружности; 3) индекс конусности, который отражает степень заостренности (конусности) верхушечной зоны; 4) индекс Фурье, который указывает на степень сложности формы и ее отклонения от окружности.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи пакета SPSS 22.0. Нормальность рас-

пределения показателей проверялась тестом Шапиро-Уилка на уровне значимости 0,05. Для всех величин гипотеза о нормальном распределении не была отклонена. Сравнение средних в двух группах осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента (на уровне значимости 0,05). Множественные межгрупповые сравнения проводились однофакторным дисперсионным анализом на уровне значимости 0,05 с последующим попарным сравнением групп с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони (уровень значимости 0,017). Средние значения числовых показателей представлены со стандартным отклонением.

Для построения модели на основе паттернов систолической дисфункции в рассматриваемых группах нами использован линейный дискриминантный анализ (LDA). Были построены следующие модели: 1) на основе стандартных ЭхоКГ параметров; 2) на основе стандартных ЭхоКГ параметров и параметров деформации стенки ЛЖ (GLS); 3) на основе только параметров функциональной геометрии ЛЖ. Характеристики функциональной геометрии ЛЖ в группах с НСФ, УССФ, ЗССФ, использованных для построения классификационных моделей, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Индексы левого желудочка

Table 2. Left ventricular indexes

	Индексы Indexes	НСФ NSF	УССФ MDSF	ЗССФ SDSF	ТС (< 2 лет) HT < 2 years		ТС (> 2 лет) HT > 2 years		
					Без отторжения No rejection	Отторжение Rejection	II ФК FC II	Прогресс CHF progressing	III и IV ФК FC III & IV
Стандартный протокол Standard protocol	ФВ ЛЖ, % LV EF, %	70 ± 2	65 ± 4	25 ± 2 *§	49 ± 1*	43 ± 1*	61 ± 4	60 ± 3	34 ± 2*
	КДО, мл LV EDV, ml	94 ± 2	100 ± 3	220 ± 14*§	91 ± 3	100 ± 3	100 ± 4	99 ± 3	190 ± 15*
	КСО, мл LV ESV, ml	31 ± 2	41 ± 3	170 ± 12*§	48 ± 2	61 ± 2*§	43 ± 3	42 ± 3	150 ± 11*
	ЗСЛЖ, мм PWTd, mm	9 ± 0,2	9 ± 0,2	7 ± 0,3*	11 ± 0,3	12 ± 0,3	9 ± 0,2	9 ± 0,2	8 ± 0,3*
	МЖП, мм SWTd, mm	10 ± 0,2	10 ± 0,2	8 ± 0,3*	12 ± 0,3	13 ± 0,3	10 ± 0,2	10 ± 0,2	8 ± 0,3*
	GLS, %	-21 ± 2	-18 ± 2	-8 ± 3*§	-15 ± 2*	-13 ± 2*	-18 ± 2	-17 ± 2	-10 ± 3*
Параметры функциональной геометрии Parameters of functional geometry	КВ РФВ, % CVREF, %	13 ± 1	22 ± 1*	46 ± 3*§	35 ± 1*§	43 ± 3*§	25 ± 1*	41 ± 3*§	47 ± 3*
	КВ ПА, % CVIA, %	12 ± 1	18 ± 1*	37 ± 2*§	18 ± 1*	26 ± 2*§	23 ± 1*	27 ± 2*§	38 ± 2*
	ИС КД SI ED	0,55 ± 0,01	0,54 ± 0,0	0,64 ± 0,02*§	0,49 ± 0,0*	0,49 ± 0,02**	0,49 ± 0,0	0,54 ± 0,02	0,64 ± 0,02*§
	ИС КС SI ES	0,47 ± 0,01#	0,43 ± 0,0#	0,62 ± 0,02*§	0,41 ± 0,0#	0,43 ± 0,02**	0,41 ± 0,0#	0,51 ± 0,02*§	0,61 ± 0,02*§
	Δ ИС, % Δ SI, %	15 ± 2	18 ± 2	3 ± 1*§	16 ± 2	13 ± 1	15 ± 2	3 ± 1*§	3 ± 1*
	ИГ КД GI ED	0,74 ± 0,01	0,72 ± 0,0	0,75 ± 0,01	0,68 ± 0,0*	0,75 ± 0,01	0,74 ± 0,0	0,75 ± 0,01	0,75 ± 0,01
	ИГ КС GI ES	0,68 ± 0,01#	0,65 ± 0,0#	0,75 ± 0,01*§	0,62 ± 0,0#	0,75 ± 0,01*§	0,66 ± 0,0#	0,71 ± 0,01*	0,74 ± 0,01*
	Δ ИГ, % Δ GI, %	8 ± 0,1	9 ± 0,1	1 ± 0,01*§	9 ± 0,1	1 ± 0,01*†	8 ± 0,1	3 ± 0,01*§	1 ± 0,01*§
	ИК КД ACI ED	0,41 ± 0,004	0,43 ± 0,0	0,39 ± 0,01*§	0,41 ± 0,0	0,39 ± 0,01*§	0,41 ± 0,0	0,40 ± 0,01	0,39 ± 0,01*
	ИК КС ACI ES	0,44 ± 0,001#	0,45 ± 0,0#	0,39 ± 0,01*§	0,43 ± 0,0#	0,38 ± 0,01*§	0,45 ± 0,0#	0,39 ± 0,01*	0,39 ± 0,01*
	Δ ИК, % Δ ACI, %	4 ± 0,5	4 ± 0,5	0 ± 0,2*§	4 ± 0,5	0 ± 0,2*†	4 ± 0,5	1 ± 0,2*	0 ± 0,2*
	ИФ КД FSPI ED	0,19 ± 0,02	0,24 ± 0,0*	0,15 ± 0,01*§	0,25 ± 0,0*	0,15 ± 0,01*§	0,26 ± 0,0*	0,25 ± 0,01*	0,15 ± 0,01*
	ИФ КС FSPI ES	0,32 ± 0,02#	0,37 ± 0,0#	0,19 ± 0,02*§	0,41 ± 0,0#	0,18 ± 0,02*§	0,39 ± 0,0#	0,29 ± 0,02*	0,19 ± 0,02*
	Δ ИФ, % Δ FSPI, %	37 ± 3	34 ± 3	17 ± 6*§	32 ± 3	16 ± 5*	33 ± 3	15 ± 4*	16 ± 6*

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, GLS (Global Longitudinal Strain) – деформация стенки левого желудочка, КВ РФВ – коэффициент вариации региональных фракций выброса (индекс пространственной неоднородности), КВ ПА – коэффициент вариации показателя асинхронизма (индекс временной неоднородности), ИС КС – индекс сферичности конечной систолы, ИГ – индекс Гибсона, ИК КД – индекс конусности конечной диастолы, ИК КС – индекс конусности конечной систолы, ИФ – индекс Фурье; # p < 0,05 между КД и КС, Δ – относительное изменение между конечной диастолой и конечной систолой; * – p < 0,017 между патологией и НСФ; § – p < 0,017 между УССФ и ЗССФ; † – p < 0,05 между ТС без отторжения и с отторжением.

Note: LV EF – left ventricular ejection fraction, LV EDV – left ventricular end-diastolic volume, LV ESV – left ventricular end-systolic volume, SWTd – septal wall thickness in diastole, PWTd – left ventricular posterior wall thickness in diastole, GLS – global longitudinal strain, CVREF – coefficient of variance of regional ejection fraction, CVIA – coefficient of variance of asynchronism indicator (temporal discontinuity index), SI ED – end-diastolic sphericity index, SI ES – end-systolic sphericity index, ΔSI – change in sphericity index between end diastole and end systole, GI ED – end-diastolic Gibson index, GI ES – end-systolic Gibson index, ΔGI – change in Gibson index between end diastole and end systole, ACI ED – end-diastolic conicity index, ACI ES – end-systolic conicity index, ΔACI – change in conicity index between end diastole and end systole, FSPI ED – end-diastolic Fourier index, FSPI ES – end-systolic Fourier index, ΔFSPI – change in Fourier index between end diastole and end systole, FC – functional class; * – p < 0.017 for differences between patients with pathology and healthy individuals; § – p < 0.017 for differences between patients with moderately and severely decreased systolic function; † – p < 0.05 for differences between transplanted hearts with and without rejection.

Результаты

Классификационные модели

Используя линейный дискриминантный анализ, мы построили три классификационные модели, основанные на данных тренировочного набора из групп пациентов с НСФ, УССФ и ЗССФ. Первая модель использовала данные стандартного протокола ЭхоКГ и показала точность классификации 13% для пациентов с НСФ, 96% – для группы пациентов с УССФ и 100% – для группы пациентов с ЗССФ

(рис. 2А). Таким образом, эта модель не смогла разделить группы с НСФ и УССФ. После включения в модель параметра GLS качество классификации улучшилось, показывая точность классификации 45% для группы с НСФ, 90% – с УССФ и 100% – с ЗССФ. Но эта модель также не могла четко разделить группы с НСФ и УССФ (рис. 2В). Третья модель, построенная только с использованием характеристик функциональной геометрии ЛЖ, стратифицировала данные всех трех групп с точностью 100% (рис. 2С).

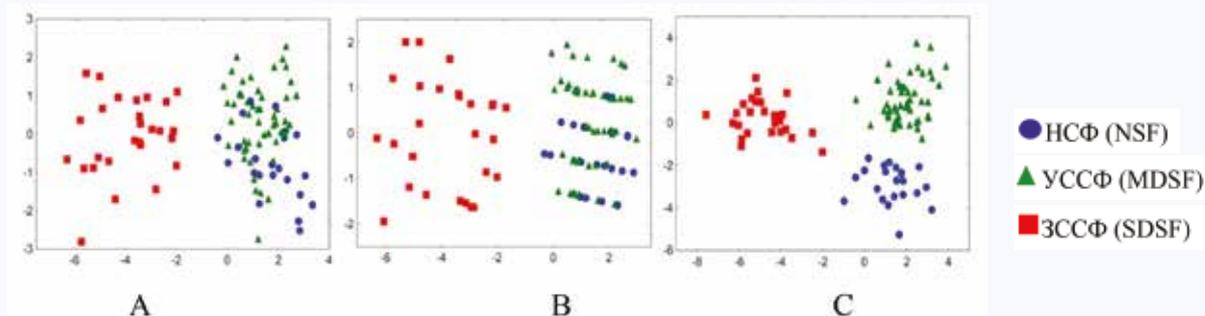


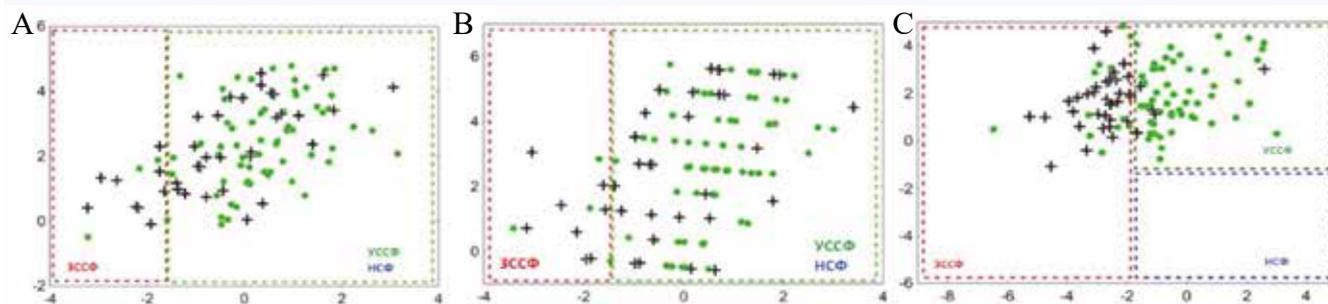
Рис. 2. Классификационные модели. А) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе и GLS. С) Модель, основанная на параметрах функциональной геометрии левого желудочка. По оси абсцисс указана первая дискриминантная функция, по оси ординат – вторая дискриминантная функция, полученные с помощью линейного дискриминантного анализа

Fig. 2. Linear discriminant analysis classification models. А) Model based on standard protocol. В) Model based on standard protocol and global longitudinal strain assessment. С) Model based on the left ventricular functional geometry parameters. The first linear discriminant analysis discriminant function is presented on the axis of abscissas; the second linear discriminant analysis discriminant function is presented on the axis of ordinates

Стратификация пациентов с трансплантированным сердцем

Каждая из трех моделей LDA использовалась для классификации данных пациентов с ТС и послеоперационным периодом менее двух лет с точки зрения возможности прогнозирования острого отторжения аллотрансплантата (рис. 3). Модель, основанная на параметрах стандартного протокола ЭхоКГ, отнесла 94% случаев без

отторжения в группу с УССФ и только 21% случаев острого отторжения – в группу с ЗССФ, остальные случаи – в группу с УССФ (рис. 3А). Точность стратификации не улучшилась при использовании модели, основанной на стандартном протоколе ЭхоКГ и GLS. Эта модель отнесла 94% случаев без отторжения в группу с УССФ, 24% случаев острого отторжения – в группу с ЗССФ, остальные случаи – в группу с УССФ (рис. 3В).



● без отторжения (no rejection) + с отторжением (rejection)

Рис. 3. Диаграмма рассеяния канонических корней LDA моделей у пациентов с трансплантацией сердца с острым отторжением. А) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе и GLS. С) Модель, основанная на параметрах функциональной геометрии левого желудочка. Зеленый круг – случай без отторжения; черный крест – случай острого отторжения

Fig. 3. Scatterplot of canonical scores in heart transplant patients with acute rejection. А) Standard protocol model. В) Standard protocol and global longitudinal strain model. С) Left ventricular functional geometry model. Green circles correspond to cases without rejection; black crosses indicate cases of acute rejection

Таким образом, модели, основанные на стандартном протоколе ЭхоКГ, показали низкую точность в стратификации данных между группой с острым отторжением аллографта и группой без отторжения.

Модель, построенная с использованием данных функциональной геометрии ЛЖ, отнесла 90% случаев с острым отторжением в группу с ЗССФ, а 82% случаев без отторжения – в группу с УССФ (рис. 3С), тем самым

показывая высокую точность стратификации и высокую мощность в прогнозировании острого отторжения.

Данные пациентов после ТС с послеоперационным периодом более двух лет были классифицированы с использованием моделей LDA с точки зрения возможности прогнозирования прогрессирования ХСН (рис. 4). Все модели продемонстрировали высокую точность стратификации данных в соответствии с классификацией ХСН.

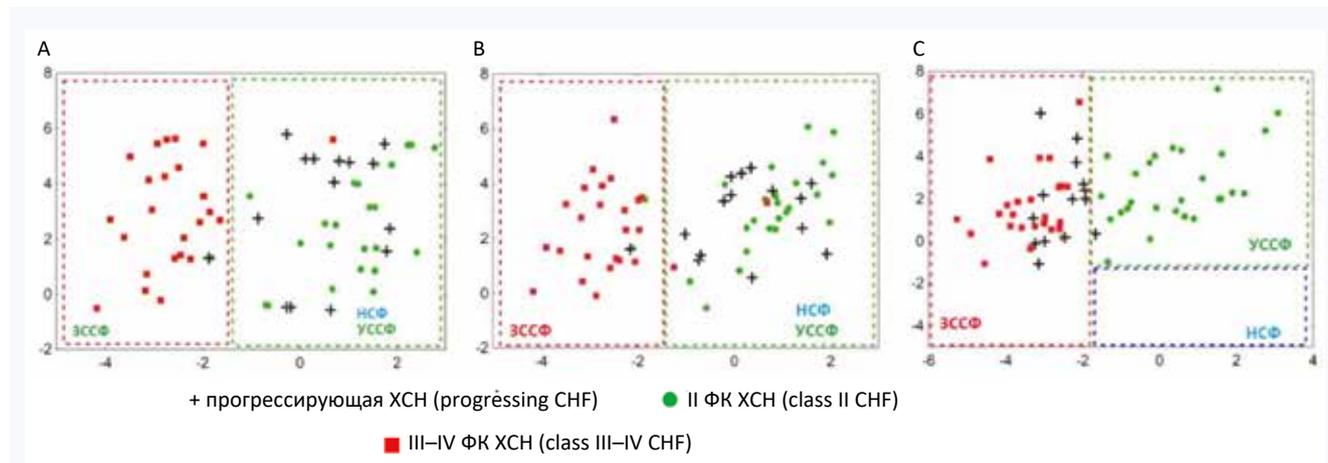


Рис. 4. Диаграмма рассеяния канонических корней LDA моделей у пациентов с трансплантацией сердца с прогрессированием хронической сердечной недостаточности. А) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В) Модель, основанная на стандартном ЭхоКГ протоколе и GLS. С) Модель, основанная на параметрах функциональной геометрии левого желудочка. Зеленый круг – случаи со II функциональным классом хронической сердечной недостаточности; красный квадрат – случаи с III–IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности; черный крест – случаи прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Fig. 4. Scatterplot of canonical scores in heart transplant patients examined for progressive chronic heart failure. A) Standard protocol model. B) Standard protocol and global longitudinal strain model. C) Left ventricular functional geometry model. Green circles correspond to cases with functional class II chronic heart failure; red squares correspond to the cases of functional class III–IV chronic heart failure; black crosses indicate cases of worsening of chronic heart failure

Более 90% случаев пациентов II ФК ХСН были классифицированы как группа с УССФ, больше чем 90% случаев пациентов III и IV ФК ХСН – как группа с ЗССФ. Наивысшая точность в 100% классификации была продемонстрирована моделью LDA, основанной на данных функциональной геометрии ЛЖ.

Мы использовали модели LDA для классификации данных 15 случаев, которые были оценены за месяц до ухудшения состояния, но уже через месяц после визита было подтверждено прогрессирование ХСН с повышением ФК ХСН. Модели, основанные на стандартных ЭхоКГ характеристиках и GLS, отнесли только один из 15 случаев в группу с ЗССФ, тогда как остальные пациенты были классифицированы в группу с УССФ ЛЖ. Напротив, модель, основанная на данных функциональной геометрии, классифицировала 14 из 15 случаев в группу с ЗССФ, тем самым предсказав прогрессирование ХСН до явного ухудшения состояния пациентов.

Обсуждение

ТС до сих пор остается более доступным способом продления жизни для пациентов с ХСН в терминальной стадии. На разных этапах послеоперационного периода

функция трансплантированного сердца зависит от острого отторжения аллотрансплантата, хронического отторжения, васкулопатии. Все эти факторы могут вызвать ремоделирование ЛЖ, что существенно влияет на прогноз состояния пациента с трансплантированным сердцем. Ранняя диагностика острого отторжения трансплантата или развития ХСН после операции ТС является чрезвычайно актуальной, ибо временной фактор манифестирования отторжения считается решающим в определении характера лечения и его эффективности.

В Центре сердца и сосудов ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» были обследованы 286 пациентов с синдромом дилатированного сердца, из которых 60 пациентов были рассмотрены в качестве реципиентов для ТС, им была выполнена ортотопическая ТС. В представленной статье дается анализ течения послеоперационного периода у 31 пациента в сроки до девяти лет.

Нами учитывались следующие признаки дисфункции трансплантированного сердца при стандартном протоколе ЭхоКГ исследования:

- Нарастание дилатации ПЖ и/или ЛЖ.
- Систолическая и/или диастолическая дисфункция.

- Нарастание гипертрофии ЗСЛЖ и/или снижение сердечного индекса.
- Появление митральной, или трикуспидальной недостаточности.
- Появление выпота в перикарде.
- Расширение нижней полой вены.
- Изменение функциональной геометрии ЛЖ.

Однако не всегда присутствует достаточный набор ЭхоКГ признаков, чтобы по их совокупности можно было признать появление острого отторжения трансплантата или прогрессирование ХСН. На сегодня «золотым стандартом» для диагностики отторжения аллотрансплантата является эндомикардиальная биопсия. Но инвазивность метода, не всегда удачно взятый для оценки биопсийный материал и сложность интерпретации биоптата свидетельствуют о необходимости поисков и совершенствования новых неинвазивных методов оценки острого отторжения трансплантированного сердца и прогнозирования ХСН в отдаленном послеоперационном периоде. Таким методом может быть предложенная математическая классификационная модель систолической дисфункции ЛЖ на основе параметров функциональной геометрии сердца, включающая индекс сферичности, индекс формы Фурье, индекс конусности; индексы пространственно-временной неоднородности. Динамические изменения в конфигурации ЛЖ в течение сердечного цикла вносят существенный вклад в эффективную работу сердца [10]. Эти изменения называют «функциональной геометрией» ЛЖ. Было продемонстрировано, что при сердечной патологии, молекулярном и клеточном ремоделировании миокарда существенно меняется координация пространственно-временных движений сегментов стенки ЛЖ.

Литература

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревিশвили А.Ш., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(1):3–62.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012;33(14):1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Sabia C., Picascia A., Grimaldi V., Amarelli C., Maiello C., Napoli C. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation. *Transplant. Rev.* 2017;31(4):249–256. DOI: 10.1016/j.trre.2017.08.004.
4. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; под ред. академика Шумакова В.И. М: Медицинское информационное агентство; 2008:160.

References

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Revishvili A.Sh., Belenkov Yu.N. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(1):3–62 (In Russ.).

Пациенты с трансплантированным сердцем были стратифицированы нашей моделью LDA. Для пациентов после ТС менее двух лет после операции модель, построенная по характеристикам стандартного протокола, смогла определить только 21% случаев острого отторжения; модель, построенная по характеристикам функциональной геометрии, 90% случаев острого отторжения. Для пациентов с послеоперационным периодом более двух лет рассматривались характеристики ЛЖ в течение месяца до явного ухудшения состояния пациента. Модель со стандартными характеристиками ЭхоКГ смогла правильно классифицировать только 1% таких случаев, в то время как модель, построенная по характеристикам функциональной геометрии, 99%. Таким образом, модель LDA с учетом параметров функциональной геометрии ЛЖ может облегчить диагностику отторжения и выявить ухудшение состояния аллотрансплантата.

Выводы

Классификационная модель LDA, построенная на основе параметров функциональной геометрии ЛЖ, продемонстрировала высокую эффективность в прогнозировании острого отторжения аллографта и неблагоприятных исходов прогрессирования ХСН у пациентов с трансплантированным сердцем.

Использование математической классификационной модели систолической дисфункции ЛЖ для оценки острого отторжения трансплантированного сердца или прогрессирования ХСН может служить дополнительным фактором для объективной оценки этих состояний.

5. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов; под редакцией С.В. Готье. Тверь: Триада; 2011:472.
6. Markhasin V.S., Solovyova O., Chumarnaya T.V., Sukhareva S.V. Problem of heterogeneity of myocardial. *Russian Journal of Physiology*. 2009;95(9):919–943.
7. Mangini S., Alves B.R., Silvestre O.M., Pires P.V., Pires L.J., Curia-ti M.N. et al. Heart transplantation: review. *Einstein (Orlando)*. 2015;13(2):310–318. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3154.
8. Alraies M.C., Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J. Thorac. Disease*. 2014;6(8):1120–1128. DOI: 10.3978/j.issn.2072-439.2014.06.44.
9. Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M., Narula J., Vannan M.A., Jahangir A. et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(10):1988–2001. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.030.
10. Chumarnaya T., Alueva Y.S., Kochmasheva V., Mihailov S., Revishvili A.Sh., Tsyv'ian P.B. et al. Features of the Left ventricular functional geometry in patients with myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(1):30–34. DOI: 10.1007/s10517-016-3537-5.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012;33(14):1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

3. Sabia C., Picascia A., Grimaldi V., Amarelli C., Maiello C., Napoli C. The epigenetic promise to improve prognosis of heart failure and heart transplantation. *Transplant. Rev.* 2017;31(4):249–256. DOI: 10.1016/j.trre.2017.08.004.
4. Coronary artery disease transplanted heart; edit. Shumakov V.I. Moscow: Medical news agency; 2008:160 (In Russ.).
5. Immunosuppression in solid organ transplantation; edited by S.V. Gautier. Tver: Triada; 2011:472 (In Russ.).
6. Markhasin V.S., Solovyova O., Chumarnaya T.V., Sukhareva S.V. Problem of heterogeneity of myocardial. *Russian Journal of Physiology.* 2009;95(9):919–943.
7. Mangini S., Alves B.R., Silvestre O.M., Pires P.V., Pires L.J., Curia-ti M.N. et al. Heart transplantation: review. *Einstein (Orlando)* 2015;13(2):310–318. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW3154.
8. Alraies M.C., Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J. Thorac. Disease.* 2014;6(8):1120–1128. DOI: 10.3978/j.issn.2072-439.2014.06.44.
9. Sengupta P.P., Korinek J., Belohlavek M., Narula J., Vannan M.A., Jahangir A. et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(10):1988–2001. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.030.
10. Chumarnaya T., Alueva Y.S., Kochmasheva V., Mihailov S., Revishvili A.Sh., Tsyv'ian P.B. et al. Features of the Left ventricular functional geometry in patients with myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016;162(1):30–34. DOI: 10.1007/s10517-016-3537-5.

Благодарности

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (тема № АААА-А18-118051590064), ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590031-8), поддержана постановлением Правительства РФ № 211 от 16.03.2013 (соглашение 02.A03.21.0006).

Информация о вкладе авторов

Соловьева О.Э., Чумарная Т.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, анализировали и интерпретировали данные.

Климушева Н.Ф., Быков А.Н. организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов.

Идов Э.М., Кондрашов К.В., Михайлов С.П. выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение.

Кочмашева В.В., Алуева Ю.С. осуществили ЭхоКГ исследование пациентов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Чумарная Татьяна Владиславовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории математической физиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. ORCID 0000-0002-7965-2364.

E-mail: chumarnaya@gmail.com.

Идов Эдуард Михайлович, д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1213-5933.

E-mail: idov@okb.ru.

Кондрашов Константин Валентинович, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением кардиохирургии, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0001-7423-8220.

E-mail: kvk@okb.ru.

Михайлов Сергей Павлович, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4306-7948.

E-mail: spmichailov@okb1.ru.

Климушева Наталия Федоровна, д-р мед. наук, заместитель главного врача, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-6580-5809.

E-mail: klimusheva@orb.ru.

Acknowledgements

The work was carried out within the framework of state assignments for the Ural State Medical University of Minzdrav of Russia (theme No АААА-А18-118051590064) and Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (theme No АААА-А18-118020590031-8). This work was supported by Decree of the Russian Government #211 of March 16, 2013 (agreement 02.A03.21.0006).

Information on author contributions

Solovieva O.E. and Chumarnaya T.V. proposed the concept of study, developed study protocol, analyzed and interpreted data.

Klimusheva N.F. and Bykov A.N. contributed to data collection and formed patient sample.

Idov E.M., Kondrashov K.V., and Mikhailov S.P. performed surgery and carried out postoperative supervision of patients.

Kochmasheva V.V. and Alueva Yu.S. performed echocardiographic examination of patients.

All authors have given their final consent to the submission of the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Information about the authors

Tatiana V. Chumarnaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Mathematical Physiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7965-2364.

E-mail: chumarnaya@gmail.com

Eduard M. Idov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University. ORCID 0000-0003-1213-5933.

E-mail: idov@okb.ru

Konstantin V. Kondrashov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Cardiac Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0001-7423-8220.

E-mail: kvk@okb.ru

Sergey P. Mikhailov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University. ORCID 0000-0002-4306-7948.

E-mail: spmichailov@okb1.ru

Natalia F. Klimusheva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-6580-5809.

E-mail: klimusheva@orb.ru

Alexander N. Bykov, Head of the Department of Cardiology No. 1, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0003-1032-0764.

E-mail: sashacor83@yandex.ru



Быков Александр Николаевич, заведующий отделением кардиологии № 1, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0003-1032-0764.

E-mail: sashacor83@yandex.ru.

Кочмашева Валентина Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры функциональной диагностики, Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением функциональной диагностики, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0003-0678-3600.

E-mail: kochmasheva@okb.ru.

Алueva Юлия Сергеевна, врач отделения функциональной диагностики, Свердловская областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0002-0526-609X.

E-mail: alueva@okb1.ru.

Соловьева Ольга Эдуардовна, д-р физ.-мат. наук, директор Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН. ORCID 0000-0002-1283-4593.

E-mail: soloveva.olga@urfu.ru.

 **Идов Эдуард Михайлович**, e-mail: idov@okb.ru.

Valentina V. Kochmasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Functional Diagnostics, Ural State Medical University; Head of Department of Functional Diagnostics, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0003-0678-3600.

E-mail: kochmasheva@okb.ru

Yuliya S. Alueva, Physician, Department of Functional Diagnostics, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0002-0526-609X.

E-mail: alueva@okb1.ru

Olga E. Solovieva, Dr. Sci. (Physics & Mathematics), Director of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1283-4593.

E-mail: soloveva.olga@urfu.ru

 **Eduard M. Idov**, e-mail: idov@okb.ru.

Received August 14, 2019

Поступила 14.08.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-117-124>
УДК 616.133/.134.9-004.6-02:616.771-002-007.274-06

Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий

А.Я. Димитренко¹, В.О. Омельченко², Е.А. Летягина², М.А. Королев²

¹ Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Введение. Анкилозирующий спондилит (АС) связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известные рискометры могут недооценивать возможность наступления сердечно-сосудистых катастроф и не учитывают особенности течения воспалительных ревматических заболеваний. Для улучшения стратификации риска и своевременной профилактики необходимо изучение факторов, ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы при АС.

Цель исследования: изучение факторов риска, ассоциированных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) при АС.

Материал и методы. В исследование включены 32 больных АС (мужчины), которым выполнено общеклиническое обследование, выявлены традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, определена активность и функциональный статус заболевания. Для диагностики атеросклеротического поражения БЦА использована ультразвуковая доплерография с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) и выявлением атеросклеротических бляшек.

Результаты. ТКИМ в группе составила 0,9 мм [0,7; 1,2], медиана возраста – 38,2 года [32,0; 43,5]. При применении половозрастных норм увеличение ТКИМ наблюдали у 80,6% пациентов. При проведении корреляционного анализа в структуре традиционных факторов риска значимые ассоциации ТКИМ продемонстрированы с возрастом ($r = 0,609$; $p < 0,0001$), индексом массы тела ($r = 0,439$; $p = 0,013$), уровнем глюкозы ($r = 0,528$; $p = 0,002$), триглицеридов ($r = 0,458$; $p = 0,010$) и общего холестерина ($r = 0,398$; $p = 0,027$). Преимущественно в группе с увеличенной ТКИМ встречалась высокая частота курения (6 из 16 против 14 из 16, $\chi^2 = 7,888$; $p = 0,009$) и распространенности артериальной гипертензии (4 из 16 против 10 из 16, $\chi^2 = 7,630$; $p = 0,009$). Статистически значимых различий и взаимосвязей ТКИМ с показателями активности заболевания не выявлено, также не была прослежена взаимосвязь с проводимой противоревматической терапией. Установлена значимая взаимосвязь между атеросклеротическим поражением БЦА больных АС с длительностью заболевания ($r = 0,370$; $p = 0,041$) и функциональным статусом, оцениваемым при помощи индекса BASFI ($r = 0,507$; $p = 0,004$).

Заключение. Исследование выявило высокую распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска среди больных АС, а также тесную взаимосвязь длительности заболевания и степени функциональных нарушений с атеросклеротическим поражением БЦА. Полученные результаты показывают, что необходима более тщательная оценка риска развития ССЗ у больных АС, а также использование дополнительных объективных критериев.

Ключевые слова:	анкилозирующий спондилит, комплекс «интима – медиа», атеросклероз, факторы риска.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Димитренко Анна Яковлевна, e-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Соответствие принципам этики:

информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (протокол № 107 от 27.02.2015).

Для цитирования:

Димитренко А.Я., Омельченко В.О., Лetyагина Е.А., Королев М.А. Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):117–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-117-124>.

Impact of traditional and ankylosing spondylitis-associated risk factors on the formation of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries

Anna Ya. Dimitrenko¹, Vitaly O. Omelchenko², Elena A. Letyagina², Maxim A. Korolev²

¹Center for Postgraduate Medical Education, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

Abstract

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Well-known cardiovascular risk scales underestimate the possibility of the onset of cardiovascular complications and do not take into account the peculiarities of inflammatory rheumatic diseases. To improve risk stratification and timely prevention, it is necessary to study the risk factors associated with damage to the cardiovascular system in AS.

Objective. To study the risk factors associated with carotid atherosclerotic lesions in ankylosing spondylitis.

Material and Methods. The study included 32 male patients with AS who underwent a general clinical examination. In these patients, traditional factors of cardiovascular risk were identified; the activity and functional status of the disease were determined. To identify atherosclerotic lesions of the carotid arteries, Doppler ultrasound was used to measure carotid intima-media thickness and to identify atherosclerotic plaques.

Results. The carotid intima-media thickness (CIMT) in the group was 0.9 mm [0.7; 1.2]; the median age was 38.2 years [32.0; 43.5]. With the application of age and sex norms, an increase in CIMT was observed in 80.6% of patients. The correlation analysis of the structure of traditional risk factors demonstrated the significant associations of CIMT with age ($r = 0.609$, $p < 0.0001$), body mass index ($r = 0.439$, $p = 0.013$), glucose level ($r = 0.528$, $p = 0.002$), triglycerides ($r = 0.458$, $p = 0.010$), and total cholesterol ($r = 0.398$, $p = 0.027$). High rates of smoking (6 out of 16 against 14 out of 16, $\chi^2 = 7.888$, $p = 0.009$) and arterial hypertension (4 out of 16 against 10 out of 16, $\chi^2 = 7.630$, $p = 0.009$) were found mostly in the group with increased CIMT. No significant differences and relationships of CIMT with disease activity indicators and antirheumatic therapy were revealed. Significant relationships were found between the atherosclerotic lesions of the carotid arteries in patients with AS with the duration of the disease ($r = 0.370$, $p = 0.041$) and functional status assessed using the BASFI index ($r = 0.507$, $p = 0.004$).

Conclusions. The study revealed a high prevalence of traditional cardiovascular risk factors among patients with AS, as well as the significant associations of the duration of the disease and the degree of functional impairment with the formation of carotid atherosclerotic lesions. The results of the study suggest that a more thorough assessment of CVD risk, as well as the use of additional objective criteria, are necessary for patients with AS.

Keywords:

ankylosing spondylitis, complex intima-media, atherosclerosis, risk factors.

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.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 107 from 27.02.2015).

For citation:

Dimitrenko A.Ya., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Korolev M.A. Impact of traditional and ankylosing spondylitis-associated risk factors on the formation of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):117–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-117-124>.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений), развитием у части пациентов периферического артрита и энтезитов [1]. АС чаще поражает мужчин (в соотношении 2 : 1), а его распространенность составляет от 0,1 до 1,4% от общей численности населения [2]. Кроме поражения опорно-двигательной системы, существует ряд внесуставных проявлений, таких как рецидивирующие увеиты, воспалительные заболевания кишечника, поражения сердечно-сосудистой системы и др. [3].

В структуру кардиоваскулярной патологии у пациентов с АС входят аортит, формирование аортальной недостаточности и нарушения проводимости, а также заболевания, связанные с атеросклерозом, такие как инфаркт миокарда и инсульт, особенности течения которых приводят к значительному увеличению смертности. Считается, что хроническое системное воспаление при ревматических заболеваниях ассоциировано с ускоренным формированием атеросклероза, в основе чего может лежать негативное влияние окислительного стресса и воспалительных цитокинов на функцию эндотелия [4]. Кроме того, продемонстрировано, что хроническое воспаление способствует гиперкоагуляции [5].

Существует проблема выявления предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) у молодых лиц. Имеющиеся рискометры (SCORE, Фрамингемская шкала [6]) рассчитаны на популяцию старше 30 лет и не учитывают особенности течения воспалительных ревматических заболеваний. Одним из доступных методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы является ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий (БЦА) – выявление атеросклеротического поражения коррелирует с показателями смертности [7]. Использование данного метода может быть полезно для реклассификации пациентов в более высокие категории сердечно-сосудистого риска.

Для улучшения стратификации риска необходимо изучение факторов, ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы при АС.

Цель исследования: изучение факторов риска, ассоциированных с атеросклеротическим поражением БЦА при АС.

Материал и методы

Дизайн исследования: ретроспективное одномоментное исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Рос-

сийской академии наук. Все больные предварительно подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: мужчины в возрасте 20–50 лет с АС, диагностированным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). Критерии исключения: сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации, инфекционные заболевания (ВИЧ, туберкулез, вирусные гепатиты В, С), злокачественные заболевания в анамнезе.

Проводилось общеклиническое обследование больных, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, показателей липидного профиля, определялись активность и функциональный статус заболевания (BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI).

С целью выявления атеросклеротического поражения сосудов было использовано измерение толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) с помощью триплексного сканирования в В-режиме с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографией БЦА. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimensional (производитель GE). Применялся линейный датчик с частотой 712 МГц. Проводилось измерение ТКИМ по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). При выявлении атеросклеротической бляшки, определяемой как локальное утолщение КИМ более 1,5 мм, измерение ТКИМ не выполнялось. В случае меньших значений ТКИМ измерялась по стандартной методике с точностью до 0,1 мм. В расчетах использовано максимальное значение, измеренное в правой и левой ОСА.

Деление пациентов на группы по степени поражения БЦА проводилось на основании рекомендованного порогового значения ТКИМ, равного 0,9 мм. В процессе формирования исследуемой группы пациентов с атеросклеротическими бляшками не выявлено.

В качестве противоревматической терапии у всех пациентов применялись лечебная физкультура, нестероидные противовоспалительные средства в максимальной суточной дозе, сульфасалазин для коррекции периферических проявлений (артриты, энтезиты).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием методов описательной статистики (непрерывные величины представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов [Me (Q_1 ; Q_3)], дискретные – в виде частот), χ^2 Пирсона, непараметрических методов оценки межгрупповых различий (критерий Манна – Уитни), корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 32 больных АС. Медиана возраста составила 38 лет [32,0; 43,5], медиана

длительности заболевания 14 лет [7,5; 19,5]. Преобладала умеренная и высокая активность заболевания при умеренной степени выраженности функциональных нарушений (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы ($n = 32$)

Table 1. Clinical characteristics of study group ($n = 32$)

Показатели Parameters	Me (Q_1 ; Q_3)
ТКИМ, мм CIMT, mm	0,9 [0,7; 1,2]
Возраст, лет Age, years	38,2 [32,0; 43,5]
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years	14,2 [7,5; 19,5]
BASDAI	3,39 [2,10; 4,45]
ASDAS	2,99 [2,10; 3,66]
BASFI	3,14 [1,1; 4,8]
BASMI	3,75 [1,0; 6,0]
СРБ, мг/л CRP, mg/L	24,1 [4,9; 35,2]
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	22,1 [9,0; 35,5]

Примечание: n – число больных, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита, ASDAS – индекс активности анкилозирующего спондилита, BASFI – функциональный индекс анкилозирующего спондилита, BASMI – Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита.

Note: n – the number of patients, CIMT – carotid intima-media thickness, CRP – c-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate, BASDAI – the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI – the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI – the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Подверженность повышенному риску ССЗ у пациентов с ревматическими заболеваниями объясняется не только классическими факторами риска, но и наличием хронического системного воспаления. В многочисленных исследованиях была показана роль воспаления в патогенезе и прогрессировании атеросклероза [8]. Раннее развитие атеросклероза связывают с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом в сосудистых эндотелиальных клетках, накоплением макрофагов, продукцией провоспалительных цитокинов и многими другими механизмами, вовлеченными в атерогенный процесс [9]. Ультразвуковое измерение ТКИМ БЦА позволяет выявить атеросклеротическое поражение сосудов, которое имеет высокую прогностическую ценность для сердечно-сосудистых событий. Было показано, что абсолютное увеличение ТКИМ на 0,1 мм увеличивает риск будущего инфаркта миокарда на 10–15%, а риск инсульта – на 13–18% [7]. Соответственно, использование данного маркера в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматическими заболеваниями может иметь высокую ценность. По-

скольку течение воспалительного процесса при аутоиммунных заболеваниях может действовать независимо или синергически с традиционными факторами риска в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, актуальным является изучение факторов, ассоциированных с особенностями течения АС.

Исходя из полученных результатов, были сформированы две группы – с нормальной величиной ТКИМ (16 человек) и с увеличенной ТКИМ (16 человек), согласно стандартному критерию 0,9 мм (табл. 2). При применении половозрастных норм, разработанных на основе популяционного исследования С.К. Малютиной и соавт. [10], общее количество пациентов с увеличенной ТКИМ возросло до 80,6 %, а в группе с нормальной ТКИМ достигло 56,25% (9 из 16 пациентов). Среди традиционных факторов риска наибольшую ассоциацию с ТКИМ продемонстрировал возраст ($r = 0,609$; $p < 0,0001$). Медиана возраста больных с увеличенной ТКИМ составила 42 года [38; 47] против 34 лет [30,5; 40,5] в группе с нормальной ТКИМ, $p < 0,01$.

Таблица 2. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска при анкилозирующем спондилите

Table 2. Incidence of main cardiovascular risk factors in ankylosing spondylitis

Показатели Parameters	Нормальная ТКИМ Normal CIMT	Увеличенная ТКИМ Enlarged CIMT	U-критерий, U-test, p
ТКИМ, мм CIMT, mm	0,67 [0,6; 0,7]	1,15 [0,9; 1,3]	$p < 0,0001$
Курение, n Smoking, n	6/16	14/16	$\chi^2 = 7,880$, $p = 0,009$
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,55 [3,75; 5,02]	5,17 [4,68; 5,94]	$p = 0,075$
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	2,9 [2,3; 3,41]	3,32 [2,62; 3,97]	$p = 0,155$
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1,23 [1,07; 1,34]	1,23 [0,99; 1,46]	$p = 0,649$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,82 [0,65; 0,98]	1,17 [0,85; 1,51]	$p = 0,030$
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,23 [4,85; 5,58]	5,81 [5,38; 6,21]	$p = 0,020$
СРБ, мг/л CRP, mg/L	32,29 [5,03; 37,36]	22,05 [5,16; 28,28]	$p = 0,836$
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	25,37 [9; 39]	18,75 [9; 32,5]	$p = 0,268$
Артериальная гипертензия, n Arterial hyperten- sion, n	4/16	10/16	$\chi^2 = 7,630$, $p = 0,002$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	121,25 [120; 130]	124,37 [120; 130]	$p = 0,177$

Окончание табл. 2
End of table 2

Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%) Coronary heart disease, <i>n</i> (%)	1/16	1/16	<i>p</i> = 1,0
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,71 [21,55; 27,35]	27,14 [23,6; 30,3]	<i>p</i> = 0,72
BASDAI	3,09 [2,03; 3,85]	3,69 [2,45; 5,3]	<i>p</i> = 0,133
BASFI	2,07 [0,55; 2,60]	4,2 [2,50; 5,35]	<i>p</i> = 0,002
ASDAS	3,13 [1,70; 3,99]	2,84 [2,10; 3,50]	<i>p</i> = 0,397
Возраст, лет Age, years	34 [30,5; 40,5]	42 [38; 47]	<i>p</i> = 0,003
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years	11,18 [5; 16]	17,18 [13; 23]	<i>p</i> = 0,029

Примечание: *n* – число больных, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИМТ – индекс массы тела, BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита, ASDAS – индекс активности анкилозирующего спондилита, BASFI – функциональный индекс анкилозирующего спондилита.

Note: *n* – the number of patients, CIMT – carotid intima-media thickness, LDL cholesterol – cholesterol of low-density lipoproteins, HDL cholesterol – cholesterol of high-density lipoproteins, CRP – C-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate, BMI – body mass index, BASDAI – the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI – the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Индекс массы тела (ИМТ) является одним из используемых методов оценки ожирения. Увеличение ИМТ было отмечено у 17 человек (53,1%), что было больше, чем в общей популяции [11]. В группе с нормальной ТКИМ увеличение ИМТ выявлено у 8 из 16 обследуемых пациентов, в группе с увеличенной ТКИМ у 9 из 16 (*p* = 0,72). Помимо этого отмечена значимая корреляция ИМТ с ТКИМ (*r* = 0,439; *p* = 0,013). Роль жировой ткани при АС не была широко исследована, но некоторые результаты позволяют предположить связь между избытком жировой ткани и воспалением при АС. Было показано, что предожирение ассоциировано с высокой активностью заболевания у пациентов с АС, что, в свою очередь, приводит к ухудшению функционального состояния и значительному снижению качества жизни по сравнению со здоровыми людьми [12]. Накопление белой жировой ткани при избыточной массе тела и ожирении сопровождается генерализованным изменением уровня циркулирующих в крови адипокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , лептин, адипонектин и др.). Считается, что дисфункция жировой ткани и дисрегуляция адипокинов являются важным фактором повышения риска развития у людей с ожирением ряда сопутствующих заболеваний (инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, гипертония,

атеросклероз и др.). Поскольку адипонектин действует как инсулин-сенсбилизирующий гормон в мышцах и печени, более низкие уровни адипонектина способствуют периферической резистентности к инсулину при ожирении. Повышенный уровень циркулирующего лептина при ожирении приводит к резистентности к гипоталамическому лептину, снижает анорексигенные и энергетические затраты и еще больше способствует формированию ожирения [13]. Учитывая вышесказанное, можно было предположить формирование нарушения толерантности к глюкозе в исследуемых группах. Медиана уровня глюкозы у больных с увеличенной ТКИМ составила 5,81 ммоль/л [5,38; 6,21], в группе с нормальной ТКИМ – 5,23 ммоль/л [4,85; 5,57], *p* = 0,02, что не выходит за границы нормы. Но поскольку углубленного изучения углеводного обмена не проводилось, возможно только косвенное суждение о нарушении толерантности к глюкозе, основанное на показателях уровня глюкозы натощак, что требует более подробного изучения. Однако в исследовании была продемонстрирована значимая ассоциация уровня глюкозы с ТКИМ (*r* = 0,528; *p* = 0,002).

Частота курения была значимо больше у больных с увеличением ТКИМ (14 из 16 случаев против 6 из 16, *p* = 0,009). Курение является хорошо известным фактором риска как развития аутоиммунных заболеваний, так и ускоренного формирования атеросклероза. Оно приводит к увеличению экспрессии генов, ответственных за воспаление, изменяет цитокиновый баланс, индуцирует апоптоз и повреждение ДНК [14]. Было показано, что у курящих пациентов отмечается более высокая активность заболевания по сравнению с некурящими и ранее курящими. Также было отмечено негативное влияние курения на эффективность и скорость ответа терапии анти-ФНО препаратами [15].

Гипертония является одним из наиболее распространенных ССЗ и выявляется, по некоторым оценкам, у 50% больных с инсультом и ишемической болезнью сердца в общей популяции [16]. Среди исследованных пациентов артериальная гипертония чаще встречалась в группе с увеличением ТКИМ и наблюдалась в 62,5% случаев против 25% при нормальной ТКИМ (*p* = 0,009). Несмотря на наличие артериальной гипертонии, уровень систолического артериального давления в большинстве случаев был в пределах нормы, что обусловлено высокой приверженностью к приему гипотензивной терапии (иАПФ, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) (92,8%). В метаанализе, проведенном P. Ungprasert и соавт., продемонстрирован статистически значимый повышенный риск развития ишемической болезни сердца среди пациентов с АС, который составил 41% [5]. Однако в настоящем исследовании диагноз ишемической болезни сердца верифицирован лишь в 6% случаев, что требует дальнейшего изучения и более обширной выборки.

При воспалительных артритах описано такое явление, как «липидный парадокс», когда снижение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого

риска [17]. В ходе обследования у пациентов с АС показаны значимые корреляции ТКИМ с общим холестерином ($r=0,398$; $p=0,027$) и триглицеридами ($r=0,458$; $p=0,010$). Также прослежена корреляция показателей активности заболевания (ASDAS) с ЛПНП ($r=0,396$; $p=0,025$). Однако отклонения от нормы липидного профиля не было продемонстрировано. При индивидуальном анализе выявлено 7 пациентов с дислипидемией, что составило 21,8% от исследуемой группы.

При анализе факторов, ассоциированных с АС, также были обнаружены значимые различия и взаимосвязи. Кроме традиционных факторов риска рассматривают влияние так называемых «нетрадиционных» факторов.

Независимым фактором сердечно-сосудистого риска и формирования атеросклеротического поражения является высокая лабораторная активность заболевания, выражаемая в уровне СОЭ и СРБ, наличии внеаксиальных и внескелетных проявлений [18]. Для оценки активности заболевания применялись индексы BASDAI и ASDAS. Несмотря на то, что в группах преобладала умеренная и высокая клиническая активность, а также высокая лабораторная активность, значимых различий и взаимосвязей с ТКИМ не было показано. Не была прослежена и взаимосвязь с проводимой противоревматической терапией.

Хроническое воспаление вызывает фиброз и оссификацию, в результате чего формируются синдесмофиты, приводящие к анкилозированию и ограничению функциональных возможностей, что обычно усугубляется с течением заболевания [19]. При обследовании была выявлена положительная корреляция между стажем заболевания и величиной ТКИМ ($r=0,370$; $p=0,041$). При этом ТКИМ коррелирует со степенью функциональных ограничений, оцениваемых при помощи индексов BASFI ($r=0,507$; $p=0,004$) и BASMI

($r=0,325$; $p=0,075$), однако индекс BASMI оказался статистически незначимым. Помимо этого, показана прямая корреляция степени функциональных ограничений (BASFI) с продолжительностью заболевания ($r=0,350$; $p=0,049$) и возрастными особенностями ($r=0,432$; $p=0,014$). С учетом наличия межгрупповых различий по возрасту при коррекции на возраст различия по параметрам сохранялись. Полученные данные подтверждают взаимосвязь активности заболевания и функционального статуса пациентов.

Заключение

Изучение особенностей формирования и механизмов развития атеросклеротического процесса у больных АС заслуживает более пристального внимания. Выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска у больных АС, среди которых наибольшую значимость продемонстрировали возраст, уровень глюкозы крови, артериальная гипертензия и курение. Принято считать, что воспалительная активность и формирование атеросклероза имеют общие патогенетические механизмы. Тем не менее в данном исследовании не удалось выявить выраженных корреляций ТКИМ с маркерами активности, что требует дополнительного анализа. Наиболее тесную взаимосвязь с атеросклеротическим поражением БЦА продемонстрировали длительность заболевания и степень функциональных нарушений, что оставалось значимым и после коррекции на возраст. Это говорит о том, что функциональный статус больных АС зависит и от активности патологического процесса. Таким образом, чтобы избежать формирования ускоренного атеросклероза, необходима модификация традиционных факторов риска и контроль активности заболевания для уменьшения темпа прогрессирования функциональных ограничений.

Литература

1. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;51(2):100–105.
2. Zambrano-Zaragoza J.F., Agraz-Cibrián J.M., González-Reyes C., Durán-Avelar Ma. de J., Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *International Journal of Inflammation*. 2013;501653:16. DOI: 10.1155/2013/501653.
3. Hung Y.M., Chang W.P., Wei J.C., Chou P., Wang P.Y. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3596. DOI: 10.1097/MD.0000000000003596.
4. Gupta N., Saigal R., Goyal L., Agrawal A., Bhargava R., Agraal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatology*. 2014; 839135:5. DOI: 10.1155/2014/839135.
5. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(4):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.
6. Rueda-Gotor J., Llorca J., Corrales A., Blanco R., Fuentesvilla P., Portilla V. et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(5):885–892.
7. Skare T.L., Verceze G.C., de Oliveira A.A., Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med. J.* 2013;131(2):100–105.
8. Омельченко В.О., Королев М.А., Поспелова Т.И., Коненков В.И. Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2018;96(6):491–497.
9. Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D., Sfrikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890.
10. Малютин С.К., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю., Шахматов С.Г., Рябиков М.Н., Гусева В.П. Поло- и возрастоспецифические референсные критерии толщины интимы-медии сонных артерий в типичной Российской популяции. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;5:64–65. <https://rucont.ru/efd/503001>.
11. Травникова Н.Ю., Рагино Ю.И., Ковалькова Н.А., Воевода М.И. Абдоминальное ожирение, метаболический синдром и нарушение функции внешнего дыхания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(5):41–46.
12. Toy S., Ozbag D., Altay Z. The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *North. Clin. İstanb.* 2017;4(1):52–59. DOI: 10.14744/nci.2017.27122.
13. Forný-Germano L., De Felice F.G., do Nascimento Vieira M.N. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;12:1027. DOI: 10.3389/fnins.2018.01027.

- Nagy G., Németh N., Buzás E.I. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):197–206. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000483.
- Glintborg B., Højgaard P., Hetland M.L., Krogh N.S., Kollerup G., Jensen J. et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology.* 2016;55(4):659–668. DOI: 10.1093/rheumatology/kev392.
- Moltó A., Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front. Med. (Lausanne).* 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.
- Rollestad S., Ikdahl E., Hisdal J., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Association of chest pain and risk of cardiovascular disease with coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2015;2:80. DOI: 10.3389/fmed.2015.00080.
- Tsui F.W., Tsui H.W., Akram A., Haroon N., Inman R.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl. Clin. Genet.* 2014;7:105–115. DOI: 10.2147/TACG.S37325.
- Ghasemi-Rad M., Attaya H., Leshia E., Vegh A., Maleki-Miandoab T., Nosair E. et al. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone. *World J. Radiol.* 2015;7(9):236–252. DOI: 10.4329/wjr.v7.i9.236.

References

- Rebrov A.P., Gaidulova I.Z., Poddubnyi D.A. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(2):100–105 (In Russ.).
- Zambrano-Zaragoza J.F., Agraz-Cibrian J.M., González-Reyes C., Durán-Avelar Ma. de J., Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *International Journal of Inflammation.* 2013;501653:16. DOI: 10.1155/2013/501653.
- Hung Y.M., Chang W.P., Wei J.C., Chou P., Wang P.Y. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3596. DOI: 10.1097/MD.00000000000003596.
- Gupta N., Saigal R., Goyal L., Agrawal A., Bhargava R., Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatology.* 2014; 839135:5. DOI: 10.1155/2014/839135.
- Ungrasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(4):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.
- Rueda-Gotor J., Llorca J., Corrales A., Blanco R., Fuentevilla P., Portilla V. et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(5):885–892.
- Skare T.L., Verceze G.C., de Oliveira A.A., Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med. J.* 2013;131(2):100–105.
- Omelchenko V.O., Korolev M.A., Pospelova T.I., Kononov V.I. Cardiovascular risk for rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine.* 2018;96(6):491–497 (In Russ.).
- Arida A., Protogerou A.D., Kitis G.D., Sfrikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890.
- Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Palekhina Y.Y., Shakhmatov S.G., Ryabikov M.N., Guseva V.P. Sex- and age-specific reference criteria for the intima-media thickness of carotid arteries in a typical Russian population. *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2015;5:64–65 (In Russ.). <https://rucont.ru/efd/503001>.
- Travnikova N.Y., Ragino Y.I., Kovalkova N.A., Voevoda M.I. Abdominal obesity, metabolic syndrome and respiratory function disturbance. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):41–46 (In Russ.).
- Toy S., Ozbag D., Altay Z. The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *North. Clin. İstanb.* 2017;4(1):52–59. DOI: 10.14744/nci.2017.27122.
- Forny-Germano L., De Felice F.G., do Nascimento Vieira M.N. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;12:1027. DOI: 10.3389/fnins.2018.01027.
- Nagy G., Németh N., Buzás E.I. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):197–206. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000483.
- Glintborg B., Højgaard P., Hetland M.L., Krogh N.S., Kollerup G., Jensen J. et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology.* 2016;55(4):659–668. DOI: 10.1093/rheumatology/kev392.
- Moltó A., Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front. Med. (Lausanne).* 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.
- Rollestad S., Ikdahl E., Hisdal J., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Association of chest pain and risk of cardiovascular disease with coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2015;2:80. DOI: 10.3389/fmed.2015.00080.
- Tsui F.W., Tsui H.W., Akram A., Haroon N., Inman R.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl. Clin. Genet.* 2014;7:105–115. DOI: 10.2147/TACG.S37325.
- Ghasemi-Rad M., Attaya H., Leshia E., Vegh A., Maleki-Miandoab T., Nosair E. et al. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone. *World J. Radiol.* 2015;7(9):236–252. DOI: 10.4329/wjr.v7.i9.236.

Информация о вкладе авторов

Димитренко А.Я. – разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов в исследование, получение, анализ и интерпретация данных, ведение электронной базы данных, сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Омельченко В.О. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка текста статьи.

Летягина Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов в исследование, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Королев М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Information on author contributions

Dimitrenko A.Ya. – development of the concept and design of the study, selection of patients, obtaining, analyzing and interpreting data, maintaining the electronic database, collecting and analyzing literature data, and preparing the text of the article.

Omelchenko V.O. – development of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, statistical processing, verification of critical intellectual content, and preparing the text of the article.

Letyagina E.A. – development of the concept and design of the study, selection of patients, verification of critical intellectual content, and final approval of the article for publication.

Korolev M.A. – development of the concept and design of the study, verification of critical intellectual content, and final approval of the article for publication.



Сведения об авторах

Димитренко Анна Яковлевна, ординатор-терапевт, Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-8243-6259.

E-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Омельченко Виталий Олегович, врач-ревматолог, врач-терапевт, младший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6606-7185.

E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Летягина Елена Алексеевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-терапевт, заведующая ревматологическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6275-2924.

E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Королев Максим Александрович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4890-0847.

E-mail: kormax@bk.ru.

 **Димитренко Анна Яковлевна**, e-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Information about the authors

Anna Ya. Dimitrenko, Internal Medicine Resident, Center for Postgraduate Medical Education, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-8243-6259.

E-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Vitaly O. Omelchenko, Rheumatologist, Internist, Junior Research Scientist, Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6606-7185.

E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Elena A. Letyagina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Internist, Head of the Rheumatology Department of the RICEL Clinic; Senior Research Scientist, Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6275-2924.

E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Maxim A. Korolev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Head of the Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4890-0847.

E-mail: kormax@bk.ru.

 **Anna Ya. Dimitrenko**, e-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Received May 14, 2019

Поступила 14.05.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-125-132>
УДК 616.24-002.5:615.281.015.8]-092.4

Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид

А.Ю. Савченко², М.С. Буренков³, П.С. Байдин³, Г.В. Раменская¹,
Н.В. Перова⁴, В.Г. Кукес⁵

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства,
143442, Российская Федерация, Московская область, Красногорский район, пос. Светлые Горы, владение 1

³ АО «Фарм-Синтез»,
111024, Российская Федерация, Москва, ул. 2-я Кабельная, 2, стр. 46

⁴ Институт медико-биологических исследований и технологий,
123557, Российская Федерация, Москва, Б. Тишинский пер., 43/20, стр. 2

⁵ Филиал «Клиническая фармакология», Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства,
109240, Российская Федерация, Москва, ул. Яузская, 11

Аннотация

Цель исследования: экспериментальная оценка эффективности и переносимости терапии множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ) инновационным препаратом тиозонид *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы. Проведены исследования на культурах *M. tuberculosis*, чувствительных к терапии и устойчивых к изониазиду и рифампицину. Поставлены серии экспериментов на мышах линии C57Bl/6, зараженных *M. tuberculosis*, устойчивой к полихимиотерапии (ПХТ). Проведена оценка эффективности лечения экспериментального полирезистентного ТБ с применением стандартных схем ПХТ и с включением в них препарата тиозонид.

Результаты. Показана противотуберкулезная активность тиозонида *in vitro*, в том числе в отношении штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к изониазиду и рифампицину. Показана способность тиозонида повышать выживаемость мышей, зараженных МЛУ ТБ, по сравнению с выживаемостью на фоне традиционной ПХТ. По рассчитанному индексу эффективности (ИЭ) химиотерапии, в том числе с применением противотуберкулезного препарата (ПТП) тиозонид, выявлена способность последнего увеличивать эффективность лечения экспериментального МЛУ ТБ. Отмечен рост массы подопытных животных на фоне терапии тиозонидом, что может говорить о хорошей переносимости препарата.

Выводы. Тиозонид при включении в схему ПХТ экспериментального МЛУ ТБ увеличивает эффективность традиционного лечения и хорошо переносится подопытными животными, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного лекарственного агента для лечения ТБ с множественной устойчивостью возбудителя к ПТП.

Ключевые слова:	противотуберкулезная активность, <i>M. tuberculosis</i> с множественной устойчивостью к препаратам, полихимиотерапия в эксперименте.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено при поддержке АО «Фарм-Синтез».

✉ Савченко Алла Юрьевна, e-mail: alursav@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом Института медико-биологических исследований и технологий и проведено согласно всем требованиям по работе с экспериментальными животными (отчет о проведении исследования от 2008 г.).
Для цитирования:	Савченко А.Ю., Буренков М.С., Байдин П.С., Раменская Г.В., Перова Н.В., Кукес В.Г. Противотуберкулезная активность на фоне лекарственной устойчивости возбудителя в эксперименте как основа перспективы использования препарата тиозонид. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):125–132. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-125-132 .

Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of thioisonide

Alla Yu. Savchenko², Mikhail S. Burenkov³, Petr S. Baidin³,
Galina V. Ramenskaya¹, Nadezhda V. Perova⁴, Vladimir G. Kukes⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, Trubetskaya str., p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

²Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency,
Svetlye Gory Village, Krasnogorsk District, Moscow region, 143442, Russian Federation

³Joint-Stock Company “Pharm-Sintez”,
2, build. 46, Cabelnaya 2nd str., Moscow, 111024, Russian Federation

⁴Institute for Medical-Biological Research and Technologies
43/20, build. 2, B. Tishinsky per., Moscow, 123557, Russian Federation

⁵Clinical Pharmacology Branch, Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency,
11, Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russian Federation

Abstract

Objective. To provide *in vitro* and *in vivo* experimental evaluation of the efficacy and tolerability of treatment for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) with an innovative drug thioisonide.

Material and Methods. The study was performed using *M. tuberculosis* cultures sensitive to therapy and resistant to isoniazid and rifampicin. A series of experiments using C57Bl/6 mice infected with *M. tuberculosis* resistant to polychemotherapy (PCT) was performed. The efficacy of treatment of experimental drug-resistant tuberculosis using standard mono- and polychemotherapy regimens with and without drug thioisonide was evaluated.

Results. The study demonstrated *in vitro* anti-tuberculosis activity of thioisonide including the activity against *M. tuberculosis* strains resistant to isoniazid and rifampicin. The ability of thioisonide to increase the survival rate of mice infected with MDR-TB compared with survival in the presence of traditional chemotherapy was shown. The calculated index of the effectiveness of therapy with the use of anti-tuberculosis drug thioisonide revealed its ability to improve the treatment of experimental MDR-TB. An increase in the mass of experimental animals was observed in the case of therapy with thioisonide, which indicates good drug tolerability.

Conclusions. Thioisonide, added to the experimental MDR-TB polychemotherapy regimen, increased the treatment efficiency while reducing the number and severity of side effects of pharmacotherapy. This fact makes it possible to consider thioisonide as a promising drug for MDR-TB treatment.

Keywords:	experimental multidrug-resistant tuberculosis, <i>M. tuberculosis</i> with multiple drug resistance, polychemotherapy in experiment.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by Joint-Stock Company “Pharm-Sintez”.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Ethical Committee of Institute for Medical-Biological Research and Technologies and conducted in accordance with all requirements for working with experimental animals (the Report on the study from 2008).

For citation:

Savchenko A.Yu., Burenkov M.S., Baidin P.S., Ramenskaya G.V., Perova N.V., Kukes V.G. Anti-tuberculosis activity in the presence of drug resistance as a rationale for prospect use of thioisonide. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-125-132>

Введение

Каждый год около 10 млн человек во всем мире заболевают туберкулезом (ТБ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно четверть населения мира являются носителями *M. tuberculosis*. Даже в сравнительно благополучной Германии, где заболеваемость ТБ снижалась в течение нескольких десятилетий, в 2015 г. она выросла до 7,3 новых случаев на 100 тыс. человек [1]. По данным ВОЗ, в 2018 г. было отмечено около полумиллиона новых случаев рифампицин-устойчивого ТБ, из которых 78% с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) [2]. В России удалось стабилизировать ситуацию с ТБ: в целом за последние 10 лет заболеваемость в стране снизилась на 43,2%; заболеваемость ТБ детей от 0 до 14 лет – на 36,6%; смертность – на 63,7%. При этом, к сожалению, в период с 2014 по 2016 г. на 52,3% возросло число пациентов с ТБ с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ ТБ). ШЛУ ТБ характеризуется высокой летальностью (от 28 до 43%), более высокой стоимостью и длительностью лечения не только по сравнению с терапией лекарственно-чувствительного ТБ, но и МЛУ ТБ, а также дополнительной устойчивостью к препаратам второго ряда – некоторым фторхинолонам [3, 4]. Среди причин возникновения устойчивости возбудителя называют длительные курсы терапии, развитие нежелательных побочных реакций на фоне лечения [5]. Но, вероятно, одной из причин роста МЛУ ТБ является замедленное внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), эффективных в отношении МЛУ микобактерий ТБ (МБТ). Среди новых ПТП преобладают зарубежные: бедаквилин (Janssen), деламанид (Otsuka), претоманид (Mylan) [6, 7]. Из отечественных оригинальных препаратов, разрешенных к применению, можно назвать только перхлорон (производитель АО «Фармасинтез») [8]. В этой связи оправдан активный поиск новых противотуберкулезных средств, одним из которых является препарат из группы диарилхинолинов с рабочим названием тиозонид (производитель АО «Фарм-Синтез»), инновационное лекарственное средство, показавшее специфическую противотуберкулезную активность в доклиническом исследовании [9], что обусловило изучение противотуберкулезных свойств препарата тиозонид в эксперименте с использованием модели лекарственно-устойчивой формы возбудителя заболевания.

Материал и методы

Исследуемый препарат тиозонид по химической структуре представляет собой $\{1R,2S+1S,2R\}$ -1-(6-Бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол (порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, нерастворим в воде, не растворим в изотоническом растворе, 1 г/л растворим

в метаноле, 10 г/л – в хлороформе (раствор облучают на ультразвуковой бане в течение 10 мин [10]).

Согласно поставленным задачам, были проведены следующие экспериментальные исследования. Изучалась противотуберкулезная активность тиозонида с использованием лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, чувствительного ко всем ПТП, штамма *M. tuberculosis* MS-115 с множественной лекарственной устойчивостью (устойчив к рифампицину, изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и пиперазину), штамма *M. tuberculosis* CN-40 с устойчивостью к изониазиду. Была определена бактериостатическая активность (концентрации, ингибирующие рост субстанции) препарата тиозонид по росту МБТ на агаризированной среде Дюбо ускоренным методом по цветной реакции Грисса на 10-й день после посева. Кроме того, исследовано воздействие тиозонида на рост культуры МБТ в динамике на жидкой питательной среде Дюбо по изменению оптической плотности среды при 600 нм. Противотуберкулезную активность исследуемого препарата тиозонид исследовали в сравнении с аналогичными показателями роста МБТ на фоне изолированно применяемых препаратов изониазид или рифампицин.

Была оценена эффективность экспериментальной терапии тиозонидом и ее переносимость у нелинейных мышей-самцов, зараженных МЛУ ТБ. Для заражения использовали клинический изолят МБТ № 5419 СПбНИИФ, устойчивый к изониазиду (10 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10 мкг/мл), этионамиду (30 мкг/мл), выделенный от больного со впервые выявленным ТБ легких. Микобактериальную суспензию для заражения мышей готовили *ex tempore* из трехнедельного штамма второй генерации, культивируемого на картофельно-глицериновой среде Павловского. Заражающая доза составляла 1×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 0,2 мл физиологического раствора. Суспензию МБТ вводили мышам в латеральную хвостовую вену (0,2 мл). Распределение лабораторных животных в эксперименте представлено в таблице 1. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) [11].

Мониторинг развития туберкулезного процесса осуществляли, начиная с 8-го дня после заражения, путем визуального осмотра легких при ежедневном вскрытии 23 мышей. На 17-й день после инфицирования, когда в легких были макроскопически подтверждены (по результатам контрольных вскрытий) множественные субмилиарные (менее 1 мм) и единичные милиарные (более 1 мм) очаги специфического воспаления, зараженные мыши были распределены на группы в зависимости от терапии (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение мышей в эксперименте по определению эффективности терапии тиозонидом туберкулеза с МЛУ МБТ**Table 1.** The distribution of mice in the experiment to determine the effectiveness of treatment of multidrug-resistant tuberculosis with thioisonide

№ группы N of group	Наименование группы Group name	Получаемая терапия (противотуберкулезные препараты, дозы, способ введения) Therapy received (anti-TB drugs, doses, route of administration)	Количество животных Number of animals
1	Контроль заражения МЛУ ТБ MDR TB infection control	Мыши без лечения Mice without treatment	8
2	Контроль полихимиотерапии без включения тиозонида (ПХТ) Control of polychemotherapy without thioisonide (PCT)	Изониазид ² (25 мг/кг) + амикацин ² (30 мг/кг) + этамбутол ¹ (50 мг/кг) + левофлоксацин ¹ (20 мг/кг) - Isoniazid ² (25 mg/kg) + amikacin ² (30 mg/kg) + ethambutol ¹ (50 mg/kg) + levofloxacin ¹ (20 mg/kg) - control of polychemotherapy	14
3	Полихимиотерапия с включением тиозонида 25 мг/кг (ПХ + Т25) Polychemotherapy with thioisonide 25 mg/kg	Тиозонид ¹ (25 мг/кг) + изониазид ² (25 мг/кг) + амикацин ² (30 мг/кг) + этамбутол ¹ (50 мг/кг) + левофлоксацин ¹ (20 мг/кг) Thioisonide ¹ (25 mg/kg) + isoniazid ² (25 mg/kg) + amikacin ² (30 mg/kg) + ethambutol ¹ (50 mg/kg) + levofloxacin ¹ (20 mg/kg)	14
4	Полихимиотерапия с включением тиозонида 100 мг/кг (ПХТ + Т100) Polychemotherapy with thioisonide 100 mg/kg	Тиозонид ¹ (100 мг/кг) + изониазид ² (25 мг/кг) + амикацин ² (30 мг/кг) + этамбутол ¹ (50 мг/кг) + левофлоксацин ¹ (20 мг/кг) Thioisonide ¹ (100 mg/kg) + isoniazid ² (25 mg/kg) + amikacin ² (30 mg/kg) + ethambutol ¹ (50 mg/kg) + levofloxacin ¹ (20 mg/kg)	14

Примечание: способ введения препарата: ¹ – внутривенно; ² – подкожно.

Note: routes of drug administration: ¹ – intragastric; ² – subcutaneous.

Лечение во всех подопытных группах наблюдения начинали с 17-го дня после заражения, курс лечения – 8 нед. Базовая полихимиотерапия (ПХТ) составлена из четырех ПТП в высших терапевтических дозах согласно массе тела – изониазид, амикацин, этамбутол и левофлоксацин.

Оценивали переносимость терапии подопытными животными. В течение исследования регистрировали общие поведенческие реакции мышей, потребление ими кормов и воды в баллах. Ежедневно осуществляли мониторинг динамики массы тела животных, для взвешивания использовали электронные весы с точностью взвешивания $\pm 0,1$ г.

Индекс поражения легких устанавливали по совокупности экссудативных и продуктивных изменений в условных единицах – баллах. Биометрические показатели – коэффициенты массы (КМ) легких и селезенки – определяли по формуле: $КМ = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса тела животного (г)}} \times 100\%$.

Бактериологический показатель (число колоний МБТ в посевах дозированного гомогената легких на среду Левенштейна – Йенсена) подсчитывали через три недели инкубации в термостате при температуре +37 °С.

Также была проведена оценка терапевтического эффекта исследуемого препарата. Для этого вычисляли средний суммарный показатель (ССП), составленный из суммы частных величин: КМ легких и селезенки, индекса поражения легких и бактериологического показателя. Дополнительно был рассчитан индекс эффективности (ИЭ) лечения – долевая разница показателей тяжести течения туберкулезной инфекции в контрольных группах и в группах животных, получавших исследуемую субстанцию, по формуле: $ИЭ = \frac{(nk-no)}{nk} \times 100\%$, где nk и no – средние значения показателей в контрольной и опытной группах соответственно.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows [12]. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее значение, а SE – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалась частота в процентах. Для проверки значимости различий качественных переменных применяли критерий хи-квадрат. Использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (сравнение данных в экспериментах *in vitro*

и *in vivo*), метод Каплана – Мейера и критерий Мантеля – Кокса для презентации и сравнительной оценки выживаемости животных. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали статистически значимыми [13, 14].

Результаты

В таблице 2 представлены данные изучения противотуберкулезной активности препарата тиозонид *in vitro*. Они свидетельствуют о высокой бактериостатической активности препарата как в отношении лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, так и штаммов с лекарственной устойчивостью к изониазиду CN-40 и множественной лекарственной устойчивостью МЛУ к препаратам первого ряда MS-115.

Анализ показателей минимальных ингибирующих концентраций (МИК) с использованием критерия Кра-

скела – Уоллиса показал, что они эквивалентны в отношении лекарственно-чувствительной культуры H37Rv в эксперименте на агаризованной среде Дюбо. В случае культур МБТ с различными типами лекарственной устойчивости значения МИК были неоднородны за счет значимо более низких МИК препарата тиозонид. В жидкой среде Дюбо спектр значений МИК показал неоднородность за счет более высокого значения МИК препарата тиозонид по сравнению с таковым для препаратов изониазид или рифампицин. Рост возбудителя MS-115 на агаризованной среде тиозонид ингибировал более эффективно, нежели изолированно применяемые препараты изониазид или рифампицин.

Гибель мышей в результате прогрессирования экспериментального МЛУ ТБ в группе контроля заражения началась на 26-й день от момента инокуляции инфекта, и к 68-му дню летальность составила 100% (рис. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика минимальных ингибирующих концентраций противотуберкулезных препаратов (мкг/мл) для различных штаммов *M. tuberculosis*

Table 2. Comparative characteristics of the minimum inhibitory concentrations of anti-TB drugs ($\mu\text{g}/\text{mL}$) for different strains of *M. tuberculosis*

Препараты Drug	Значения МИК на агаризованной среде Дюбо MIC values on the Dubos agar medium			Значения МИК на жидкой среде Дюбо MIC values on the Dubos liquid medium		
	H37Rv	CN-40	MS-115	H37Rv	CN-40	MS-115
Изониазид Isoniazid	0,190	50,000	200,000	0,050	12,50	> 50,000
Рифампицин Rifampicin	0,190	0,190	> 200,000	0,050	0,050	> 50,000
Тиозонид Thiozonide	0,190	0,190	0,190	3,125	3,125	3,125
Уровень значимости различий, критерий Краскела – Уоллиса Significance of differences level, Kruskal-Wallis test	$H = 2,0;$ $p = 0,37$	$H = 14,0;$ $p = 0,0009$	$H = 14,0;$ $p = 0,0009$	$H = 14,0;$ $p = 0,0009$	$H = 14,0;$ $p = 0,0009$	$H = 11,0;$ $p = 0,0041$

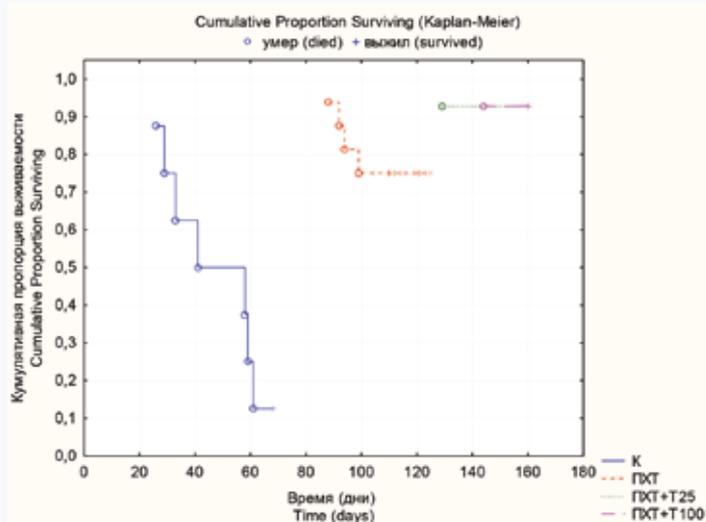


Рис. 1. Сравнительная характеристика выживаемости подопытных животных в группах изучения экспериментальной терапии множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза
Примечание: К – контроль заражения, ПХТ – полихимиотерапия, ПХТ + Т25 – полихимиотерапия + тиозонид 25 мг/кг, ПХТ + Т100 – полихимиотерапия + тиозонид 100 мг/кг.

Fig. 1. Comparative characteristics of the experimental animal survival in the study groups of experimental treatment for multidrug-resistant tuberculosis
Note: K – infection control, ПХТ – polychemotherapy, ПХТ + Т25 – polychemotherapy + thiozonide 25 mg/kg, ПХТ + Т100 – polychemotherapy + thiozonide 100 mg/kg.

Сравнительный анализ выживаемости подопытных животных с использованием теста Мантеля – Кокса показал значимые различия этого показателя в группах животных, получавших тиозонид в дозе 25 мг/кг или

100 мг/кг по сравнению с таковым в группе мышей, получавших ПХТ без включения тиозонида. В группах животных, леченных ПХТ в комбинации с тиозонидом в дозе 25 мг/кг или 100 мг/кг, погибли двое мышей

из 28 (по одному животному в группе) после 125-го дня наблюдения (7,1%).

Наблюдалось протективное действие изучаемого препарата: оно проявлялось в виде положительной динамики массы тела больных животных. До заражения масса тела мышей в среднем составляла $22,4 \pm 0,2$ г, в процессе экспериментального ТБ после заражения МЛУ МБТ она снизилась в среднем до $17,6 \pm 0,1$ г. Затем после 125-дневной ПХТ с применением тиозонида в дозе 25 мг/кг или 100 мг/кг масса тела увеличилась почти до начальных значений (до $21,6 \pm 0,1$ и $21,3 \pm 0,2$ соответственно; $H = 20,3$; $p < 0,001$ в случае дозировки тиозонида 25 мг/кг и $H = 19,6$; $p < 0,001$ – в случае дозировки тиозонида 100 мг/кг).

Тиозонид в дозе 25 мг/кг и 100 мг/кг на фоне базовой ПХТ, включавшей изониазид (25 мг/кг), амикацин (30 мг/кг), этамбутол (50 мг/кг), левофлоксацин (20 мг/кг), приводил к росту ИЭ лечения: +7,6% ($p < 0,05$) и 12,2% ($p < 0,01$) соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Оценка терапевтического эффекта у мышей, зараженных МЛУ МБТ, с применением тиозонида в различных дозах через 8 недель полихимиотерапии

Table 3. Evaluation of the therapeutic effect of thioisonide in various doses after 8 weeks of chemotherapy in mice infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Показатели Indicators	Контроль, ПХТ без включения тиозонида, $n = 14$ PCT control without thio- sonide	ПХТ + тиозонид 100 мг/кг, $n = 14$ PCT + Thio- sonide 100 mg/kg	ПХТ + тиозонид 25 мг/кг, $n = 14$ PCT + Thio- sonide 25 mg/kg
	Коэффициент массы легких, усл. ед. Lung mass coeffi- cient (conv. un.)	$1,31 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,08$ $p_{1-2} < 0,01$ ИЭ + 12,2% IE + 12,2%
Коэффициент массы селезенки, усл. ед. Spleen mass coeffi- cient (conv. un.)	$0,86 \pm 0,07$	$0,75 \pm 0,07$ $p_{1-2} < 0,01$ ИЭ + 12,8% IE + 12,8%	$1,27 \pm 0,28$ ИЭ 47,67 IE 47,67%
Индекс поражения легких, усл. ед. Index of lung lesions (conv. un.)	$2,75 \pm 0,09$	$2,55 \pm 0,13$ $p_{1-2} < 0,05$ ИЭ + 7,27 IE + 7,27%	$2,52 \pm 0,13$ $p_{1-3} < 0,05$ ИЭ + 8,36 IE + 8,36%
Высев МБТ из селезенки, КОЕ Seeding MBT from the spleen (CFU)	$150,0 \pm 17,7$	$150,0 \pm 17,7$ ИЭ = 0 IE = 0%	$95,8 \pm 4,43$ $p_{1-3} < 0,01$ ИЭ + 36,13 IE + 36,13%
ССП AT	38,73	38,61	25,2

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; ИЭ – индекс эффективности; ССП – средний суммарный показатель; оценка значимости различий при помощи критерия Краскела – Уоллиса.

Note: PCT – polychemotherapy; IE – efficiency index; AT – average total. Evaluation of the significance of differences was done using the Kruskal – Wallis test.

Тиозонид в дозе 100 мг/кг значительно снижал индекс поражения легких и селезенки, не изменял число КОЕ МБТ при высева из селезенки. Тиозонид в дозе 25 мг/

кг способствовал уменьшению высева МБТ из селезенки на фоне ПХТ, снижал индекс поражения легких.

Обсуждение

Необходимость разработки новых активных препаратов для борьбы с МЛУ ТБ усугубляется появлением ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) [15], определяемого как МЛУ ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и хотя бы одному из препаратов второго ряда. Кроме того, описаны случаи тотального лекарственно-устойчивого ТБ были отмечены в Китае, Индии, Африке и Восточной Европе, при котором МБТ устойчивы ко всем доступным терапевтическим средствам [16].

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что тиозонид обладает антимикубактериальной активностью. Особую важность имеют результаты, демонстрирующие высокую активность в отношении лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, что еще раз подчеркивает перспективность изученного соединения в свете роста лекарственной устойчивости патогена с МЛУ и ШЛУ. Подобные эффекты отмечены у сравнительно недавно зарегистрированных лекарственных средств для терапии МЛУ ТБ бедаквилина и деламаида [17, 18].

Препарат тиозонид при исследовании *in vitro* показал выраженную антимикубактериальную активность: он ингибировал рост культуры лекарственно-чувствительного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv, культуры штамма *M. tuberculosis* CN-40 с моноустойчивостью к изониазиду и культуры штамма *M. tuberculosis* MS-115 с МЛУ в жидкой и агаризованной среде Дюбо. Учитывая, что эффект наблюдался при относительно низких концентрациях, тиозонид может рассматриваться как перспективный препарат для терапии устойчивых форм ТБ, включая МЛУ возбудителя.

На основании данных, полученных в эксперименте по изучению противотуберкулезной активности препарата тиозонид *in vivo* на модели экспериментального генерализованного МЛУ ТБ, можно сделать заключение, что изучаемый препарат является перспективным для дальнейших клинических исследований. Он значительно увеличивает выживаемость мышей, зараженных МЛУ ТБ, в условиях терапии с применением тиозонида в дозировке 25 мг/кг и 100 мг/кг. Помимо увеличения выживаемости на фоне приема тиозонида отмечен прирост массы подопытных животных, что, вероятно, может свидетельствовать в пользу хорошей переносимости тиозонида.

Таким образом, проведенные исследования показали хорошую переносимость тиозонида животными, а также его способность повышать эффективность терапии экспериментального ТБ, устойчивого к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этионамиду. Эти результаты позволяют сделать заключение о безусловной перспективности дальнейшего изучения тиозонида в качестве ПТП, учитывая высокую потребность фтизиатрии в разработке эффективных технологий лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Литература

1. Suárez I., Fünfer S.M., Kröger S., Rademacher J., Fätkenheuer G., Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(43):729–735. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0729.
2. Global Tuberculosis Report. Executive summary 2019. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/GraphicExecutiveSummary.pdf?ua=1.
3. Нецаева О.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
4. Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М. Исходы случаев лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трехлетнего наблюдения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018;2:14–26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-slucaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-rezultaty-tryohletnego-nablyudeniya> (дата обращения: 05.08.2019).
5. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):20–26. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26.
6. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev. Res.* 2019;80(1):98–105. DOI: 10.1002/ddr.21498.
7. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*. 2019;79(16):1797–1803. DOI: 10.1007/s40265-019-01207-9.
8. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):42–48.
9. Бочарова И.В., Буренков М.С., Лепеха Л.Н., Смирнова Т.Г., Чер-

References

1. Suárez I., Fünfer S.M., Kröger S., Rademacher J., Fätkenheuer G., Rybniker J. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(43):729–735. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0729.
2. Global Tuberculosis Report 2019. Executive summary 2019. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/GraphicExecutiveSummary.pdf?ua=1 (In Russ.).
3. Nechaeva O.V. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15–24 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
4. Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M. Outcomes of treatment cases of drug-resistant tuberculosis: results of a three-year follow-up. Modern problems of public health and medical statistics. 2018;2:14–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-slucaev-lecheniya-tuberkulyoza-s-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-rezultaty-tryohletnego-nablyudeniya> (05.08.2019) (In Russ.).
5. Filinyuk O.V., Fel'ker I.G., Yanova G.V., Bujnova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors for ineffective chemotherapy for multidrug-resistant tuberculosis patients *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(1):20–26 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26.
6. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev. Res.* 2019;80(1):98–105. DOI: 10.1002/ddr.21498.
7. Keam S.J. Pretomanid: First Approval. *Drugs*. 2019;79(16):1797–1803. DOI: 10.1007/s40265-019-01207-9.
8. Yablonskij P.K., Vinogradova T.I., Levashov Yu.N., Pavlova M.V., Zil'ber E.K., Starshinova A.A. et al. Preclinical and clinical studies of the new anti-tuberculosis drug perchlozone®. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(1):42–48 (In Russ.).
9. Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepekha L.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Demihova O.V. Preclinical studies of the specific activity

Информация о вкладе авторов

Савченко А.Ю. – разработка гипотезы и концепции исследования, проведение экспериментальной части исследования, формирование

- ноусова Л.Н., Демихова О.В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонида. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;6:46–50. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
10. Меньшикова Л.А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида: дис. ... канд. фармацевт. наук. М.; 2016:117.
11. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. *Vet. Q.* 1986;8(4):346–349. DOI: 10.1080/01652176.1986.9694067.
12. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филинь; 1997:608.
13. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis; 2006:114.
14. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;5:5–28.
15. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H.S., Caminero Luna J., Marais B. et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *European Respiratory Journal*. 2014;44(3):811–815. DOI: 10.1183/09031936.00060414.
16. Klopper M., Warren R.M., Hayes C., Gey van Pittius N.C., Streicher E.M., Müller B. et al. Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013;19(3):449–455. DOI: 10.3201/EID1903.120246.
17. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(23):2151–2160. DOI: 10.1056/NEJMoa1112433.
18. Cohen J. Infectious disease. Approval of novel TB drug celebrated – with restraint. *Science*. 2013;339(6116):130. DOI: 10.1126/science.339.6116.130.

- of the new anti-TB drug thioisonide. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(6):46–50 (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-46-50.
10. Men'shikova L.A. Pharmacokinetic study of the original drug thioisonide: Dis. ... Cand. Pharm. Sci. Moscow; 2016:117 (In Russ.).
11. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. *Vet. Q.* 1986;8(4):346–349. DOI: 10.1080/01652176.1986.9694067.
12. Borovikov V.P., Borovikov I.P. Statistical analysis and data processing in Windows. Moscow: Filin; 1997:608 (In Russ.).
13. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis; 2006:114.
14. Sharashova E.E., Holmatova K.K., Gorbatoва M.A., Grzhibovskij A.M. The use of survival analysis in healthcare using the SPSS statistical software package. *Science and Health*. 2017;5:5–28 (In Russ.).
15. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H.S., Caminero Luna J., Marais B. et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *European Respiratory Journal*. 2014;44(3):811–815. DOI: 10.1183/09031936.00060414.
16. Klopper M., Warren R.M., Hayes C., Gey van Pittius N.C., Streicher E.M., Müller B. et al. Emergence and spread of extensively and totally drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013;19(3):449–455. DOI: 10.3201/EID1903.120246.
17. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(23):2151–2160. DOI: 10.1056/NEJMoa1112433.
18. Cohen J. Infectious disease. Approval of novel TB drug celebrated – with restraint. *Science*. 2013;339(6116):130. DOI: 10.1126/science.339.6116.130.

Information on author contributions

Savchenko A.Yu. – development of research hypothesis and study concept, conducting the experimental part of the study, forming the

электронной базы полученных результатов, написание первой версии статьи.

Буренков М.С. – организация исследования и сбор материала, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Байдин П.С. – статистическая обработка результатов исследования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Раменская Г.В. – анализ результатов статистической обработки материала и их интерпретация, рецензирование первой версии статьи, ее редактирование, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Перова Н.В. – корректировка дизайна исследования и электронной базы полученных результатов, проведение экспериментальной части, работа с литературными источниками, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Кукес В.Г. – постановка цели и задач исследования, разработка методологии и комплекса процедур для их решения, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

electronic database of results, and writing the first version of the article.

Burenkov M.S. – organization of research and material collection and approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Baidin P.S. – statistical processing of research results and approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Ramenskaya G.V. – analysis and interpretation of the results of statistical processing of the material, reviewing the first version of the article, editing the manuscript, and approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Perova N.V. – adjustment of the research design and the electronic database of obtained results, performing the experimental part of the study, work with literature sources, and approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Kukes V.G. – setting goals and objectives of the study, development of the methodology and procedures for achieving the goals, and approval of the final version of the article before submitting it for publication.

Сведения об авторах

Савченко Алла Юрьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории фармако моделирования, Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства. ORCID 0000-0003-2734-5036.

E-mail: alursav@mail.ru.

Буренков Михаил Сергеевич, канд. биол. наук, менеджер по доклиническим исследованиям, АО «Фарм-Синтез». ORCID 0000-0002-1158-9004.

E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru.

Байдин Петр Сергеевич, канд. мед. наук, руководитель медицинского отдела, АО «Фарм-Синтез». ORCID 0000-0002-5297-3758.

E-mail: pbaidin@pharm-sintez.ru.

Раменская Галина Владиславовна, д-р фармацевт. наук, профессор, директор Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). ORCID 0000-0001-8779-3573.

E-mail: ramenskaia@mail.ru.

Перова Надежда Викторовна, д-р биол. наук, заместитель директора Института медико-биологических исследований и технологий. ORCID 0000-0003-2215-8944.

E-mail: 89266076625@mail.ru.

Кукес Владимир Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный консультант, Филиал «Клиническая фармакология», Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства. ORCID 0000-0002-5112-6928.

E-mail: Elmed@yandex.ru.

Савченко Алла Юрьевна, e-mail: alursav@mail.ru.

Information about the authors

Alla Yu. Savchenko, Leading Research Scientist, Pharmaceutical Modeling Laboratory, Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency. ORCID 0000-0003-2734-5036.

E-mail: alursav@mail.ru.

Mikhail S. Burenkov, Cand. Sci. (Biol.), Manager for Pre-Clinical Research, Joint-Stock Company “Pharm-Sintez”. ORCID 0000-0002-1158-9004.

E-mail: mburenkov@pharm-sintez.ru.

Petr S. Baidin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Department, Joint-Stock Company “Pharm-Sintez”. ORCID 0000-0002-5297-3758.

E-mail: pbaidin@pharm-sintez.ru.

Galina V. Ramenskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID 0000-0001-8779-3573.

E-mail: ramenskaia@mail.ru.

Nadezhda V. Perova, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director of the Institute for Medical-Biological Research and Technologies. ORCID 0000-0003-2215-8944.

E-mail: 89266076625@mail.ru.

Vladimir G. Kukes, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Clinical Pharmacology Branch, Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency. ORCID 0000-0002-5112-6928.

E-mail: Elmed@yandex.ru.

Alla Yu. Savchenko, e-mail: alursav@mail.ru.

Received October 24, 2019

Поступила 24.10.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-133-141>
УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]:616.127:616.153.45

Сопряженность уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа

Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, О.В. Будникова, И.Н. Ворожцова,
Ш.Д. Ахмедов, В.М. Шипулин

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

Аннотация

Введение. Строгий контроль уровня гликемии не всегда приводит к положительным эффектам, связанным со снижением сердечно-сосудистых осложнений. При этом сочетанное развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС) существенно затрудняет адекватный контроль гликемического статуса.

Цель исследования: изучение сопряженности уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ИБС, ассоциированной с СД2.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с диагнозом «хроническая ИБС, ассоциированная с СД2». По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) изучали структурно-функциональные показатели сердца и сократительные свойства миокарда *ex vivo* пациентов в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Исследования *ex vivo* проводили на изолированных трабекулах, выделенных из фрагмента ушка правого предсердия, полученного во время операции коронарного шунтирования. Для оценки сократительной функции трабекул использовали экстрасистолическое (ЭС) воздействие и эффект покоя (post-rest реакция).

Результаты. Пациентов распределили в две группы по уровню HbA1c: менее 8% – 1-я группа, более 8% – 2-я группа. По основным клиническим исходным показателям группы были сходны. Фракция выброса (ФВ) была выше у пациентов 1-й группы, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) у пациентов 1-й группы была меньше по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы. При исследовании сократительной активности миокарда *ex vivo* было установлено, что ЭС сокращение миокарда пациентов 2-й группы возникало на более ранних экстрасистолических интервалах (ЭИ), что свидетельствует о более высокой возбудимости мембран кардиомиоцитов. При этом постэкстрасистолические (ПЭС) сокращения трабекул пациентов 2-й группы имели значимую потенциацию. Амплитуда post-rest (PR) сокращений трабекул пациентов обеих групп была потенцированной на коротких периодах покоя, однако с увеличением длительности периодов покоя значительно нарастала только во 2-й группе. После длинных периодов покоя PR реакция миокарда пациентов 1-й группы не имела потенциации.

Заключение. Результаты выполненной работы показали, что в популяции пациентов с ИБС и СД2 повышенный уровень HbA1c соответствует лучшим показателям функционального состояния миокарда по данным исследований сократительной активности изолированных трабекул.

Ключевые слова:	сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, уровень гликемии, гликированный гемоглобин, структурно-функциональные показатели сердца, сократительная активность миокарда, экстрасистолические и постэкстрасистолические сокращения, post-rest инотропная реакция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № AAAA-A15-115123110026-3.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 149 от 10.10.2016 г.).

✉ Кондратьева Дина Степановна, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Для цитирования:

Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Будникова О.В., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М. Сопряженность уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):133–141. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-133-141>.

The association of glycemia level and myocardial functional indices in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

Dina S. Kondratieva, Sergey A. Afanasiev, Olesya V. Budnikova,
Irina N. Vorozhtsova, Shamil D. Akhmedov, Vladimir M. Shipulin

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

Abstract

Introduction. The strict control of glycemia does not always lead to positive effects associated with a decrease in cardiovascular complications. Moreover, the combined development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary heart disease (CHD) makes it challenging to control glycemic levels adequately.

Objective. To study the relationship between glycemia and functional myocardial parameters in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus.

Material and Methods. The study included patients with a diagnosis of chronic coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus. We studied the echocardiography-based structural and functional parameters of the heart and the contractile properties of the myocardium in patients *ex vivo* depending on the level of glycated hemoglobin (HbA1c). The *ex vivo* studies were performed on trabeculae isolated from the right atrial appendage obtained during coronary artery bypass surgery. The contractile function of trabeculae was assessed based on an extrasystolic effect and a resting effect (post-rest reaction).

Results. Patients were divided into two groups according to the HbA1c level: group 1 included patients with HbA1c less than 8%; group 2 comprised patients with HbA1c more than 8%. The main clinical baseline parameters were similar between the groups. The ejection fraction (EF) was higher, whereas the thickness of the left ventricular posterior wall (LVPW) was lower in patients of group 1 compared to the corresponding parameters of group 2. The *ex vivo* study of myocardial contractility showed that extrasystolic contractions occurred at earlier extrasystolic intervals in patients of group 2, suggesting higher excitability of the cardiomyocyte membranes. At the same time, post-extrasystolic contractions of trabeculae in patients of group 2 had significant potentiation. The amplitude of post-rest trabeculae contractions was potentiated at short rest periods in patients of both groups. However, post-rest contractions significantly increased with an increase in the duration of rest periods only in group 2. Post-rest inotropic response in patients of group 1 did not have any potentiation after long rest periods.

Conclusions. The results of this study based on the contractility of isolated trabeculae showed that the increased HbA1c levels are better indicators of the myocardial functional state.

Keywords:

diabetes mellitus, ischemic heart disease, glycemic level, glycated hemoglobin, structural and functional parameters of the heart, contractile activity of the myocardium, extrasystolic and post-extrasystolic contractions, post-rest inotropic reaction.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the study was supported by the Russian State Project “Science” (No. AAA-A15-115123110026-3) with respect to research topic of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 147 from 10.10.2016).

For citation:

Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Budnikova O.V., Vorozhtsova I.N., Akhmedov S.D., Shipulin V.M. The association of glycemia level and myocardial functional indices in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):133–141. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-133-141>.

Введение

Высокая распространенность больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) наблюдается не только в общей популяции населения развитых стран мира, но также и в структуре коморбидных заболеваний. Так, почти у 50% больных с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) выявляется СД2, нарушенная толерантность к глюкозе или гипергликемия натощак [1]. При этом гипергликемическое состояние у этих пациентов становится одним из основных повреждающих факторов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания [2]. Клинические исследования показали, что адекватное управление гликемией существенно снижает риск осложнений течения ИБС, в том числе и риск развития сердечно-сосудистых катастроф [3, 4]. Такая ситуация во многом действительна для пациентов молодого и среднего возраста с небольшой длительностью СД2 с относительно низким уровнем HbA1c, у которых был получен значительный положительный эффект от строгого гликемического контроля [5]. Вместе с тем не всегда строгий контроль уровня гликемии у пациентов с СД2 приводит к однозначным положительным результатам. Так, у больных пожилого возраста, имеющих длительную историю СД2 с исходно высоким базовым уровнем HbA1c, гликемический контроль не является столь значимым [6–8]. Кроме того, метаанализ, проведенный в 2015 г., не подтвердил связь между снижением HbA1c у больных СД2 и уменьшением сердечно-сосудистой смертности, инфарктом миокарда или инсультом [9]. По результатам другого метаанализа, интенсивный контроль HbA1c ниже 7% у больных СД2 также не выявил существенных положительных эффектов, связанных со снижением смертности, или осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10]. В этом отношении еще большую проблему представляет коморбидное состояние, поскольку сочетанное развитие СД2 с ИБС не только увеличивает риск возможных сердечно-сосудистых осложнений, но и существенно затрудняет адекватный контроль гликемического статуса [11]. Контроль гликемии при коморбидном заболевании может способствовать предупреждению субклинических и клинических повреждений органов-мишеней, улучшению качества жизни, уменьшению показателей смертности и инвалидности. Учитывая неоднозначность влияния гликемии на функциональное состояние органов-мишеней, в том числе сердца, целью нашего исследования стало изучение сопряженности уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ИБС, ассоциированной с СД2.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов (14 женщин и 26 мужчин) в возрасте 61,6 [56; 68] лет с диагнозом «хроническая ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса по NYHA), ассоциированная с СД2». Работа была одобрена комитетом по биоэтической этике НИИ кардиологии (Томск) и выполнена согласно требованиям Хельсинкской декларации по лечению и обследованию людей. Все пациенты дали ин-

формированное согласие на проведение исследования. Пациентам проводилось физикальное обследование для определения соответствия критериям включения. При этом наличие у больных острой формы ИБС, кетоацидотического состояния или иной клинически значимой сопутствующей патологии (гепатитов и онкопатологии) служило основанием для невключения больных в исследование.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, определением размеров отделов сердца и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона (рекомендации по хронической сердечной недостаточности – ХСН, 2018) [12]. Всем пациентам проводили хирургическое лечение – коронарное шунтирование, они получали стандартную лекарственную терапию согласно рекомендациями по лечению основных и сопутствующих заболеваний.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли в крови включенных в исследование пациентов турбидиметрическим методом на анализаторе Konelab (Финляндия) с использованием коммерческих наборов компании Thermo Fisher Scientific (Финляндия).

Сократительную функцию миокарда больных изучали *ex vivo* на изолированных трабекулах, выделенных из фрагмента ушка правого предсердия. Фрагмент ушка правого предсердия иссекали на стадии подключения аппарата искусственного кровообращения во время операции коронарного шунтирования. Трабекулы, отпрепарированные (с поперечным сечением 0,5–0,7 мм и длиной 5 мм) с помощью объект-микрометра, помещали в термостабилизированную (36 °C) проточную камеру установки для изучения сократительной активности мышечных препаратов (Standard Muscle Research System, Scientific Instruments GmbH, Германия) объемом 1 мл. Суперфузию мышц осуществляли раствором Кребса – Хензеляйта, для оксигенации которого использовали карбоген (O₂ – 95%, CO₂ – 5%) [13].

Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми с частотой 0,5 Гц. Сократительную активность мышц регистрировали в изометрическом режиме, используя датчик Force transducer KG4 (Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали развиваемое мышцей напряжение в пересчете на площадь ее сечения (мН/мм²). Перед началом проведения тестирующих воздействий мышцы адаптировали в течение 60 мин к условиям суперфузии и электрической стимуляции. Кривые одиночного цикла «сокращение – расслабление» мышц регистрировали и обрабатывали при помощи программы MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Для оценки сократительной способности кардиомиоцитов использовали нагрузочные тесты, основанные на изменении режима электрической стимуляции изолированных мышц. С этой целью проводили экстрасистолический тест, для чего на фоне базовой стимуляции

наносили однократно внеочередной электрический импульс через 0,2–1,5 с (экстрасистолический интервал – ЭИ) от начала регулярного цикла «сокращение – расслабление» мышц. Оценивали величину экстрасистолического (ЭС) и постэкстрасистолического (ПЭС) инотропного ответа мышц, которую выражали в процентах к амплитуде регулярного цикла [14]. Нагрузочный post-rest (PR) тест осуществляли следующим образом: на фоне регулярных сокращений прекращали электрическую стимуляцию мышечных полосок однократно на периоды от 4 до 60 с (периоды покоя) с последующим возобновлением регулярных стимулирующих импульсов [13].

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного пакета программ STATISTICA 12.0 (Statsoft Inc, США). Нормальность закона распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk). Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SEM$); не подчиняющиеся нормальному закону распределения – как медиана и интерквартильные интервалы $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Качественные данные представлены частотой встречаемости и ее процентом. Статистическую значимость различий качественных данных оценивали с помощью χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Оценку статистически значимых различий результатов исследования проводили с использованием непараметрического метода (U -критерий Манна – Уитни). Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Согласно современным рекомендациям, целевые уровни гликемии для пожилых людей соответствуют $HbA1c < 7,5–8,0\%$ [14]. На этом основании выборка пациентов была разделена на 2 группы. В 1-ю группу включили 22 пациента с уровнем $HbA1c$ менее 8,0%, при этом медиана выборки составила 6,8% [5,5; 7,9%], во 2-ю группу – 18 пациентов с уровнем $HbA1c$ более 8,0%, медиана выборки этой группы была 9,16% [8,0; 10,3%].

Сравнительный анализ сформированных групп показал, что по основным исходным показателям они были сопоставимы ($p > 0,05$), в том числе по возрасту и длительности заболевания СД2 (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых пациентов

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели Parameters	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	62,29 [56; 68]	60,83 [58; 64]	0,553
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	30,07 [26,95; 34]	33,02 [29,36; 34,22]	0,169
Длительность СД2, лет T2DM duration, years	5 [2; 6,5]	6,86 [2,5; 11]	0,298

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатели Parameters	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	<i>p</i>
Функциональный класс стенокардии напряжения, <i>n</i> (%): Functional class of angina pectoris, <i>n</i> (%):			
– 1	1 (4)	2 (11)	0,104
– 2	5 (23)	6 (33)	0,099
– 3	16 (73)	10 (56)	0,083
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, <i>n</i> (%): Functional class of CHF by NYHA, <i>n</i> (%):			
– I	4 (18)	4 (22)	0,875
– II	13 (59)	8 (40)	0,954
– III	5 (23)	69 (33)	0,931
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%): Myocardial infarction, <i>n</i> (%):			
– 1 эпизод – 1 episode	13 (59)	10 (56)	0,935
– 2 эпизода – 2 episodes	1 (4)	2 (11)	0,885
Уровень холестерина, мМ/л Cholesterol, mM/L	4,45 [3,6; 5,1]	4,53 [3,3; 5,58]	0,903
Уровень триглицеридов, мМ/л Triglycerides, mmol/L	2,03 [1,36; 1,99]	2,01 [1,4; 2,55]	0,817
Уровень глюкозы натощак, мМ/л Fasting glucose, mmol/L	6,93 [6,2; 7,4]	7,99 [6,6; 9,2]	0,044
Постпрандиальный уровень глюкозы, мМ/л Postprandial glucose, mmol/L	8,13 [6,2; 9,5]	9,02 [7,7; 9,5]	0,297

Примечание: NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Note: NYHA – New York Heart Association.

Анализ результатов ЭхоКГ пациентов обеих групп выявил, что основные структурно-функциональные показатели сердца были сопоставимы между собой, кроме ФВ и толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), таблица 2.

При исследовании сократительной активности миокарда *ex vivo* было установлено, что для мышечных трабекул миокарда пациентов 1-й группы, ЭС ответ был получен только в том случае, если внеочередной стимулирующий импульс подавали через 0,25 с от начала базового цикла (рис. 1). Для мышечных трабекул миокарда пациентов 2-й группы первый ЭС ответ был зафиксирован уже при ЭИ 0,225 с.

С увеличением длительности ЭИ во всех группах было отмечено повышение амплитуды ЭС сокращения. Однако статистически значимой разницы в амплитуде ЭС сокращений между группами обнаружить не удалось.

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца пациентов по результатам эхокардиографического исследования

Table 2. Echocardiography-based structural and functional indicators of the heart

Показатели Parameters	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	<i>p</i>
ФВ, % EF, %	63 [43; 74]	57 [44; 68]	0,025
ЛП, мм LA, mm	41 [38; 44]	40 [33; 58]	0,250
ПЖ, мм RA, mm	23 [21; 25]	25 [18; 29]	0,052
КДР ЛЖ, мм LVIDd, mm	50 [48; 53]	50 [45; 60]	0,926
КСР ЛЖ, мм LVIDs, mm	33 [30; 39]	33 [29; 49]	0,576
КДО ЛЖ, мл LV EDV, ml	117 [87; 125]	119 [85; 157]	0,573
КСО ЛЖ, мл LV ESV, ml	37 [32; 55]	44 [27; 83]	0,075
МЖП, мм IVS, mm	11 [10,3; 12,5]	12 [8; 15]	0,221
ЗСЛЖ, мм LV PW, mm	10,5 [10; 10,6]	10,85 [9; 12,5]	0,038
ММ, г MM, g	200 [163; 211]	202 [142; 268]	0,276
СДПЖ, мм рт. ст. RV-systolic pressure, mmHg	30 [24; 30]	27 [23; 37]	0,717
УО, мл SV, mL	70 [57; 82]	58,5 [43; 91]	0,365
ЧСС, уд./мин HR, bpm	65 [57; 70]	71 [60; 93]	0,009
Е, см/с E, sm/s	64 [52; 85]	65,5 [38; 128]	0,277
А, см/с A, cm/s	88 [64; 94]	89 [58; 120]	0,555

Примечание: ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММ – масса миокарда, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: EF – ejection fraction, LA – left atrium, RV – right ventricle, LVIDd – left ventricular internal diameter in diastole, LVIDs – left ventricular internal diameter in systole, LV EDV – left ventricular end-diastolic volume, LV ESV – left ventricular end-systolic volume, IVS – interventricular septum, LV PW – left ventricular posterior wall, LV MM – left ventricular myocardial mass, RV – right ventricular systolic pressure, SV – stroke volume. HR – heart rate.

На рисунке 2 отражена динамика ПЭС сокращений после воздействия внеочередного электрического импульса. Амплитуда ПЭС сокращений трабекул пациентов 1-й группы статистически значимо не отличалась от базовых сокращений на всех ЭС интервалах. Нанесение

внеочередного импульса через 0,225, 0,25 и 0,5 с вызвало значимую потенциацию сокращений полосок миокарда пациентов 2-й группы относительно базовых значений и аналогичных сокращений миокарда пациентов 1-й группы.

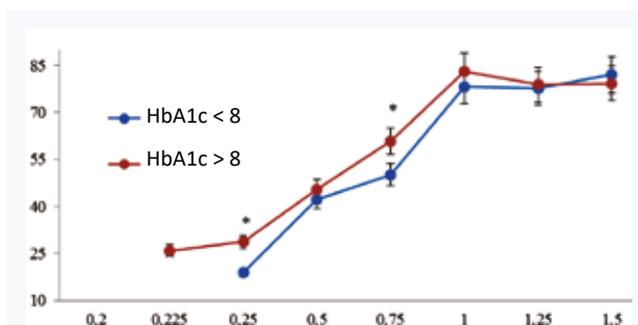


Рис. 1. Динамика экстрасистолических сокращений миокарда пациентов

Примечание: по оси ординат – амплитуда экстрасистолического сокращения в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс – длительность экстрасистолического интервала в секундах, * – статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

Fig. 1. Dynamics of extrasystolic contractions of the patient myocardium

Note: the amplitude of the extrasystolic contraction is indicated on the ordinate axis as a percentage of the regular contraction; the duration of ES interval in seconds is indicated on the abscissa axis; * – statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$).

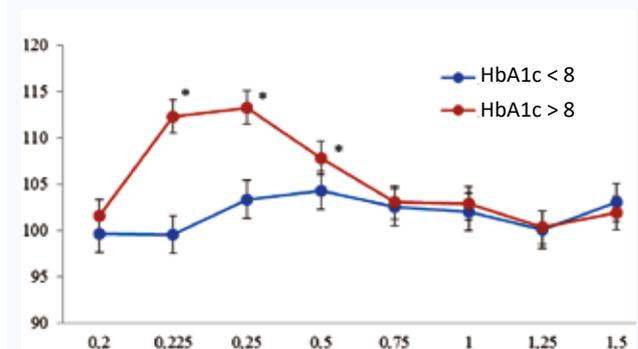


Рис. 2. Динамика постэкстрасистолических сокращений миокарда пациентов

Примечание: по оси ординат – амплитуда постэкстрасистолического сокращения в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс – длительность интервала в секундах, * – статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

Fig. 2. Dynamics of post-extrasystolic contractions of patient myocardium

Note: the amplitude of the post-extrasystolic contraction is indicated on the ordinate axis as percentage of regular contraction; the interval in seconds is indicated on the abscissa axis; * – statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$).

Результаты PR теста показали, что воздействие периодами покоя 4–16 с вызывало появление потенциации сокращения миокарда пациентов обеих, т. е. амплитуда сокращений после периодов покоя превышала базовые

циклы. При этом динамика зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя значительно различалась между группами (рис. 3). Так, амплитуда первого сокращения миокарда пациентов после периодов покоя имела значимые различия между группами после воздействия периодами покоя длительностью 12 с и более. При этом амплитуда сокращений миокарда пациентов 1-й группы на коротких периодах покоя была наибольшей, а с увеличением длительности покоя она снижалась до базовых значений. Динамика амплитуды сокращений миокарда пациентов 2-й группы имела положительную зависимость. Так, потенциация инотропного ответа миокарда пациентов 2-й группы на коротких периодах покоя (4–10 с) была 55–68%, а с 12 с значительно нарастала и составляла более 100%; после 60 с периода покоя – 182% относительно базовых сокращений. Кроме того, после 12 с периода покоя появлялась статистически значимая разница между PR сокращениями сравниваемых групп.

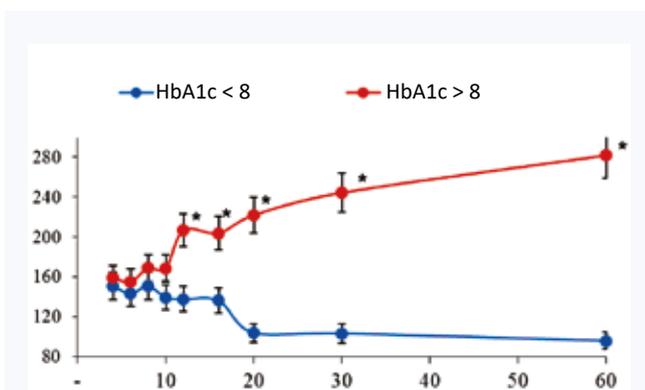


Рис. 3. Динамика post-rest сокращений миокарда пациентов
Примечание: по оси ординат – амплитуда сокращения после периода покоя в процентах по отношению к регулярному сокращению; по оси абсцисс – длительность периода покоя в секундах, * – $p < 0,05$ статистически значимое различие между группами.

Fig. 3. Dynamics of post-rest myocardial contractions in patients
Note: the amplitude of contraction after the rest period is indicated on the ordinate axis as a percentage relative to the regular contraction; the length of the resting period in seconds is indicated on the abscissa axis, * – $p < 0.05$, a statistically significant difference between the groups.

Обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, функциональные свойства и сократительные возможности миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2, различались в зависимости от уровня HbA1c. Так, по данным ЭхоКГ, у пациентов с уровнем HbA1c менее 8% ФВ имела статистически значимо более высокие значения в сравнении с соответствующими показателями пациентов с уровнем HbA1c более 8%. Кроме того, у пациентов с уровнем HbA1c менее 8% были обнаружены статистически значимо более низкие значения толщины ЗСЛЖ. Исследования *ex vivo* показали, что возбудимость

миокарда у пациентов с более высокими показателями HbA1c была выше, при этом сократительный резерв миокарда у этих пациентов на данном этапе заболевания сохранялся в большей степени.

Как известно, нарушения углеводного обмена, в первую очередь СД, приводят к развитию структурных изменений ЛЖ. Показано, что пациенты с СД2 имеют более высокую массу миокарда ЛЖ, при этом частота развития гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у этих больных возрастает по мере увеличения длительности СД [16]. В рамках Фрамингемского исследования была обнаружена связь между повышением толерантности к глюкозе и ЭхоКГ параметрами ЛЖ у больных СД [17]. Кроме того, было установлено, что масса миокарда и толщина стенки ЛЖ находятся в прямой зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена [18]. Наши исследования также подтвердили, что более высокий уровень HbA1c связан с большими значениями толщины ЗСЛЖ.

Как показали исследования *ex vivo*, появление ЭС миокарда пациентов с уровнем HbA1c более 8% наблюдалось после нанесения электрического стимула через 0,225 с в отличие от миокарда пациентов группы сравнения. ЭС сокращение миокарда больных 1-й группы возникало при нанесении импульса только через 0,5 с. Эта особенность ЭС реакций миокарда свидетельствует о более высокой возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов пациентов 2-й группы с уровнем HbA1c более 8%. Как известно, внеочередной электрический импульс вызывает появление сокращения только в случае, если воздействие попадает в фазу относительной рефрактерности [19]. Из этого следует, что повышение тяжести СД может приводить к укорочению фазы абсолютной рефрактерности и, соответственно, способствовать повышению возбудимости кардиомиоцитов.

Согласно существующим представлениям об электромеханическом сопряжении, импульс электрической стимуляции, попадающий в 3-ю фазу потенциала действия, не способен вызывать сократительный ответ, но он инициирует дополнительное поступление ионов внешнего кальция в миоплазму кардиомиоцитов, который запасается в саркоплазматическом ретикулуме (СР). Дополнительно поступившие ионы кальция в СР участвуют в ПЭС цикле «сокращение – расслабление» [19]. В результате этого амплитуда ПЭС сокращения превышает значение регулярного цикла. В этих условиях величина ПЭС сокращения отражает эффективность работы Ca^{2+} -транспортирующих систем СР. Поскольку миокард пациентов 2-й группы оказался более возбудим, то, соответственно, большее количество ионов кальция поступало в саркоплазму при внеочередном возбуждении и, соответственно, запасалось в СР. В результате ПЭС сокращения изолированных трабекул пациентов с уровнем HbA1c более 8% оказались потенцированными. Кроме того, больший инотропный эффект ПЭС сокращений может быть связан с активностью Ca^{2+} -АТФ-азы СР, которая обеспечивает захват дополнительных ионов кальция в СР. Как показал PR тест, трабекулы пациентов 2-й группы имели также потенцированный инотропный

ответ на периоды покоя. Механизм этого явления связан с кальций-аккумулирующей активностью СР. Доказано, что во время периода покоя в результате работы Ca^{2+} -АТФ-азы происходит накопление дополнительных ионов кальция в СР, которые затем выбрасываются при первом после периода покоя сокращении [13]. Как следствие, амплитуда сокращений после периодов покоя превышает базовые сокращения. В связи с этим можно предположить, что в кардиомиоцитах пациентов с уровнем HbA1c более 8% активность или количество Ca^{2+} -АТФ-азы выше по сравнению с миокардом пациентов, у которых уровень HbA1c менее 8%. Известно, что эффективная работа Ca^{2+} -АТФ-азы СР определяется достаточностью энергообеспеченности кардиомиоцитов. По этой причине доступность энергетического субстрата для этого фермента является важным фактором его активности. Наиболее важным источником энергии для Ca^{2+} -АТФ-азы является АТФ, образующаяся в процессе гликолиза [20]. Поскольку при хронической ишемии миокарда гликолиз становится преимущественным источником энергопродукции [21], то, вероятно, повышение доступности субстрата для гликолитических процессов, скорее всего, за счет инсулин-независимых механизмов, способствует нормализации

энергетической обеспеченности метаболических реакций патологической клетки. Возможно, умеренно повышенный уровень глюкозы у пациентов с сочетанной патологией позволяет поддерживать энергообеспеченность кардиомиоцитов и, соответственно, сохранять сократительный резерв миокарда, связанный с функциональной активностью Ca^{2+} -транспортирующей системы СР.

В настоящем исследовании было показано, что в популяции пациентов с ИБС и СД2 повышенный уровень HbA1c соответствует лучшим показателям функционального состояния миокарда, по данным исследований сократительной активности изолированных мышечных трабекул.

Заключение

На основании вышесказанного мы можем сделать вывод о том, что, несмотря на неблагоприятный долгосрочный прогноз влияния коморбидной патологии на миокард, в краткосрочной перспективе создаются условия для сохранения сократительной функции сердца. Наше исследование показало, что у пациентов с ИБС на фоне СД2 с уровнем HbA1c выше 8%, но не более 10% сохраняется сократительный резерв миокарда.

Литература

- Сахарный диабет 2-го типа: от теории к практике; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство; 2016:571.
- Leon V.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J. Diabetes*. 2015;6(13):1246–1258. DOI: 10.4239/wjcd.v6.i13.1246.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(15):1577–1589. DOI: 10.1056/NEJMoa080647.
- Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(25):2643–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524.
- Skyler S., Bergenstal R., Bonow R., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(2):351–357. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305.
- Zoungas S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Li Q., Hirakawa Y. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(15):1392–1406. DOI: 10.1056/NEJMoa1407963.
- Bejan-Angoulvant T., Cornu C., Archambault P., Tudrej B., Audier P., Brabant Y. et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diab. Metabol.* 2015;41(3):195–201. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.04.001.
- Wang P., Huang R., Lu S., Xia W., Sun H., Sun J. et al. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:124. DOI: 10.1186/s12933-015-0285-1.
- IDF Annual Report 2015 by International Diabetes Federation. URL: issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf.
- Рябова Т.П., Рябов В.В., Соколов А.А., Дудко В.А., Репин А.Н., Марков В.А. и др. Динамика структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка в ранние и поздние сроки инфаркта миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001;(3):54–60.
- Uhl S., Freichel M., Mathar I. Contractility measurements on isolated papillary muscles for the Investigation of Cardiac Inotropy in Mice. *J. Vis. Exp.* 2015;(103):53076. DOI: 10.3791/53076.
- Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Попов С.В. Сопряженность сократительной активности миокарда и уровня окислительного стресса у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2019;(2):197–203.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова; 8-й вып. М.: УП ПРИНТ; 2017:112.
- Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K., Liu J.E., Oberman A., Schuck M.Y. et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Circulation*. 2001;103(1):102–107. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.102.
- Fox C.S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc. Med.* 2010;20(3):90–95. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.08.001.
- Королева Е.В., Хохлов А.Л. Факторы, влияющие на развитие структурно-функциональных нарушений сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;58(4):156–159. DOI: 10.23670/IRJ.2017.58.152.
- Sprenkeler D.J., Vos M.A. Post-extrasystolic potentiation: Link between Ca^{2+} homeostasis and heart failure? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2016;5(1):20–26. DOI: 10.15420/aer.2015.29.2.
- Zima A.V., Kockskämper J., Blatter L.A. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in cat ventricular myocytes. *J. Physiol.* 2006;577(1):281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.117242.
- Ritterhoff J., Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(4):411–421. DOI: 10.1093/cvr/cvx017.

References

1. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice; edit. by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow: Moscow Inform Agency; 2016:571 (In Russ.).
2. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J. Diabetes.* 2015;6(13):1246–1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405–412. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A.W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(15):1577–1589. DOI: 10.1056/NEJMoa080647.
5. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(25):2643–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
6. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524.
7. Skyler S., Bergenstal R., Bonow R., Buse J., Deedwania P., Gale E.A. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(2):351–357. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191305.
8. Zoungas S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Li Q., Hirakawa Y. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(15):1392–1406. DOI: 10.1056/NEJMoa1407963.
9. Bejan-Angoulvant T., Cornu C., Archambault P., Tudrej B., Audier P., Brabant Y. et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diab. Metabol.* 2015;41(3):195–201. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.04.001.
10. Wang P., Huang R., Lu S., Xia W., Sun H., Sun J. et al. HbA1c below 7% as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:124. DOI: 10.1186/s12933-015-0285-1.
11. IDF Annual Report 2015 by International Diabetes Federation. URL: issuu.com/int.diabetes.federation/docs/idf.
12. Ryabova T.R., Ryabov V.V., Sokolov A.A., Dudko V.A., Repin A.N., Markov V.A. et al. Left dynamics of structural geometrical and functional parameters on early and late terms of myocardial infarction. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2001;(3):54–60 (In Russ.).
13. Uhl S., Freichel M., Mathar I. Contractility measurements on isolated papillary muscles for the investigation of Cardiac Inotropy in Mice. *J. Vis. Exp.* 2015;(103):53076. DOI: 10.3791/53076.
14. Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Popov S.V. Interrrelation between the contractile activity of the myocardium and the level of oxidative stress in rats under concomitant development of postinfarction cardiosclerosis and diabetes mellitus. *Biology Bulletin.* 2019;(2):197–203 (In Russ.).
15. Standards of specialized diabetes care; edit. by Dedov I.I., Shestakov M.V., Mayorov A.Y., 8th edit. Moscow: UP PRINT; 2017:112 (In Russ.).
16. Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K., Liu J.E., Oberman A., Schuck M.Y. et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Circulation.* 2001;103(1):102–107. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.102.
17. Fox C.S. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc. Med.* 2010;20(3):90–95. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.08.001.
18. Koroleva E.V., Khokhlov A.L. Factors affecting the development of structural and functional heart disorders in patients with type 2 diabetes. *International Research Journal.* 2017;58(4):156–159 (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2017.58.152.19.
19. Sprenkeler D.J., Vos M.A. Post-extrasystolic potentiation: Link between Ca(2+) homeostasis and heart failure? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2016;5(1):20–26. DOI: 10.15420/aer.2015.29.2.
20. Zima A.V., Kockskämper J., Blatter L.A. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in cat ventricular myocytes. *J. Physiol.* 2006;577(1):281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.117242.
21. Ritterhoff J., Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovasc. Res.* 2017;113(4):411–421. DOI: 10.1093/cvr/cvx017.

Информация о вкладе авторов

Кондратьева Д.С. разработала протокол исследования, участвовала в обсуждении результатов, написании статьи.

Афанасьев С.А. предложил концепцию исследования, участвовал в обсуждении результатов.

Будникова О.Д. осуществила сбор материала, проведение исследования и обработку данных.

Ворожцова И.Н. провела анализ клинических данных, участвовала в обсуждении результатов.

Шипулин В.М. и Ахмедов Ш.Д. сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4004-2497.
E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и геноди-

Information on author contributions

Kondratyeva D.S. developed research protocol and participated in the discussion of results and writing the article.

Afanasyev S.A. proposed research concept and participated in the discussion of results.

Budnikova O.D. contributed to the collection of material, conduction of research, and data processing.

Vorozhtsova I.N. performed clinical data analysis and participated in the discussion of results.

Shipulin V.M. and Akhmedov Sh.D. formed the sample of patients and performed surgery and postoperative observation.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Dina S. Kondratieva, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4004-2497.

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

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology

агностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

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

Будникова Олеся Викторовна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5004-1896.

E-mail: budnikovaolesya@mail.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4706-893X.

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

Ахмедов Шамиль Джаманович, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по инновационной деятельности и стратегическому развитию, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0791-7466.

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

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9887-8214.

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

 **Кондратьева Дина Степановна**, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6066-3998.

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

Olesya V. Budnikova, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5004-1896.

E-mail: budnikovaolesya@mail.ru.

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4706-893X.

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

Shamil D. Akhmedov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Innovation and Strategic Development, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0791-7466.

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

Vladimir M. Shipulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Research Scientist, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9887-8214.

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

 **Dina S. Kondratieva**, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Received December 18, 2019

Поступила 18.12.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>
УДК 616-002.78:575.174.015.3(571.54)/5

Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края

Н.Н. Кушнарченко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведев

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Российская Федерация, Чита, ул. Горького, 39А

Аннотация

Цель: изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298G, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G) у больных подагрой и оценить их ассоциацию с риском развития заболевания.

Материал и методы. Обследованы 80 пациентов (69 мужчин и 11 женщин) с подагрой. Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизма локусов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) C677T, *MTHFR* A1298G, метионин-синтазы (*MTR*) A2756G, метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) A66G. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10,0.

Результаты. Полиморфизмы генов *MTHFR* C677T и *MTR* A2756G вовлечены в развитие подагры у индивидов русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края. Выявлены аллели и генотипы повышенного риска развития подагры: минорный аллель Т ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$; OR = 1,83; CI95% = 1,05–3,17) и генотип Т/Т ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$; OR = 5,94; CI95% = 1,3–27,00) локуса C677T гена *MTHFR*, минорный аллель G ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,01$; OR = 2,38; CI95% = 1,2–4,69) и генотип A/G гена *MTR* A2756G ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,01$; OR = 2,66; CI95% = 1,18–5,98), а также генотипы и аллели, обладающие протективным действием, – аллель С ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$; OR = 0,55; CI95% = 0,3–10,94) гена *MTHFR* C677T, а также аллель А ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,01$; OR = 0,42; CI95% = 0,21–0,83) и генотип А/А ($\chi^2 = 7,58$; $p = 0,006$; OR = 0,33; CI95% = 0,15–0,74) локуса A2756G гена *MTR*.

Заключение. В результате проведенного исследования обнаружены значительные различия в распределении частот генотипов и аллелей генов *MTHFR* C677T и *MTR* A2756G у больных подагрой по сравнению с контрольной группой. Наличие минорного аллеля Т и генотипа Т/Т гена *MTHFR* C677T, минорного аллеля G и генотипа A/G гена *MTR* A2756G ассоциировано с повышенным риском развития подагры, в то время как носительство аллеля С локуса C677T гена *MTHFR*, аллеля А и генотипа А/А гена *MTR* A2756G, вероятно, имеет протективный характер.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, генетический полиморфизм, фолатный цикл, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 74 от 06.11.2015 г.).

Для цитирования: Кушнарченко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):142–150. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.

✉ Мишко Марина Юрьевна, e-mail: mm_you@mail.ru.

Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of Trans-Baikal Territory

Natalia N. Kushnarenko, Marina Yu. Mishko, Tatyana A. Medvedeva

Chita State Medical Academy,
39A, Gorky str., Chita, 672090, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of folate cycle genes (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298G, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G) in patients with gout and to evaluate their association with the risk of the disease.

Material and Methods. 80 patients (69 men and 11 women) with gout were examined. The diagnosis of gout was made according to the classification criteria ACR/EULAR, 2015. DNA isolated from white blood cells of whole peripheral blood was the material used in the genetic analyses. All patients were genotyped to detect polymorphisms of the *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298G, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G gene loci. Statistical data processing was performed using the software package Statistica 10.0.

Results. Genetic polymorphisms of the *MTHFR* C677T and *MTR* A2756G genes are involved in the development of gout in individuals of Russian ethnicity in the population of the Trans-Baikal Territory. Minor T allele ($\chi^2 = 4.65$, $p = 0.03$, OR = 1.83, CI95% = 1.05–3.17) and the T/T genotype ($\chi^2 = 6.5$, $p = 0.01$, OR = 5.94, CI95% = 1.3–27.00) of the C677T locus of the *MTHFR* gene, minor G allele ($\chi^2 = 6.46$, $p = 0.01$, OR = 2.38, CI95% = 1.2–4.69) and the A/G genotype of the *MTR* A2756G gene ($\chi^2 = 5.78$, $p = 0.01$, OR = 2.66, CI95% = 1.18–5.98) were identified as alleles and genotypes having increased risk for developing gout. While the C allele ($\chi^2 = 4.65$, $p = 0.03$, OR = 0.55, CI95% = 0.31–0.94) of the *MTHFR* C677T gene, and allele A ($\chi^2 = 6.46$, $p = 0.01$, OR = 0.42, CI95% = 0.21–0.83) and genotype A/A ($\chi^2 = 7.58$, $p = 0.006$, OR = 0.33, CI95% = 0.15–0.74) of the A2756G locus of the *MTR* gene were determined as genotypes and alleles having a protective effect.

Conclusion. Significant differences were found in the frequency distribution of genotypes and alleles of the *MTHFR* C677T and *MTR* A2756G genes in gout patients compared with the control group. The presence of minor T allele and the T/T genotype of *MTHFR* C677T gene, the minor G allele and the A/G genotype of *MTR* A2756G gene was associated with an increased risk of gout. In contrast, the carriage of the C allele of *MTHFR* C677T gene, allele A and the genotype A/A of *MTR* A2756G gene had a potentially protective effect.

Keywords:	gout, uric acid, genetic polymorphism, folate cycle, <i>MTHFR</i> , <i>MTR</i> , <i>MTRR</i> .
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.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 74 from 06.11.2015).
For citation:	Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Medvedeva T.A. Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of Trans-Baikal Territory. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):142–150. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150 .

Введение

Интерес к проблеме подагры обусловлен высокой распространенностью и быстрой тенденцией к росту среди мужчин и женщин трудоспособного возраста. В настоящее время подагра рассматривается с позиций полиморбидной патологии, сопряженной с артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией, обуславливающими высокую сердечно-сосудистую смертность [1]. С каждым днем появляются новые факты о роли мочевой кислоты (МК) в инициации эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, воспаления – факторов миокардиального сосудистого ремоделирования и ключевых триггеров атеросклероза [2, 3].

Рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого возраста обусловлен большой распространенностью внешнесредовых факторов, ассоциированных с подагрой [4, 5], в то время как генетический аспект причинно-следственных взаимосвязей этиологии и патогенеза заболевания изучен меньше всего. В связи с этим в последние десятилетия ведется активный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития гиперурикемии (ГУ) и подагры, изучается влияние генетических факторов на регуляцию синтеза и экскреции МК [68].

В качестве генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ГУ и подагры, могут рассматриваться полиморфные локусы, кодирующие метаболизм фолатов [9, 10]. Нарушения метаболизма фолатов ассоциированы

с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инсульт), патологии системы гемостаза, осложнений беременности, остеопороза, ревматоидного артрита [11–14]. С другой стороны, участие фолатов в биосинтезе пуриновых нуклеотидов позволяет предположить возможную роль фолатного цикла в патогенезе ГУ и подагры.

Основными причинами нарушений метаболизма фолатов являются генетические дефекты основных ферментов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) [10].

MTHFR является ключевым ферментом фолатного цикла, регулирующего метаболизм реметилирования гомоцистеина. Ген *MTHFR* у человека расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.3). Описано два локуса гена *MTHFR*. Наиболее изученным является вариант, в котором цитозин (С) в позиции 677, относящийся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм *MTHFR* обозначается С677Т [11]. Вторым изученным вариантом полиморфизма гена *MTHFR* является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298 [9, 11, 15].

Рядом зарубежных исследователей доказана связь полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в развитии ГУ в группе пожилых пациентов мужского пола у представителей азиатских популяций [16, 17]. Данных о взаимосвязи полиморфизмов других генов, регулирующих метаболизм фолатов (метионин-синтазы, метионин-синтазы-редуктазы), с уровнем МК в литературе нет.

Изучая данную проблему, мы не встретили работ, характеризующих ассоциацию полиморфизма генов, регулирующих фолатный цикл, с развитием ГУ и подагры в европейских и русской популяциях.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов локусов *MTHFR* С677Т, *MTHFR* А1298G, *MTR* А2756G, *MTRR* А66G,

а также оценка их ассоциации с риском развития подагры в популяции русских Забайкальского края.

Материал и методы

В исследование включены 80 мужчин и женщин с подагрой, находившихся на лечении в ЧУЗ «Клиническая больница» «РЖД-медицина» (г. Чита). Медиана возраста пациентов составила 54,0 [45,0; 65,0] года (мужчин – 53,0 [41,5; 66,2], женщин – 55,6 [45,2; 67,0]). Работа проводилась с учетом Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 523792005). Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015 [18].

В контрольную группу вошли 46 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. По национальной принадлежности все обследуемые являются русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края. Принадлежность к популяционной группе определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям 8-го Международного симпозиума, 1980 г., Лос-Анджелес, США). В таблице 1 представлена клиническая характеристика исследуемых групп. У половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 35% – в возрасте старше 50 лет (35,2%), каждый пятый резидент испытал первый приступ заболевания в возрасте моложе 40 лет. Более половины (52,6%) пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, каждый четвертый (25,4%) – от 6 до 10 лет, 22% имели анамнез заболевания более 10 лет. Характеристика больных подагрой в зависимости от характера течения заболевания представлена в таблице 2. Среди пациентов 57,5% имели рецидивирующее, 42,5% – хроническое течение подагры. Больные с хроническим течением отличались ранним дебютом заболевания, вовлечением в процесс большего количества суставов, высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время обострения подагры, более высоким уровнем МК сыворотки крови.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of study groups

Группы исследования Study groups	Основная группа Basic group	Контрольная группа Control group	<i>p</i>
Количество, <i>n</i> Number, <i>n</i>	80	46	–
Соотношение мужчин и женщин, % Ratio M : F, %	76,25 % (69 : 11)	56,5% (25 : 21)	0,001
Возраст пациентов, лет Patient age, years	54,0 [45,0; 65,0]	52 [40,0; 62,75]	0,09
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л Serum UA level, μmol/L	609,4 [417,5; 587,0]	247,5 [200,5; 323,25]	0,004
Уровень МК мочи, мкмоль/л Urine UA level, μmol/L	3758,5 [2957,0; 4704,0]	1274 [1097,75; 1547]	0,008

Примечание: МК – мочевая кислота; *p* – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Note: UA – uric acid; *p* – the level of statistically significant differences compared with the control group.

Таблица 2. Характеристика больных подагрой

Table 2. Characteristics of gout patients

Характер течения подагры Gout course	Хроническое течение Chronic course <i>n</i> = 34 (42,5%)	Рецидивирующее течение Recurrent course <i>n</i> = 46 (57,5%)	<i>p</i>
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л Serum UA level, $\mu\text{mol/L}$	628 [553,0; 682,5]	502,0 [443,0; 581,0]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л Urine UA level, $\mu\text{mol/L}$	3721,0 [3118,0; 4468,0]	3452,0 [2860,0; 4258,5]	0,089
Возраст дебюта подагры, лет Mean age of gout onset, years	42,5 [36,5; 51,5]	55,2 [48,6; 62,5]	0,043
Количество пораженных суставов Number of joints involved	6 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,004
Количество атак в год Flare frequency, times per year	7 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Медиана длительности течения артрита, дни Duration of arthritis, days	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ, мм Pain intensity, VAS, mm	68,0 [52,5; 74,0]	54,5 [47,0; 65,0]	0,048

Примечание: МК – мочевая кислота, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, *p* – уровень статистической значимости различий по сравнению с рецидивирующей подагрой.

Note: UA – uric acid; VAS – Visual Analogue Scale; *p* – the level of statistically significant differences compared with the recurrent gout.

Всем пациентам выполнены общеклинические и молекулярно-генетические исследования. МК сыворотки крови и мочи определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (HUMAN, Германия). В случае регулярного приема пациентом аллопуринола терапия отменялась на 3–4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, малых доз аспирина, лозартана, амлодипина), они отменялись на 3–4 дня.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории НИИ молекулярной генетики Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Взятие крови из локтевой вены у обследуемых больных производилось натощак в стерильных условиях. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-Экспресс кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизмов генов фолатного цикла (4 мутации) – *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298G, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G с использованием набора «Генетика метаболизма фолатов» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Полимеразную цепную реакцию ДНК проводили на ПЦР-амплификаторе ДТ-96 (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Амплификацию ДНК осуществляли по следующему алгоритму: начальная денатурация в течение 3 мин при 95 °С, далее 40 циклов денатурации с интервалом 15 с при 95 °С, отжиг и элонгация – 40 с при 63 °С.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10,0; on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай – контроль» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценивали критерием χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (odds ratio, OR) с 95%-м доверительным интервалом (confidence interval, CI). Значение OR = 1 указывало на отсутствие ассоциации; OR > 1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком (фактор повышенного риска); OR < 1 рассматривалось как отрицательная ассоциация (фактор пониженного риска).

Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), а также 25- и 75-го квартилей (интерквартильный размах указан в скобках). Значимость различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

На первом этапе исследования было изучено распределение частот исследуемых полиморфизмов в основной и контрольной группах. Наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизмов *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298G, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G соответствовали ожидаемому закону равновесия Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), таблицы 3, 4.

Таблица 3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизмов генов, регулирующих фолатный цикл (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*) по равновесию Харди – Вайнберга, в группе больных подагрой

Table 3. Expected and observed frequency distribution of genotypes of gene polymorphisms regulating the folate cycle (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*) according to Hardy-Weinberg equilibrium in the group of patients with gout

Генотипы Genotypes	Частота генотипов Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Больные подагрой Patients			
	Наблюдаемая Observed	Ожидаемая Expected		
<i>MTHFR C677T</i>				
Генотип C/C Genotype C/C	0,375	0,338	1,86	0,17
Генотип C/T Genotype C/T	0,413	0,487		
Генотип T/T Genotype T/T	0,213	0,175		
<i>MTHFR A1298C</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,538	0,553	0,54	0,46
Генотип A/C Genotype A/C	0,413	0,381		
Генотип C/C Genotype C/C	0,050	0,066		
<i>MTR A2756G</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,488	0,517	1,66	0,2
Генотип A/G Genotype A/G	0,463	0,404		
Генотип G/G Genotype G/G	0,050	0,079		
<i>MTRR A66G</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,188	0,175	0,20	0,66
Генотип A/G Genotype A/G	0,463	0,487		
Генотип G/G Genotype G/G	0,350	0,338		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий менее 0,05 свидетельствует об отклонениях в распределении частот генотипов в выборке от закона Харди – Вайнберга; χ^2 – χ^2 -тест.

Note: p – the level of statistically significant differences less than 0.05 indicates deviations in the frequency distribution of genotypes according to Hardy-Weinberg equilibrium; χ^2 – χ^2 test.

Таблица 4. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизмов генов, регулирующих фолатный цикл (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*) по равновесию Харди – Вайнберга, в группе контроля

Table 4. Expected and observed frequency distribution of genotypes of gene polymorphisms regulating the folate cycle (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G*, *MTRR A66G*) according to Hardy-Weinberg equilibrium in the control group

Генотипы Genotypes	Частота генотипов Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Контрольная группа Control group			
	Наблюдаемая Observed	Ожидаемая Expected		
<i>MTHFR C677T</i>				
Генотип C/C Genotype C/C	0,478	0,499	0,47	0,49
Генотип C/T Genotype C/T	0,457	0,415		
Генотип T/T Genotype T/T	0,065	0,086		
<i>MTHFR A1298C</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,587	0,596	0,11	0,74
Генотип A/C Genotype A/C	0,370	0,352		
Генотип C/C Genotype C/C	0,043	0,052		
<i>MTR A2756G</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,696	0,700	0,06	0,81
Генотип A/G Genotype A/G	0,283	0,273		
Генотип G/G Genotype G/G	0,022	0,027		
<i>MTRR A66G</i>				
Генотип A/A Genotype A/A	0,196	0,171	0,49	0,48
Генотип A/G Genotype A/G	0,435	0,485		
Генотип G/G Genotype G/G	0,370	0,345		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий менее 0,05 свидетельствует об отклонениях в распределении частот генотипов в выборке от закона Харди – Вайнберга; χ^2 – χ^2 -тест.

Note: p – the level of statistically significant differences less than 0.05 indicates deviations in the frequency distribution of genotypes according to Hardy – Weinberg equilibrium; χ^2 – χ^2 test.

При исследовании полиморфизма С677Т гена *MTHFR* у больных подагрой была выявлена более высокая частота генотипа *MTHFR* 677 Т/Т – 21,2% по сравнению с группой контроля – 4,4% ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$), с увеличением риска развития заболевания в 5,94 раза (CI95% = 1,32–7,00) и минорного аллеля Т – 41,9% против 28,3% с повышением

риска подагры в 1,83 раза ($\chi^2 = 4,654$; $p = 0,03$; OR = 1,83; CI95% = 1,05–3,17). Частота аллеля дикого типа (С), напротив, преобладала в группе здоровых респондентов (71,7% против 58,1% соответственно; $\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$; OR = 0,55; CI95% = 0,31–0,94), что позволяет сделать заключение о протективной роли данного аллеля (табл. 5).

Таблица 5. Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G) у больных подагрой

Table 5. Frequencies of distribution of genotypes and alleles of folate cycle gene polymorphisms (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G) in patients with gout

Ген, генотипы, n (частота) Gene, genotypes n (frequency)	Пациенты с подагрой Patients with gout	Группа контроля Control group	χ^2, p	OR [CI]
<i>MTHFR</i> C677T				
Генотипы Genotypes				
C/C	30 (37,5%)	22 (47,8%)	$\chi^2 = 1,28$ $p = 0,26$	0,65 [0,311,36]
C/T	33 (41,3%)	22 (47,8%)	$\chi^2 = 0,51$ $p = 0,47$	0,77 [0,371,59]
T/T	17 (21,2%)	2 (4,4%)	$\chi^2 = 6,5$ $p = 0,01$	5,94 [1,327,00]
Всего Totally	80	46		
Аллели Alleles				
C	93 (58,1%)	66 (71,7%)	$\chi^2 = 4,65$ $p = 0,03$	0,55 [0,310,94]
T	67 (41,9%)	26 (28,3%)	$\chi^2 = 4,65$ $p = 0,03$	1,83 [1,053,17]
Всего Totally	160	92		
<i>MTHFR</i> A1298C				
Генотипы Genotypes				
A/A	43 (53,8%)	27 (58,7%)	$\chi^2 = 0,29$ $p = 0,59$	0,82 [0,391,70]
A/C	33 (41,2%)	17 (37%)	$\chi^2 = 0,22$ $p = 0,64$	1,19 [0,572,53]
C/C	4 (5%)	2 (4,3%)	$\chi^2 = 0,03$ $p = 0,87$	1,16 [0,206,58]
Всего Totally	80	46		
Аллели Alleles				
A	119 (74,4%)	71 (77,2%)	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$	0,86 [0,471,57]
C	41 (25,6%)	21 (22,8%)	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$	1,16 [0,642,13]
Всего Totally	160	92		
<i>MTR</i> A2756G				
Генотипы Genotypes				
A/A	39 (48,8%)	34 (73,9%)	$\chi^2 = 7,58$ $p = 0,006$	0,33 [0,150,74]
A/G	37 (46,2%)	11 (23,9%)	$\chi^2 = 5,78$ $p = 0,01$	2,66 [1,185,98]
G/G	4 (5%)	1 (2,2%)	$\chi^2 = 0,61$ $p = 0,43$	2,36 [0,2621,8]
Всего Totally	80	46		

Окончание табл. 5
 End of table 5

Ген, генотипы, <i>n</i> (частота) Gene, genotypes <i>n</i> (frequency)	Пациенты с подагрой Patients with gout	Группа контроля Control group	χ^2, p	OR [CI]
Аллели Alleles				
A	115 (71,9%)	79 (85,9%)	$\chi^2 = 6,46$ $p = 0,01$	0,42 [0,210,83]
G	45 (28,1%)	13 (14,1%)	$\chi^2 = 6,46$ $p = 0,01$	2,38 [1,24,69]
Всего Totally	160	92		
MTRR A66G				
Генотипы Genotypes				
C/C	15 (18,8%)	9 (19,6%)	$\chi^2 = 0,01$ $p = 0,91$	0,95 [0,372,38]
C/T	37 (46,2%)	20 (43,5%)	$\chi^2 = 0,09$ $p = 0,76$	1,12 [0,532,32]
T/T	28 (35%)	17 (36,9%)	$\chi^2 = 0,05$ $p = 0,83$	0,92 [0,431,95]
Всего Totally	80	46		
Аллели Alleles				
C	67 (41,9%)	38 (41,3%)	$\chi^2 = 0,007$ $p = 0,93$	1,02 [0,611,72]
T	93 (58,1%)	54 (58,7%)	$\chi^2 = 0,007$ $p = 0,93$	0,98 [0,581,64]
Всего Totally	160	92		

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-й доверительный интервал (confidence interval).

Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test; OR – the odds ratio; CI – 95% confidence interval.

Нами получено, что носительство генотипа *MTR* 2756 A/A и доминантного аллеля (A) данного гена ассоциировано с уменьшением риска развития заболевания в 3 и 2,38 раза соответственно (см. табл. 5). Наличие же минорного аллеля G гена *MTR* A2756G было ассоциировано с повышением риска подагры в 2,38 раза ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,01$; OR = 2,38; CI 95%:1,24,69). Носители гетерозиготного генотипа A/G также имели более высокий риск развития заболевания ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,01$; OR = 2,66; CI95% = 1,185,98). Не было выявлено ассоциации гомозиготного по минорному аллелю генотипа *MTR* 2756 G/G с риском развития подагры, что связано, наиболее вероятно, с малым количеством носителей данного генотипа в обеих выборках.

Было затруднительно оценить сравнительную характеристику частот распределения генотипов и аллелей генов *MTHFR* C677T и *MTR* A2756G у больных подагрой в зависимости от половой принадлежности ввиду несоответствия распределения полиморфных вариантов генов равновесию Харди – Вайнберга в совокупности женщин как в основной группе, так и в группе сравнения (отсутствие мутантных гомозигот). Частоты генотипов и аллелей генов *MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Носители «рисковых» аллелей и генотипов (аллель T и генотип T/T гена *MTHFR* C677T, аллель G и генотип A/G гена *MTR* A2756G) не имели особенностей клинической картины, однако была установлена положительная корреляционная взаимосвязь слабой силы между генотипа-

ми *MTHFR* и уровнем МК ($r = 0,165$, $p = 0,026$). Так, при сравнении больных подагрой с генотипами *MTHFR* 677 C/C, *MTHFR* 677 C/T, *MTHFR* 677 T/T с нарастанием копий T аллеля отмечалось статистически значимое увеличение уровня МК сыворотки крови – 491,5; 508,4; 548,6 мкмоль/л соответственно ($p = 0,02$).

Обсуждение

Исследование полиморфизма гена *MTHFR* C677T с риском развития ГУ и подагры было показано на выборках японской и корейской популяций. Так, M. Zuo и соавт. (2000), S. Ito и соавт. (2009), а также независимо от них Y.S. Hong и соавт. (2004), доказали, что полиморфизм гена *MTHFR* C677T является фактором риска гиперурикемии у мужчин [16, 17, 19]. M. Zuo и соавт. (2000) на выборке из 271 пациента показали, что носительство генотипа T/T гена *MTHFR* было статистически значимо ассоциировано с более высоким уровнем МК сыворотки крови ($p = 0,038$). Это позволило предположить влияние полиморфизма *MTHFR* C677T на развитие ГУ и подагры у мужчин [17]. S. Ito и соавт. (2009) также установили взаимосвязь между мутацией локуса C677T гена *MTHFR* и ГУ. В исследовании, включавшем 793 респондента (272 мужчины и 521 женщина) в возрасте старше 39 лет, была выявлена значительная ассоциация между ГУ и генотипами *MTHFR* C677T [18]. Аналогичные данные описываются в работах корейских исследователей. Так, Y.S. Hong и соавт. (2004) также показали, что генотип T/T гена *MTHFR* значительно

чаще встречался у пациентов с высокими уровнями МК ($p = 0,003$), а при нарастании копий минорного аллеля данного гена наблюдалось статистически значимое увеличение уровня МК сыворотки крови [16].

Данных о взаимосвязи полиморфизма гена *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, локуса A1298C, *MTHFR* с уровнем МК и риском развития ГУ и подагры в литературе найдено не было.

Исследований, доказывающих роль генов фолатного цикла в развитии ГУ и подагры, на выборке русской популяции не проводилось. В связи с этим нами была предпринята попытка установить связь между этими генами и уровнем ГУ.

На основании полученных результатов было установлено, что у больных подагрой с более высокой частотой встречались минорный аллель Т гена *MTHFR* C677T и генотип *MTHFR* 677T/Т, ассоциированные с увеличением риска заболевания в 1,83 и 5,94 раза соответственно. Также была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *MTHFR* и уровнем МК сыворотки крови ($r = 0,165$, $p = 0,026$). Частота мажорного аллеля гена *MTHFR* C677T преобладала в группе здоровых респондентов, что свидетельствует о вероятной протективной роли данного аллеля. Носительство минорно-

го аллеля G гена *MTR* A2756G и гетерозиготного генотипа A/G также предположительно ассоциировано с повышенным риском развития подагры. Наличие же в генотипе доминантного аллеля А и генотипа А/А гена *MTR* A2756G обуславливает протективное действие, снижая вероятность развития подагры в 2,38 и 3 раза соответственно.

Заключение

В проведенном исследовании показана роль полиморфизма генов фолатного цикла в развитии подагры у индивидов русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края. Носительство аллеля Т и генотипа Т/Т гена *MTHFR* C677T, аллеля G и генотипа А/G гена *MTR* A2756G повышало риск развития подагры. Аллель С локуса C677T гена *MTHFR*, а также аллель А и генотип А/А гена *MTR* A2756G предположительно оказывали протективное действие. Точный механизм взаимосвязей между мутациями генов, регулирующих фолатный цикл, и метаболизмом МК и в настоящее время остается до конца неясным. Для подтверждения выявленных закономерностей и тенденций требуется продолжение исследований в этом направлении в других популяционных группах.

Литература

1. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Петрова М.М., Артюхов И.П., Шальнова С.А. Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона Восточной Сибири. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):86–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-86-91.
2. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.
3. Wei C.Y., Sun C.C., Wei J.C., Tai H.C., Sun C.A., Chung C.F. et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. *BioMed. Research International*. 2015;(7):369179. DOI: 10.1155/2015/369179.
4. Vedder D., Walrabenstein W., Heslinga M., de Vries R., Nurmohamed M., van Schaardenburg D. et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):2955. DOI: 10.3390/nu11122955.
5. Li R., Yu K., Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2018;27(6):1344–1356. DOI: 10.6133/apjcn.201811_27(6).0022.
6. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17:98. DOI: 10.1186/s13075-015-0609-2.
7. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Medicine*. 2017;15(1):108. DOI: 10.1186/s12916-017-0878-5.
8. Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведева Т.А., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена *ABCG2* у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):77–86. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86.
9. Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenital Anomalies*. 2017;57(5):142–149. DOI: 10.1111/cga.12232.
10. Li W.X., Cheng F., Zhang A.J., Dai S.X., Li G.H., Lv W.W. et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* elevate

- the hyperhomocysteinemia risk. *Clin. Lab.* 2017;63(3):523–533. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917.
11. Liew S.C., Gupta E.D. Methylene tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur. J. Med. Genet.* 2015;58(1):1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
12. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014;533(1):11–20. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
13. Yuan Y., Shao W., Li Y. Associations between C677T and A1298C polymorphisms of *MTHFR* and susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2017;37(4):557–569. DOI: 10.1007/s00296-017-3650-4.
14. Zhao M., Wang X., He M., Qin X., Tang G., Huo Y. et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention. *Stroke*. 2017;48(5):1183–1190. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015324.
15. Levin B.L., Varga E. *MTHFR*: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J. Genet. Couns.* 2016;25(5):901–911. DOI: 10.1007/s10897-016-9956-7.
16. Hong Y.S., Lee M.J., Kim K.H., Lee S.H., Lee Y.H., Kim B.G. et al. The C677T mutation in methylene tetrahydrofolate reductase gene: correlation with uric acid and cardiovascular risk factors in elderly Korean men. *J. Korean Med. Sci.* 2004;19(2):209–213. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.209.
17. Zuo M., Nishio H., Lee M.J., Maejima K., Mimura S., Sumino K. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men. *J. Hum. Genet.* 2000;45:257–262. DOI: 10.1007/s100380070037.
18. Van der Heijde D., Aletaha D., Carmona L., Edwards C.J., Kvien T.K., Kouloumas M. et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(1):8–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206350.
19. Ito S., Goto Y., Suzuki K., Kawai S., Naito M., Ito Y. et al. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects. *Nutr. Res.* 2009;29(10):710–715. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.10.006.

References

1. Grinshtein Y.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Petrova M.M., Artyukhov I.P., Shalnova S.A. Relation of hyperuricaemia, renal function and ar-

- terial hypertension in a large region of the eastern Siberia inhabitants. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):86–91 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-86-91.
2. Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia:

- prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):120–128 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.
- Wei C.Y., Sun C.C., Wei J.C., Tai H.C., Sun C.A., Chung C.F. et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. *BioMed. Research International*. 2015;(7):369179. DOI: 10.1155/2015/369179.
 - Vedder D., Walrabenstein W., Heslinga M., de Vries R., Nurmohamed M., van Schaardenburg D. et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):2955. DOI: 10.3390/nu11122955.
 - Li R., Yu K., Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2018;27(6):1344–1356. DOI: 10.6133/apjcn.201811_27(6).0022.
 - Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res. Ther*. 2015;17:98. DOI: 10.1186/s13075-015-0609-2.
 - Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Medicine*. 2017;15(1):108. DOI: 10.1186/s12916-017-0878-5.
 - Kushnarenko N.N., Mishko M.Y., Medvedeva T.A., Vitkovsky Y.A. ABCG2 gene polymorphism in patients with gout in Zabaikalsky Krai. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2):77–86 (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86).
 - Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Con genital Anomalies*. 2017;57(5):142–149. DOI: 10.1111/cga.12232.
 - Li W.X., Cheng F., Zhang A.J., Dai S.X., Li G.H., Lv W.W. et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk. *Clin. Lab*. 2017;63(3):523–533. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917.
 - Liew S.C., Gupta E.D. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur. J. Med. Genet*. 2015;58(1):1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
 - Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 2014;533(1):11–20. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.063.
 - Yuan Y., Shao W., Li Y. Associations between C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int*. 2017;37(4):557–569. DOI: 10.1007/s00296-017-3650-4.
 - Zhao M., Wang X., He M., Qin X., Tang G., Huo Y. et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention. *Stroke*. 2017;48(5):1183–1190. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015324.
 - Levin B.L., Varga E. MTHFR: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J. Genet. Couns*. 2016;25(5):901–911. DOI: 10.1007/s10897-016-9956-7.
 - Hong Y.S., Lee M.J., Kim K.H., Lee S.H., Lee Y.H., Kim B.G. et al. The C677 mutation in methylene tetrahydrofolate reductase gene: correlation with uric acid and cardiovascular risk factors in elderly Korean men. *J. Korean. Med. Sci*. 2004;19(2):209–213. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.209.
 - Zuo M., Nishio H., Lee M.J., Maejima K., Mimura S., Sumino K. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men. *J. Hum. Genet*. 2000;45:257–262. DOI: 10.1007/s100380070037.
 - Van der Heijde D., Aletaha D., Carmona L., Edwards C.J., Kvien T.K., Kouloumas M. et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann. Rheum. Dis*. 2015;74(1):8–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206350.
 - Itou S., Goto Y., Suzuki K., Kawai S., Naito M., Ito Y. et al. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects. *Nutr. Res*. 2009;29(10):710–715. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.10.006.

Информация о вкладе авторов

Кушнарeнко Н.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мишко М.Ю. – разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

Медведева Т.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Кушнарeнко Наталья Николаевна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0350-0698.
E-mail: natalia.kushnarenko1@gmail.com.

Мишко Марина Юрьевна, ассистент, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3243-2951.
E-mail: mm_you@mail.ru.

Медведева Татьяна Александровна, ассистент, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-8410-5827.
E-mail: saidi-tma@mail.ru.

Мишко Марина Юрьевна, e-mail: mm_you@mail.ru.

Information on author contributions

Kushnarenko N.N. – manuscript concept and design, critical revision of the manuscript draft, and final approval of the version to be published.

Mishko M.Yu. – manuscript concept and design, acquisition, analysis and interpretation of the data.

Medvedeva T.A. – acquisition, analysis, and interpretation of the data.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Natalya N. Kushnarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0002-0350-0698.

E-mail: natalia.kushnarenko1@gmail.com.

Marina Yu. Mishko, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0003-3243-2951.

E-mail: mm_you@mail.ru.

Tatyana A. Medvedeva, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0001-8410-5827.

E-mail: saidi-tma@mail.ru.

Marina Yu. Mishko, e-mail: mm_you@mail.ru.

Received December 10, 2019

Поступила 10.12.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-151-158>
УДК 616.127-005.4-085.225-092.9:599.323.4

Защита миокарда диборнолом в условиях множественной ишемии/реперфузии у крыс

Г.А. Чернышева¹, В.И. Смольякова¹, Т.М. Плотникова², А.В. Кучин³,
И.Ю. Чукичева³, М.Б. Плотников¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

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

³ Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Российская Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

Аннотация

Цель: исследование противоишемической и антиаритмической активности диборнола в условиях многократной ишемии/реперфузии миокарда у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Вистар с моделью ишемии/реперфузии миокарда с 5-кратной 3-минутной окклюзией левой коронарной артерии и последующими 15-минутными эпизодами реперфузии. Крысам опытной группы в течение четырех дней однократно внутривенно вводили диборнол в дозе 10 мг/кг, контрольным животным – 1%-ю крахмальную слизь эквивалентно. Оценивали на ЭКГ величину подъема сегмента ST на 1-, 2- и 3-й мин каждого эпизода ишемии и на 5-, 10- и 15-й мин реперфузии, а также развивающиеся при этом желудочковые аритмии.

Результаты. В контрольной группе в течение всех пяти эпизодов ишемии наблюдали подъем сегмента ST, который уменьшался в течение последующего реперфузионного периода, однако полной нормализации не происходило. У животных контрольной группы зарегистрированы ишемические и реперфузионные желудочковые аритмии, смертность составила 67%. В группе животных, получавших диборнол в дозе 10 мг/кг, во время эпизодов ишемии наблюдался лишь небольшой подъем сегмента ST с быстрым восстановлением в период реперфузии. Подъем сегмента ST был статистически значимо ниже контрольных значений во время всех периодов ишемии. В реперфузионных периодах различия с контрольной группой были статистически значимыми на протяжении первого–четвертого периодов и на 15-й мин пятого периода. В периоды реперфузий под влиянием диборнола происходило статистически значимое уменьшение количества животных с фибрилляциями и соответствующее увеличение числа животных с единичными экстрасистолами. Смертность в опытной группе составила 11%, что было статистически значимо ниже показателя контрольной группы.

Заключение. Курсовое профилактическое введение диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда оказывает отчетливые противоишемический и антиаритмический эффекты и повышает выживаемость животных.

Ключевые слова:	диборнол, крысы Вистар, ишемия/реперфузия миокарда, противоишемическая активность, антиаритмическая активность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено в рамках НИР Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ «Создание новых препаратов для профилактики и лечения нарушений кровообращения, обладающих мультимодальной активностью».
Соответствие принципам этики:	все исследования были проведены в соответствии с решением комитета по этике Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол № 22032012 от 14.02.2012 г.)

✉ Чернышева Галина Анатольевна, e-mail: bona2711@mail.ru.

Для цитирования:

Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):151–158. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-151-158>.

Anti-ischemic and antiarrhythmic activity of dibornol in conditions of multiple transitory myocardial ischemia in rats

Galina A. Chernysheva¹, Vera I. Smolyakova¹, Tatiana M. Plotnikova², Alexander V. Kutchin³, Irina Yu. Chukicheva³, Mark B. Plotnikov¹

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 3, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

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

³Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 48, Pervomaiskaya str., Komi Republic, Syktyvkar, 167000, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate anti-ischemic and antiarrhythmic activity of Dibornol in conditions of multiple transitory ischemia of myocardium from *in vivo* experiments with rats.

Material and Methods. The experiment was performed on male Wistar rats with a model of myocardial ischemia caused by 5-time 3-minute occlusions of the left coronary artery, followed by 15-minute reperfusion periods. Rats of the experimental group received Dibornol 10 mg/kg intragastrically once for 4 days; control animals received an equivalent volume of 1% starch mucus. On the ECG, the magnitudes of the ST segment elevation were determined for minutes 1, 2, and 3 of each episode of ischemia and for minutes 5, 10, and 15 of reperfusion; the nature and duration of ventricular arrhythmias were determined as well.

Results. In the control group, the ST segment was elevated during all five episodes of ischemia. During reperfusion periods, a decrease in the elevation of the ST segment was detected, but no normalization occurred. Ischemic and reperfusion-related ventricular arrhythmias were observed in the rats of the control group. Mortality in the control group reached 67% (6 animals out of 9). In the experimental group, in animals receiving Dibornol at a dose of 10 mg/kg, the occlusion of the left coronary artery was associated only with a slight elevation of the ST segment and its rapid recovery during reperfusion. Magnitudes of the ST segment elevation were significantly lower than the corresponding control values during all the episodes of ischemia. During reperfusion periods, the differences with the control group were more significant during the first to fourth periods and at minute 15 of the fifth reperfusion period. The death rate in the experimental group (1 animal out of 9) was significantly lower relative to the corresponding value in the control group.

Conclusion. The course preventive use of Dibornol in multiple myocardial ischemia/reperfusion had significant anti-ischemic and antiarrhythmic effects during reperfusion periods and significantly increased the survival rate in animal models.

Keywords:

dibornol, Wistar rats, myocardial ischemia/reperfusion, anti-ischemic activity, antiarrhythmic activity.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

the study was carried out in the framework of research in Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences «Creation of new drugs with multimodal activity for the prevention and treatment of circulatory disorders».

Adherence to ethical standards:

all studies were conducted in accordance with the decision of the ethics committee Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (protocol No. 22032012 from 14.02.2012).

For citation:

Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Plotnikova T.M., Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Plotnikov M.B. Anti-ischemic and antiarrhythmic activity of dibornol in conditions of multiple transitory myocardial ischemia in rats. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):142–150. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], ишемическая болезнь сердца является основной причиной смертей в мире, составляя 12,2% от общей смертности. После реперфузии страдает сократительная функция миокарда, развиваются микроциркуляторные нарушения, аритмии и необратимые повреждения миокардиоцитов [2]. Использование ряда лекарственных препаратов позволяет уменьшить размер зоны некроза, улучшить насосную функцию сердца и снизить частоту развития аритмий [3].

Диборнол (2,6-диизоборнил-4-метилфенол) – антиоксидант из группы терпенофенолов, содержащий объемные заместители в орто-положении относительно фенольной гидроксильной группы [4]. Высокая противоишемическая активность диборнола, обусловленная его антиоксидантными, гемореологическими, антитромботическими и эндотелийпротекторными свойствами, была продемонстрирована в условиях модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс. Применение диборнола снижало гибель животных и ускоряло восстановление неврологического статуса у выживших животных [5].

Оценка эффективности новых лекарственных средств для лечения ишемических/реперфузионных повреждений необходима в условиях разнообразных моделей ишемии. Модель многократной ишемии миокарда входит в перечень моделей, рекомендуемых при доклиническом исследовании лекарственных средств с противоишемическим (антиангинальным) действием [6] и позволяет оценить способность исследуемых соединений замедлять и уменьшать развитие ишемических изменений в миокарде, а также воздействовать на восстановление функции миокарда во время реперфузионного периода.

Цель данной работы: исследование противоишемической и антиаритмической активности диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда у крыс.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 18 крысах-самцах Вистар массой 270–300 г. Животные содержались в виварии при свободном доступе к воде и пище. Исследования проводились в соответствии с принципами гуманности (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, Страсбург, 1986). Животные были разделены на две группы: крысы опытной группы ($n = 9$) получали диборнол в дозе 10 мг/кг внутривенно в виде взвеси в 1%-й крахмальной слизи один раз в сутки в течение четырех дней, последнее введение – за 1 ч до начала эксперимента. Контрольным животным ($n = 9$) вводили эквивалентные количества 1%-й крахмальной слизи в том же режиме.

Моделирование многократной ишемии/реперфузии миокарда проводили в соответствии с методическими рекомендациями [6]. Эксперименты проведены на наркотизированных животных (уретан 1 г/кг, внутривенно). После оротрахеальной интубации животного

подключали аппарат искусственной вентиляции легких Rodent Ventilator 7025 (Италия), проводили торако- и перикардотомию и лигировали левую коронарную артерию на уровне нижнего края *auricula sinistra*. Концы лигатуры пропускали через полиэтиленовую трубку длиной 10 мм и диаметром 2 мм, при послойном ушивании раны грудной клетки фиксировали ее наружный конец в шве, оставляя концы лигатуры снаружи. При проведении управляемой окклюзии коронарной артерии натягивали концы лигатуры и фиксировали их зажимом, при проведении реперфузии прекращали натяжение лигатуры. Моделировали пять трехминутных эпизодов окклюзии левой коронарной артерии с 15-минутными интервалами реперфузии.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-8/Л» проводили во II стандартном отведении. Проводили запись исходной кардиограммы и мониторинг ЭКГ в течение всего эксперимента с определением величины подъема сегмента ST на 1-, 2- и 3-й мин каждого эпизода ишемии и на 5-, 10- и 15-й мин реперфузии. Учитывали качественный характер развивающихся аритмий и их количество: единичных (шесть и менее одиночных) и множественных (более шести одиночных и менее пяти последовательных) желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии (более пяти последовательных циклов эктопической активности, со спонтанной реверсией) и желудочковых фибрилляций.

Статистическую обработку данных проводили на основе пакета программного обеспечения STATISTICA 6.0. Результаты представляли как медиану и интерквартильный размах. При оценке статистической значимости межгрупповых различий применяли критерий Манна – Уитни, смертности и частоты возникновения нарушений сердечного ритма – точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

В контрольной группе смертность в течение всего эксперимента составила шесть животных из девяти взятых в эксперимент (67%): погибло по две крысы после первого, третьего и четвертого эпизодов ишемии/реперфузии. Гибель животных происходила вследствие развития некупирующейся желудочковой фибрилляции и нарушения системного кровообращения. В опытной группе погибло одно животное из девяти взятых в эксперимент после третьего эпизода ишемии/реперфузии. Показатель смертности в опытной группе (11%) был статистически значимо ниже показателя контрольной группы на 83% ($p = 0,025$).

На ЭКГ контрольной группы крыс исходная величина сегмента ST во II стандартном отведении составила 0,15 (0,10; 0,15) мВ. Прекращение кровотока по лигированной коронарной артерии вызывало статистически значимый подъем сегмента ST на 33–133% на протяжении всех пяти эпизодов ишемии миокарда ($p = 0,0001–0,003$).

При проведении реперфузии уровень сегмента ST снижался, однако по сравнению с исходной величиной параметра он оставался на повышенном уровне на 67%

($p = 0,002$) к концу второй реперфузии, на 87% ($p = 0,001$) – к концу третьей и на 33–67% ($p = 0,001–0,006$) – к концу четвертой–пятой реперфузии (табл. 1).

Таблица 1. Влияние курсового профилактического введения диборнола в дозе 10 мг/кг на величину подъема сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ (мВ) при моделировании многократной транзиторной ишемии/реперфузии миокарда у крыс

Table 1. The effect of the course-based prophylactic administration of Dibornol at a dose of 10 mg/kg on the ST segment elevation in the standard ECG lead II (mV) in the model of multiple transient myocardial ischemia in rats

Номер эпизода ишемии/ реперфузии Ischemia/ reperfusion episode number	Контроль Control			Диборнол Dibornol		
	Ишемия Ischemia					
	1-я мин 1 min	2-я мин 2 min	3-я мин 3 min	1-я мин 1 min	2-я мин 2 min	3-я мин 3 min
Первый First	0,20 (0,18; 0,33) $n = 9$	0,25 (0,23; 0,30) $n = 9$	0,30 (0,25; 0,35) $n = 9$	0,10* (0,04; 0,24) $p = 0,039$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,30) $p = 0,030$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,25) $p = 0,003$ $n = 9$
Второй Second	0,25 (0,15; 0,45) $n = 7$	0,35 (0,10; 0,45) $n = 7$	0,35 (0,05; 0,45) $n = 7$	0,10* (0,04; 0,15) $p = 0,006$ $n = 9$	0,08* (0,02; 0,17) $p = 0,001$ $n = 9$	0,07* (0,05; 0,17) $p = 0,005$ $n = 9$
Третий Third	0,25 (0,22; 0,40) $n = 7$	0,30 (0,25; 0,40) $n = 7$	0,30 (0,23; 0,40) $n = 7$	0,13* (0; 0,20) $p = 0,001$ $n = 9$	0,09* (0; 0,16) $p = 0,001$ $n = 9$	0,10* (0,03; 0,18) $p = 0,001$ $n = 9$
Четвертый Fourth	0,30 (0,23; 0,35) $n = 5$	0,27 (0,23; 0,36) $n = 5$	0,27 (0,23; 0,36) $n = 5$	0,11* (0,05; 0,20) $p = 0,006$ $n = 8$	0,12* (0,04; 0,20) $p = 0,004$ $n = 8$	0,08* (0,03; 0,19) $p = 0,002$ $n = 8$
Пятый Fifth	0,30 (0,25; 0,45) $n = 3$	0,30 (0,25; 0,40) $n = 3$	0,35 (0,25; 0,35) $n = 3$	0,10* (0,04; 0,24) $p = 0,025$ $n = 8$	0,12* (0,04; 0,25) $p = 0,029$ $n = 8$	0,10* (0,05; 0,21) $p = 0,017$ $n = 8$
	Реперфузия Reperfusion					
	5-я мин 5 min	10-я мин 10 min	15-я мин 15 min	5-я мин 5 min	10-я мин 10 min	15-я мин 15 min
Первый First	0,22 (0; 0,35) $n = 8$	0,20 (-0,13; 0,33) $n = 8$	0,13 (0; 0,40) $n = 8$	0,10* (0,01; 0,15) $p = 0,003$ $n = 9$	0,08* (0; 0,14) $p = 0,001$ $n = 9$	0,05* (0,04; 0,16) $p = 0,002$ $n = 9$
Второй Second	0,30 (0,21; 0,35) $n = 7$	0,25 (0,20; 0,30) $n = 7$	0,25 (0,15; 0,30) $n = 7$	0,13* (0; 0,20) $p = 0,002$ $n = 9$	0,10* (0,01; 0,20) $p = 0,004$ $n = 9$	0,03* (-0,03; 0,20) $p = 0,003$ $n = 9$
Третий Third	0,30 (0,21; 0,30) $n = 7$	0,30 (0,23; 0,30) $n = 7$	0,28 (0,23; 0,35) $n = 7$	0,03* (0,02; 0,17) $p = 0,001$ $n = 9$	0,10* (0,05; 0,16) $p = 0,001$ $n = 8$	0,09* (0,04; 0,15) $p = 0,001$ $n = 8$
Четвертый Fourth	0,25 (0,21; 0,30) $n = 5$	0,23 (0,20; 0,28) $n = 5$	0,25 (0,18; 0,30) $n = 5$	0,12* (0,04; 0,17) $p = 0,013$ $n = 8$	0,12* (0,05; 0,20) $p = 0,030$ $n = 8$	0,13* (0,04; 0,20) $p = 0,044$ $n = 8$
Пятый Fifth	0,20 (0,10; 0,26) $n = 3$	0,15 (-0,35; 0,26) $n = 3$	0,20 (-0,40; 0,27) $n = 3$	0,10 (0,02; 0,17) $n = 8$	0,10 (-0,02; 0,17) $n = 8$	0,11* (-0,11; 0,18) $p = 0,042$ $n = 8$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * – the differences are statistically significant compared with the control group.

В опытной группе крыс с профилактическим введением диборнола исходное значение амплитуды сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ не отличалось от значений контрольной группы и составило 0,09 (0,08; 0,13) мВ. Прекращение кровотока в течение 3 мин по лигированной коронарной артерии у этих животных вызывало лишь небольшой подъем сегмента ST (на 11–44%), не носящий статистически значимого характера по отношению к исходному значению. Подъем сегмента ST был статистически значимо ниже контрольных значений во время всех периодов ишемии. После восстановления кровотока по коронарной артерии в реперфузионный период происходило быстрое восстановление уровня сегмента ST до исходных значений. Различия с контроль-

ной группой были статистически значимыми на протяжении первого–четвертого периодов реперфузии и на 15-й мин пятого эпизода (см. табл. 1).

У крыс контрольной группы в течение всех ишемических периодов нарушения ритма желудочков возникли у восьми животных, у двух крыс аритмии не развились. Только единичные желудочковые экстрасистолы были отмечены у двух крыс, множественные желудочковые экстрасистолы без развития тахикардии и фибрилляций зафиксированы у трех крыс. У остальных животных развитие множественных желудочковых экстрасистол сопровождалось появлением либо эпизодов желудочковой тахикардии (одно животное), либо эпизодов желудочковой фибрилляции (одно животное), таблица 2.

Таблица 2. Структура желудочковых аритмий (в % от общего числа животных в группе) у крыс при моделировании многократной транзиторной ишемии миокарда

Table 2. The structure of ventricular arrhythmias (% of the total number of animals in the group) in rats in the model of multiple transient myocardial ischemia

Группа животных Group of animals	БЖА WVA	ЕЖЭ SVE	МЖЭ MVE	ЖТ VT	ЖФ VF
	Эпизоды ишемии Ischemia episodes				
Контроль, n = 9 Control, n = 9	22	22	33	11	11
Диборнол, n = 9 Dibornol, n = 9	22	44	11	11	11
Периоды реперфузии Reperfusion periods					
Контроль, n = 9 Control, n = 9	11	0	11	0	77
Диборнол, n = 9 Dibornol, n = 9	22	44* p = 0,041	11	11	11* p = 0,008

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой. БЖА – без желудочковых аритмий, ЕЖЭ – единичные желудочковые экстрасистолы, МЖЭ – множественные желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковые тахикардии, ЖФ – желудочковые фибрилляции.

Note: * – the differences are statistically significant compared with the control group. WVA – without ventricular arrhythmias, SVE – single ventricular extrasystoles, MVE – multiple ventricular extrasystoles, VT – ventricular tachycardias, VF – ventricular fibrillations.

У крыс опытной группы в периоды ишемии нарушения ритма желудочков отмечены у семи животных, у двух аритмии не развились. Только единичные желудочковые экстрасистолы отмечены у четырех из девяти крыс, взятых в эксперимент. Множественные желудочковые экстрасистолы без тахиаритмий развились у одной крысы, в сочетании с эпизодами желудочковой тахикардии – у одной крысы, в сочетании с эпизодами фибрилляции – у одной крысы (см. табл. 2). Статистически значимых различий между контрольной и опытной группами в частоте возникновения ишемических нарушений ритма не обнаружено.

В контрольной группе во время всех реперфузионных периодов желудочковые аритмии наблюдались у восьми животных, у одного животного аритмии не развились. Множественные желудочковые экстрасистолы при реперфузии отмечены у одной крысы. У остальных семи животных реперфузии сопровождалось одновременным развитием множественных желудочковых

экстрасистол (более 100 экстрасистол на животное), множественных эпизодов желудочковой тахикардии и фибрилляции (в среднем 13 эпизодов тахикардии и 6 эпизодов фибрилляций на животное).

В опытной группе крыс в реперфузионных периодах аритмии развились у семи из девяти взятых в опыт животных. Только единичные желудочковые экстрасистолы отмечены у четырех крыс, множественные желудочковые экстрасистолы без тахикардии и фибрилляций – у одного животного. Желудочковая тахикардия (два эпизода) в сочетании с множественными (175) желудочковыми экстрасистолами была зарегистрирована у одной крысы. Желудочковые фибрилляции на фоне множественных экстрасистол отмечены у одного животного из группы: некупирующиеся фибрилляции привели к его гибели (см. табл. 2).

При сравнении развивающихся в реперфузионный период аритмий в контрольной и опытной группах был обнаружен отчетливый антиаритмический эффект

диборнола. Под влиянием профилактического курсового применения диборнола происходило статистически значимое уменьшение количества животных с фибрилляциями ($p = 0,008$) и статистически значимое увеличение количества животных с нетяжелыми нарушениями ритма сердца (единичными экстрасистолами), $p = 0,041$.

Обсуждение

При ишемии/реперфузии сердца источником и одновременно объектом повреждающего действия активных форм кислорода являются митохондрии. При развитии ишемии и дефицита кислорода происходит восстановление переносчиков электронов в дыхательной цепи митохондрий, которые при реперфузии и реоксигенации становятся донорами электронов и превращают молекулярный кислород в результате ступенчатого одноэлектронного восстановления в активные формы кислорода с последующими цепными реакциями свободнорадикального перекисного окисления [7]. При ишемии/реперфузии вследствие избытка свободных радикалов кислорода [8, 9] наблюдается повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца, что провоцирует возникновение феномена no-reflow [10, 11]. В свою очередь, уменьшение коронарного кровотока в период реперфузии вызывает появление аритмий и развитие постишемической сократительной дисфункции [12–14]. Реперфузионные нарушения сердечного ритма возникают в момент реоксигенации и обусловлены кальциевым и кислородным парадоксами, а также связаны с повышением тонуса симпатoadренальной системы, что способствует усилению эктопической активности и триггерного механизма возникновения желудочковых аритмий, а также провоцирует появление петли re-entry и, соответственно, желудочковой тахикардии и фибрилляции [15, 16].

Механизм противоишемического и антиаритмического эффектов диборнола может быть связан с его способностью оказывать прямой антиоксидантный эффект, особенно при развитии реперфузионного повреждения миокарда. Диборнол обладает прямым антирадикальным эффектом и способен нейтрализовать свободные радикалы путем донации протона, прерывая цепную реакцию липидной пероксидации [4, 5]. Известно, что ис-

пользование скавенджеров свободных радикалов приводит к быстрому восстановлению потенциала действия, что улучшает сократительную способность миокарда и уменьшает частоту развития аритмий [8, 17, 18]. Как высоколипофильное соединение диборнол способен включаться в мембраны клеток. Проявлению противоишемического и антиаритмического эффектов диборнола способствует выявленное при исследовании фармакокинетики препарата свойство накапливаться преимущественно в тканях сердца и мозга, защищая эти органы от ишемического и реперфузионного повреждений [19].

Другим аспектом противоишемического действия диборнола является его гемореологическая активность, в частности снижение агрегации эритроцитов и улучшение их деформируемости, а также антитромбоцитарные и антитромботические эффекты [5]. Эти эффекты диборнола способны предупреждать развитие нарушений микроциркуляции в зоне ишемии/реперфузии, а также реологическую окклюзию микрососудов и вероятность развития феномена no-reflow в период реперфузии.

Противоишемический и антиаритмические эффекты диборнола уменьшают вероятность развития тахикардий при реперфузионном синдроме миокарда и уменьшают гибель животных от некупируемой фибрилляции в условиях модели многократной транзиторной ишемии миокарда.

Заключение

Курсовое профилактическое применение диборнола при многократной ишемии/реперфузии миокарда оказывает отчетливый противоишемический эффект, предупреждая подъем сегмента ST на ЭКГ и способствуя быстрому восстановлению ЭКГ при реперфузии. Выявлен отчетливый антиаритмический эффект диборнола, проявляющийся после восстановления кровотока в реперфузионных периодах: статистически значимо уменьшается количество животных с опасными для жизни формами аритмии (желудочковыми фибрилляциями), увеличивается число животных с нетяжелыми нарушениями ритма сердца (единичными экстрасистолами). В периоды ишемии противоаритмический эффект диборнола не проявляется.

Литература

1. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317, январь 2015 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.
2. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Левзнер И.Б., Зорова Л.Д. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;3:59–67.
3. Шляхто Е.В., Никифоров Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007;1–2:75–101.
4. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Природные и синтетические терпенофенолы. *Российский химический журнал*. 2004;48(3):21–37.
5. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. и др. Нейропротекторные эффекты и механизмы действия диборнола при ишемии головного мозга. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2009;11:12–17.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А.Н. Миронова. Часть I. М.: Гриф и К; 2012:944.
7. Wit A.L., Janse M.J. Reperfusion arrhythmias and sudden cardiac death: century of progress toward an understanding of the mechanisms. *Circulation Research*. 2001;89(9):741–743. DOI: 10.1161/hh2101.099661.
8. Aiello E., Jabr R., Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circulation Research*. 1995;77(1):153–162. DOI: 10.1161/01.RES.77.1.153.
9. Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1133–1138. DOI: 10.1097/0000542-200106000-00030.
10. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilatation after reversible ischemia. Evidence for microvascular “stunning”. *Circulation Research*. 1990;67(2):332–343. DOI: 10.1161/01.RES.67.2.332.

11. Carden D.L., Grange D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathology*. 2000;19(3):255–266. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.
12. Ambrosio G., Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – overview. *Am. J. Med.* 1991;91(3C):86–88. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90289-A.
13. Ito H., Maruyama A., Iwakura K., Takiuchi S., Masuyama T., Hori M. et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223–228. DOI: 10.1161/01.CIR.93.2.223.
14. Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M., Blessé S.A., Shin A.M., Curtis M.J. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circulation Research*. 1996;78:65–72. DOI: 10.1161/01.RES.78.1.65.
15. Бобров В.А., Симорот В.Н. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции. *Терапевтический архив*. 1993;65(9):56–62.
16. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2013;1:15–22.
17. Kumar D., Jugdutt B. Apoptosis and oxidants in the heart. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;142(5):288–297. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00148-3.
18. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991;5(2):249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
19. Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. и др. Распределение 4-метил-2,6-диизоборнилфенола в тканях и органах крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(9):28–31. DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-28-31.

References

1. WHO. Cardiovascular disease. Newsletter No. 317, January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (In Russ.).
2. Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2014;3:59–67 (In Russ.).
3. Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Limitation of ischemic and reperfusion myocardial damage by pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Creative Cardiology*. 2007;1–2:75–101 (In Russ.).
4. Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V. Natural and synthetic terpenophenols. *Russian Journal of General Chemistry*. 2004;48(3):21–37 (In Russ.).
5. Plotnikov M.B., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Ivanov I.S., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu. et al. Neuroprotective effects and mechanisms of action of dibornol in cerebral ischemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;11:12–17 (In Russ.).
6. Guidelines for pre-clinical trials of drugs; edit. A.N. Mironov. Part 1. Moscow: Grif and K; 2012:944 (In Russ.).
7. Wit A.L., Janse M.J. Reperfusion arrhythmias and sudden cardiac death: century of progress toward an understanding of the mechanisms. *Circulation Research*. 2001;89(9):741–743. DOI: 10.1161/hh2101.099661.
8. Aiello E., Jabr R., Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circulation Research*. 1995;77(1):153–162. DOI: 10.1161/01.RES.77.1.153.
9. Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2001;94(6):1133–1138. DOI: 10.1097/0000542-200106000-00030.
10. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. Prolonged impairment of coronary vasodilatation after reversible ischemia. Evidence for microvascular “stunning”. *Circulation Research*. 1990;67(2):332–343. DOI: 10.1161/01.RES.67.2.332.
11. Carden D.L., Grange D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathology*. 2000;19(3):255–266. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6.
12. Ambrosio G., Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – overview. *Am. J. Med.* 1991;91(3C):86–88. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90289-A.
13. Ito H., Maruyama A., Iwakura K., Takiuchi S., Masuyama T., Hori M. et al. Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(2):223–228. DOI: 10.1161/01.CIR.93.2.223.
14. Pabla R., Buda A.J., Flynn D.M., Blessé S.A., Shin A.M., Curtis M.J. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circulation Research*. 1996;78:65–72. DOI: 10.1161/01.RES.78.1.65.
15. Bobrov V.A., Simorot V.N. Reperfusion arrhythmias: mechanisms of development, ways of correction. *Therapeutic Archive*. 1993;65(9):56–62 (In Russ.).
16. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Eshchenko Y.V., Kravchenko I.N. Reperfusion injury of the myocardium. *Kardiohirurgiya ta Intervenciynna Kardiologiya*. 2013;1:15–22 (In Ukr.).
17. Kumar D., Jugdutt B. Apoptosis and oxidants in the heart. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;142(5):288–297. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00148-3.
18. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991;5(2):249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
19. Smol'yakova V.I., Chernysheva G.A., Yanovskaya E.A., Gurto R.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu. et al. Distribution of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in rat tissues and organs. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(9):28–31 (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2014-77-9-28-31.

Информация о вкладе авторов

Чернышева Г.А. – выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных.

Смольякова В.И. – выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных.

Плотникова Т.М. – разработка концепции и дизайна эксперимента.

Кучин А.В., Чукичева И.Ю. – разработка оригинальной молекулы и синтез вещества.

Плотников М.Б. – участие в подготовке рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Чернышева Галина Анатольевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, Научно-ис-

Information on author contributions

Chernysheva G.A. – experimentation, data analysis and interpretation. Smolyakova V.I. – experimentation, data analysis and interpretation. Plotnikova T.M. – development of the concept and design of the experiment.

Kuchin A.V. – original molecule development and substance synthesis. Chukicheva I.Yu. – original molecule development and substance synthesis.

Plotnikov M.B. – participation in the preparation of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Galina A. Chernysheva, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk



следовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6438-5734.

E-mail: bona2711@mail.ru.

Смолякова Вера Ивановна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9501-4664.

E-mail: light061265@mail.ru.

Плотникова Татьяна Макаровна, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4223-6639.

E-mail: plot160@mail.ru.

Кучин Александр Васильевич, д-р хим. наук, чл.-корр. РАН, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru.

Чукичева Ирина Юрьевна, д-р хим. наук, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru.

Плотников Марк Борисович, д-р биол. наук, заведующий отделом фармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0548-6586.

E-mail: mbp2001@mail.ru.

 **Чернышева Галина Анатольевна**, e-mail: bona2711@mail.ru.

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6438-5734.

E-mail: bona2711@mail.ru.

Vera I. Smolyakova, Ph.D., Scientist, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9501-4664.

E-mail: light061265@mail.ru.

Tatiana M. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4223-6639.

E-mail: plot160@mail.ru.

Alexander V. Kutchin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Organic Chemistry Laboratory, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru.

Irina Yu. Chukicheva, Dr. Sci. (Chem.), Senior Scientist, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru.

Mark B. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Pharmacology Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0548-6586.

E-mail: mbp2001@mail.ru.

 **Galina A. Chernysheva**, e-mail: bona2711@mail.ru.

Received January 31, 2019

Поступила 31.01.2019

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>

УДК 616.133-004.6:616.12-008.331.1:616.124.2-073.43-8]-055.1(571.1/.6)+(470.1/.2)

Каротидный атеросклероз, артериальная гипертония и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты

А.С. Ветошкин^{1, 2}, Н.П. Шуркевич¹, Л.И. Гапон¹, А.А. Симонян¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Медико-санитарная часть ООО «Газпром добыча Ямбург», 629305, Российская Федерация, Ямало-Ненецкий автономный округ, Новый Уренгой, Таёжная улица, 32А

Аннотация

Цель исследования: оценить взаимосвязь атеросклеротических изменений стенок общих сонных артерий (ОСА) с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) и уровнем офисного артериального давления (АД) у лиц, работающих в условиях северной вахты.

Материал и методы. В период с 2010 по 2012 г. на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68° с. ш.) проведено обследование 424 мужчин в возрасте 30–59 лет, отобранных случайным образом из числа лиц, работающих в поселке Ямбург вахтовым методом и прошедших профилактический медицинский осмотр ($n = 1708$). Пациенты были разделены на 2 группы по уровню АД. Первая группа (группа 1) включила 294 человека с артериальной гипертонией (АГ) 1–2-й степени (АД > 140/90 мм рт. ст.), вторая группа (группа 2) – 130 человек с АД < 140/90 мм рт. ст. Группы не различались по возрасту, длительности общего северного стажа работы и длительности стажа работы вахтой. Выполнено ультразвуковое исследование ОСА с определением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ), наличия (отсутствия) атеросклеротических бляшек (АСБ) с определением степени стеноза по методу NASCET; эхокардиография (ЭхоКГ) с определением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), расчетом геометрической модели ЛЖ.

Результаты. ТКИМ и частота выявления АСБ в ОСА были слабо ассоциированы с уровнем офисного АД. Анализ моделей регрессии у лиц с нормальным и повышенным АД также показал слабую связь между ТКИМ и величинами ММЛЖ, ИММЛЖ, толщиной стенок ЛЖ и диастолическим объемом ЛЖ, объясняющую только 10 и 8% изменений данного показателя соответственно. Гипотеза о соответствии частот выявления АСБ с частотами типов ремоделирования ЛЖ не подтверждена. Только у лиц группы 2 с нормальным АД частота выявления АСБ в ОСА была значимо связана с типом концентрического ремоделирования ЛЖ.

Заключение. У мужчин в условиях северной вахты атеросклеротические изменения в стенках сонных артерий (СА) и ремоделирование сердца протекают непараллельно и слабо связаны с уровнем офисного АД. Частота выявления АСБ в ОСА только у лиц с нормальным АД значимо связана с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ, что, несомненно, требует дальнейшего и более пристального изучения.

Ключевые слова:	каротидный атеросклероз, ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертония, северная вахта.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 69 от 07.02.2010).

✉ Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Для цитирования:

Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Симонян А.А. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):159–166. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>.

Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men working on a rotational basis in the Far North

Alexander S. Vetoshkin^{1, 2}, Nina P. Shurkevich¹, Lyudmila I. Gapon¹, Ani A. Simonyan¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO, 32A, Tayozhnaya str., Yamal-Nenets Autonomous District, Noviy Urengoy, 629305, Russian Federation

Abstract

Purpose. To estimate relationships of the atherosclerotic alterations in the walls of common carotid arteries (CCA) with the left ventricular (LV) remodeling and office blood pressure (BP) in men working on a rotational basis in the Far North.

Material and Methods. The study was performed at the premises of the Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO (68° N) in 2010–2012. A total of 424 men aged 30–59 years were randomly selected among people ($n = 1708$) who worked on a rotational basis in the Yamburg settlement (68° N) and passed a preventive medical examination. Patients were assigned to two groups according to BP level: group 1 included 294 men with hypertension stage 1–2 (BP > 140/90 mmHg); group 2 included 130 men with BP < 140/90 mmHg. The groups did not differ in regard to age, the total duration of employment in the Far North, and the length of rotational shiftwork. The following procedures were performed: ultrasound examination of CCA with a calculation of intima-media complex thickness (IMCT) and detection of the presence (or absence) of the atherosclerotic plaques (ASP) with stenosis grading using North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) method; echocardiography with calculation of LV myocardial mass (LVMM), LVMM index, and LV geometric model.

Results. IMCT and the frequency of ASP detection in CCA were weakly associated with the level of office BP. Analysis of the regression models in individuals with normal and elevated BP also revealed weak associations of the values of IMCT and LVMM, LVMM index, LV wall thickness, and LV diastolic volume explaining only 10% and 8% of changes in this parameter. Hypothesis about the relationships between the frequencies of ASP detection and LV remodeling types was not confirmed. However, the frequency of ASP detection was significantly associated with LV concentric remodeling type in normotensive patients of group 2.

Conclusion. Atherosclerotic alterations in the carotid artery and cardiac remodeling did not progress simultaneously and were weakly associated with office BP in men working on a rotational basis in the Far North. The frequency of detection of ASP in CCA was significantly associated with the concentric type of LV remodeling only in men with normal office BP, which certainly requires more detailed study in follow-up works.

Keywords:

carotid atherosclerosis, left ventricle remodeling, arterial hypertension, rotational shiftwork in the Far North.

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.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center (protocol No. 69 from 07.02.2010).

For citation:

Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Simonyan A.A. Carotid atherosclerosis, arterial hypertension, and left ventricular remodeling in men working on a rotational basis in the Far North. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):159–166. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166>.

Введение

В настоящее время уделяется особое внимание освоению арктических регионов. Актуальными являются не только вопросы медицинского обеспечения работающих в арктической зоне, но и выявление особенностей механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в условиях Арктики. Проблемы проживания и выживания человека на Крайнем Севере (КС) связаны, прежде всего, с адаптацией и дезадаптацией организма к новым условиям обитания. Это наиболее актуально для мигрантов-вахтовиков, чей труд связан с многократными регулярными перемещениями из районов с благоприятными климатическими условиями в регионы Заполярья.

Атеросклеротическое ремоделирование сосудов – утолщение комплекса «интима – медиа» – КИМ (гипертрофия сосудистой стенки) сонных артерий (СА), формирование атеросклеротических бляшек (АСБ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) являются следствием повышенного артериального давления (АД) и характеризуют бессимптомное поражение органов-мишеней [1]. Несмотря на то, что в развитии и прогрессировании атеросклероза (АСК), артериальной гипертензии (АГ) и в их последствиях много общего, данные заболевания рассматриваются как самостоятельные нозологические единицы [2].

Патология АСК сложна, а сам атеросклеротический процесс является многофакторным и до конца не изученным. Факторами риска (ФР) атеросклеротических поражений, кроме АГ, могут являться дислипидемии, нарушения углеводного обмена, хронический воспалительный процесс и др. [3]. Так, по данным проведенного ранее исследования, у 25% нормотензивных лиц в условиях северной вахты выявляются АСБ в СА [4].

Известно, что у пациентов с АГ анатомические изменения ЛЖ не всегда сопровождаются увеличением массы миокарда. Поэтому, несмотря на высокую прогностическую значимость типов ремоделирования ЛЖ, остается малоизученным вопрос о гемодинамических причинах развития того или иного типа геометрии ЛЖ. Взаимосвязи между ремоделированием ЛЖ и субклиническим АСК пока не ясны. В работе [5] показано, что у пациентов с АГ утолщение КИМ ассоциируется с развитием ГЛЖ как таковой, а не с типом геометрии ЛЖ.

Не исключая несомненную роль повышенного АД как одного из факторов риска поражения органов-мишеней и развития атеросклеротического процесса, взаимосвязь АГ, АСК и ремоделирования сердца в условиях высоких широт практически не изучена, поэтому разра-

ботка методов профилактики ССЗ в условиях северной вахты имеет важное значение и определяет актуальность данной работы.

Цель исследования: оценить связь атеросклеротических изменений стенок СА с ремоделированием ЛЖ и уровнем АД у лиц, работающих в условиях северной вахты.

Материал и методы

В период с 2010 по 2012 г. на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68° с. ш.) проведено обследование 424 мужчин в возрасте 30–59 лет, отобранных случайным образом из числа лиц, работающих в поселке Ямбург вахтовым методом и прошедших профилактический медицинский осмотр ($n = 1708$). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации [6] и правилами клинической практики Российской Федерации (2005) [Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005]. У всех обследованных лиц было взято информированное согласие на участие в исследовании. Распространенность АГ в генеральной совокупности (среди лиц, работающих в поселке Ямбург вахтовым методом), по данным профилактических медосмотров, составила 65%, в нашей выборке – 69%. Пациенты были разделены на 2 группы по уровню АД. Первая группа (группа 1) включила 294 человека с АГ 1–2-й степени (АД > 140/90 мм рт. ст.), вторая группа (группа 2) – 130 человек с АД < 140/90 мм рт. ст. Условия включения в исследование: пол – мужской; возраст 30–59 лет; время работы 8–10 ч только в дневные часы, легкий и среднетяжелый труд, режим вахты 1 : 1 (1 мес. работы – 1 мес. отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (Тюмень или Уфа). Факторы исключения: ожирение более I степени; хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), инфаркт миокарда (ИМ), клапанная болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, включая наличие транзиторных ишемических атак, сахарный диабет всех типов. Все исследования проводились в условиях вахтового поселка на 6–12-й день после прибытия на вахту. Измерение АД проводилось на 3–4-й день отмены гипотензивных препаратов или на «чистом» медикаментозном фоне. Пациенты с наличием АСБ в СА получали статины.

Группы не различались по возрасту, длительности общего северного стажа работы и стажа работы вахтой (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика групп 1 и 2 по уровням артериального давления, возрасту, длительности стажа работы в условиях Крайнего Севера и арктической вахты

Table 1. Characteristics of groups 1 and 2 in regard to blood pressure levels, age, and duration of work in the Far North and rotational shiftwork in the Arctic

Группы Groups	<i>n</i> (чел.) (males)	Возраст Age	Стаж вахты Rotational shiftwork duration	САД (мм рт. ст.) SBP (mmHg)	ДАД (мм рт. ст.) DBP (mmHg)
1	294	47,4 ± 6,2*	12,5 ± 4,6*	159,4 ± 13,3*	97,1 ± 7,3*
2	130	46,9 ± 5,8*	12,2 ± 5,1*	123,4 ± 7,5*	80,5 ± 5,5*
		$p = 0,4354$	$p = 0,5971$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

Примечание: * p – нормальное распределение количественного признака (здесь и далее).
 Note: the symbol * means normal distribution of the quantitative variable (here and elsewhere).

Изучались следующие ФР: курение, низкая физическая активность (НФА), избыточная масса тела (ИМТ), употребление жиров животного происхождения (> 30% суточного каллоража). Применены следующие опросники по выявлению ФР: опросник на выявление НФА (The Duke Activity Status Index – DASI) [7], опросник питания [8]. Группы значимо не различались по уровню питания ($p = 0,0671$). По распространенности таких ФР, как курение ($p = 0,0395$), НФА ($p = 0,0071$), ИМТ ($p < 0,0001$), лица группы 1 значимо опережали пациентов с нормальным АД.

Методы инструментального исследования:

1. Ультразвуковое исследование СА с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) в общих сонных артериях (ОСА), наличия (отсутствия) АСБ с определением степени стеноза по методу NASCET. Измерения выполнялись в режиме offline. КИМ считался увеличенным, если его толщина, измеренная на расстоянии 1 см от области бифуркации по задней стенке в обеих ОСА, была более 0,9 мм. АСБ в СА определялись как локальное или диффузное утолщение КИМ более 1,5 мм или превышающее ТКИМ более 50% в сравнении с неизменным КИМ [9].

2. Эхокардиография (ЭхоКГ). Определение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), расчет геометрической модели ЛЖ проведены с использованием общепринятых методик, согласно рекомендациям Европейского общества по ЭхоКГ [10]. Использовались режимы сканирования: М, В, импульсно-постоянно-волновой (PW и CW) доплер, цветное картирование (ЦДК). Степень ГЛЖ оценивалась на основании расчета ММЛЖ по формуле:

$LVM = 0,8 * 1,04 [(A + B + C)^3 - A^3] + 0,6$, где А – внутренний диаметр ЛЖ в диастолу; В – задняя стенка ЛЖ в диастолу; С – межжелудочковая перегородка ЛЖ в диастолу и ее индексированная к площади поверхности тела величина – ИММЛЖ. Наличие ГЛЖ устанавливали при величине ИММЛЖ, превышающей 115 г/м² для мужчин. Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) определялась по формуле:

$$ОТС = \frac{ТМЖП + ТЗС}{КДР},$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ. За норму принимали значение ОТС менее 0,42. На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ ≤ 115; ОТС < 0,42; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > 115; ОТС ≥ 0,42; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > 115; ОТС < 0,42; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ ≤ 115; ОТС ≥ 0,42. Аппаратура: ультразвуковой сканер экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens (линейный датчик частотой 7–10 МГц, секторный датчик – 2,5 МГц) [10].

Оценка индекса массы тела. Использованы критерии IOTF. Нормальным значением считался уровень < 0,25, избыточным – диапазон от 0,25 до 0,29, ожирением – > 0,30.

Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, версия 8,0, США). Все количественные данные проверены на соответствие нормальному распределению критерием Шапиро – Уилка. Нормально распределенные количественные признаки представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение показателя, SD – стандартное отклонение, они отмечены в тексте символом *; при ином типе распределения – в виде $Me (UQ; LQ)$, где Me – медиана с указанием интерквартильного размаха – 25-го (UQ) и 75-го (LQ) процентилей. При условии нормального распределения сравнение количественных признаков проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп, при распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Сравнение качественных признаков осуществляли, используя критерий χ^2 или точный критерий Фишера, а также Probability Calculator программу STATISTICA (определение 2-стороннего критерия значимости при сравнении долей). Для корреляционного анализа применяли критерий Спирмена, для оценки взаимосвязи между переменными – линейный регрессионный анализ. При включении в модель линейной регрессии номинальных факторов использовали технику DUMMY (фиктивных переменных).

Результаты

Группы 1 и 2 значимо различались по значениям ММЛЖ и ИММЛЖ. ММЛЖ: 256,5 ± 65,0 г у лиц группы 1 и 221,1 ± 53,1 г – у лиц группы 2, $p < 0,00001$. Такая же картина наблюдалась и в отношении ИММЛЖ: 122,4 ± 27,1 и 109,5 ± 24,0 г/м² соответственно, $p < 0,00001$.

С помощью метода линейной регрессии мы получили относительно слабые линейные зависимости ММЛЖ и ИММЛЖ от уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Учитывая наличие коллинеарности между САД и ДАД ($r = 0,75$), ДАД исключили из модели: ММЛЖ = 46,2 + 1,42*САД ($p < 0,00001$) ($R^2 = 0,10$; adjusted $R^2 = 0,10$; $\beta_{(САД)} = 0,32$) и ИММЛЖ = 43,0 + 0,54*САД ($p < 0,00001$) ($R^2 = 0,084$; adjusted $R^2 = 0,082$; $\beta_{(САД)} = 0,29$). Таким образом, уровень САД и, очевидно, уровень ДАД значимо объясняют увеличение значений ММЛЖ и ИММЛЖ только в 10 и 8% случаев соответственно.

Частота выявления АСБ у лиц с АГ (группа 1) определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД в одной возрастной группе (95% ДИ 56–60% против 95% ДИ 14–20%), $p < 0,0001$, рисунок 1.

Также выявлена слабая корреляционная связь (применен метод Spearman Rank Order Correlations) ТКИМ между уровнями САД и ДАД во всей исследуемой выборке: для САД ($r = 0,16$; $p < 0,05$) и ДАД ($r = 0,17$; $p < 0,05$).

Группы 1 и 2 достаточно значимо различались по частотам типов ремоделирования ЛЖ (рис. 2). Так, нормальный эхотип ЛЖ преобладал у лиц группы 2 (52%), в то время как у лиц группы 1 нормальная эхоструктура ЛЖ наблюдалась только у 5% пациентов, $p < 0,00001$.

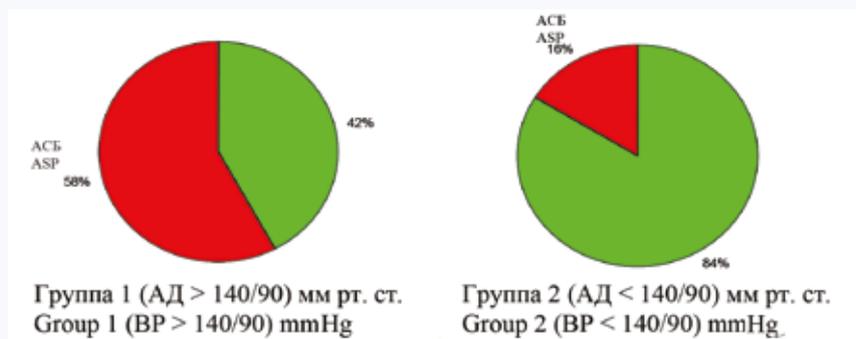


Рис. 1. Распределение частот выявления атеросклеротических бляшек в зависимости от уровня артериального давления (в группах 1 и 2). Анализ четырехпольной таблицы сопряжения (Pearson χ^2 criterion, $p < 0,0001$)

Fig. 1. Distribution of the frequencies of detection of atherosclerotic plaques depending on blood pressure (in groups 1 and 2). Analysis of the fourfold table of conjunction (Pearson χ^2 criterion, $p < 0.0001$)

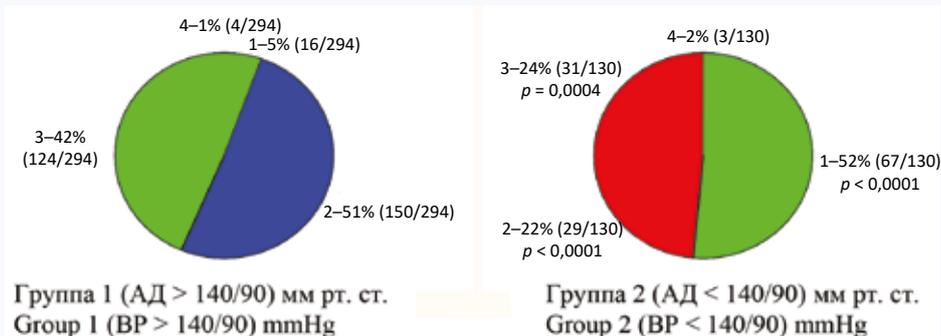


Рис. 2. Распространенность типов ремоделирования левого желудочка в группах 1 и 2

Примечание: 1 – нормальный тип эхоструктуры левого желудочка; 2 – концентрическое ремоделирование левого желудочка; 3 – концентрическая гипертрофия левого желудочка; 4 – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; p – уровень значимости между группами 1 и 2 (критерий Pearson χ^2).

Fig. 2. Prevalence of left ventricular remodeling types in groups 1 and 2

Note: 1 – normal type of left ventricular echostructure; 2 – left ventricular concentric remodeling; 3 – left ventricular concentric hypertrophy; 4 – left ventricular eccentric hypertrophy. p – significance of differences between groups 1 and 2 (Pearson χ^2 criterion).

Обращает на себя внимание наличие у 46% мужчин группы 2 с нормальным АД гиперпластических изменений ЛЖ в виде концентрического ремоделирования ЛЖ (22%) и концентрической ГЛЖ (24%).

В результате изучения зависимости структурных изменений сердца и атеросклеротического ремоделирования стенки ОСА (ТКИМ) были получены 3 регрессионные модели для выборки в целом и для групп в отдельности.

Модель 1 для всей выборки: $\text{ТКИМ} = 0,76 + 0,12 * \text{К.Рем}$ ($p = 0,0033$) + $0,15 * \text{К.ГЛЖ}$ ($p = 0,0002$) ($R^2 = 0,032$; adjusted $R^2 = 0,027$; $\beta_{(\text{К.Рем})} = 0,23$; $\beta_{(\text{К.ГЛЖ})} = 0,27$). Как видно из данных значений R^2 и adjusted R^2 , полученная модель слабо описывает взаимосвязь ТКИМ с типами моделирования ЛЖ, объясняя только 3,2% изменчивости данного признака в целом по всей выборке.

Модель 2 для группы 2: $\text{ТКИМ} = 0,74 + 0,06 * \text{К.Рем}$ ($p = 0,2225$) + $0,11 * \text{К.ГЛЖ}$ ($p = 0,0484$) ($R^2 = 0,030$; adjusted $R^2 = 0,015$; $\beta_{(\text{К.Рем})} = 0,13$; $\beta_{(\text{К.ГЛЖ})} = 0,21$).

Модель 3 для группы 1: $\text{ТКИМ} = 0,78 + 0,13 * \text{К.Рем}$ ($p = 0,0453$) + $0,14 * \text{К.ГЛЖ}$ ($p = 0,0258$) ($R^2 = 0,017$; adjusted $R^2 = 0,010$; $\beta_{(\text{К.Рем})} = 0,24$; $\beta_{(\text{К.ГЛЖ})} = 0,27$), где ТКИМ – толщина КИМ в мм, К.Рем – концентрическое ремоделирование ЛЖ (1 – есть, 0 – нет), К.ГЛЖ – концентрическая ГЛЖ (1 –

есть, 0 – нет), R^2 – коэффициент детерминации, adjusted R^2 – скорректированный коэффициент детерминации.

Проведен анализ взаимосвязи между ТКИМ и данными ЭхоКГ измерений: диастолической толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечного диастолического размера (КДР) и объема (КДО) ЛЖ. В силу коллинеарности МЖП и ЗСЛЖ, КДР и КДО, значения ЗСЛЖ и КДР были удалены из формулы регрессии. В результате была получена следующая модель множественной регрессии:

$\text{ТКИМ} = 0,65 + 0,23 * \text{МЖП}$ ($p = 0,0001$; $\beta = 0,22$) – $0,0008 * \text{КДО}$ ($p = 0,0778$; $\beta = -0,09$). $R^2 = 0,07$. Полученная модель также относительно слабо объясняла изменчивость отклика ТКИМ (только в 7% случаев). Как видно из данных формулы модели, прогноз утолщения КИМ в 23% случаев связывался с увеличением размеров МЖП и ЗСЛЖ (в равной степени) и практически не зависел от диастолического объема ЛЖ.

Анализ внутри групп показал практически такую же картину:

Модель 2 для группы 1: $\text{ТКИМ} = 0,77 + 0,18 * \text{МЖП}$ ($p = 0,0093$; $\beta = 0,15$) – $0,001 * \text{КДО}$ ($p = 0,0628$; $\beta = -0,11$). $R^2 = 0,07$.

Модель 3 для группы 2: $TKIM = 0,51 + 0,24 * MJЖП$ ($p = 0,0043$; $\beta = 0,24$). $R^2 = 0,05$.

Проведенный анализ соответствия частот АСБ и типа ремоделирования ЛЖ представлен в таблице 2.

Таблица 2. Анализ частот соответствия между визуализацией атеросклеротических бляшек и диагностированием концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии левого желудочка

Table 2. Analysis of the frequencies of correspondence between atherosclerotic plaque visualization and diagnosis of concentric remodeling and concentric hypertrophy of the left ventricle

Группы Groups	Тип геометрии ЛЖ Type of left ventricular geometry	χ^2 Total chi-square	p	Частота выяв- ления АСБ Rate of ASP detection
Вся выборка ($n = 424$) Total sample ($n = 424$)	1	0,402174	0,5260	52% (91/191)
	2	3,45951	0,0629	41% (79/191)
Группа 1 ($n = 294$) Group 1 ($n = 294$)	1	0,167944	0,6819	50% (85/170)
	2	1,05706	0,3039	45% (76/170)
Группа 2 ($n = 130$) Group 2 ($n = 130$)	1	6,09414	0,0136	76% (16/21)
	2	1,26061	0,2615	14% (3/21)

Примечание: 1 – концентрическое ремоделирование левого желудочка; 2 – концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Note: 1 – concentric left ventricular remodeling; 2 – concentric left ventricular hypertrophy.

Как видно из данных таблицы 2, частота выявления АСБ значимо соответствовала частоте диагностики концентрического ремоделирования у лиц с нормальным АД в группе 2. АСБ выявлялась у таких лиц в 76% (16/21) случаев ($p = 0,0136$).

Обсуждение

Связь между значением АД и ССЗ (инсультом, ИМ, сердечной недостаточностью и периферическим поражением артерий) начинается с высоких значений и продолжается до относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [11]. Возникновение ГЛЖ носит мультифакторный характер и связано со сложным взаимодействием генетических, гемодинамических, метаболических и профессиональных факторов. В развитии ГЛЖ (ремоделировании) имеет значение не только уровень АД, но и повышенная масса тела, гиперсимпатикотония, а также активация гормонов с нейропластической активностью [12]. По данным нашего исследования, несмотря на то, что группы с нормальным и повышенным АД значимо различались по значениям ММЛЖ и ИММЛЖ, метод линейной регрессии показал, что уровни САД или ДАД значимо объясняют увеличение значений ММЛЖ и ИММЛЖ только в 10 и 8% случаев

соответственно, что подтверждает мультифакторный характер формирования ГЛЖ.

Так, исследования, проведенные нами ранее, показали значимую ассоциацию ММЛЖ и ИММЛЖ не с уровнем офисного и среднесуточного АД, а с нарушением хроноструктуры АД, снижением мощности и стабильности ритмов АД, повышением ультрадианной периодики в суточном спектре АД [13].

В числе причин ремоделирования сердечно-сосудистой системы большое значение придается психоэмоциональной нагрузке, которая сегодня начинает трактоваться как психосоциальный фактор ремоделирования миокарда. Наиболее вероятным объяснением этой связи являются нейропластические эффекты гормонов стресса [14], которые могут вызвать повреждение миокарда, ремоделирование миокарда ЛЖ сердца. Высокое психоэмоциональное напряжение, хронический стресс широко распространены среди вахтовиков и являются таким же ФР ССЗ, как курение, дислипидемия и др. [15].

По данным нашей работы, выявлена слабая корреляционная связь ТКИМ между уровнями офисных САД и ДАД в обеих группах. Мы получили 3 регрессионные модели взаимосвязи ТКИМ с типами моделирования ЛЖ, которые объясняли только 3,2% изменчивости данного признака. Наши данные совпадают с результатами других авторов [16], указывающих на возраст как основной определяющий фактор гипертрофии СА с относительно слабым, но независимым вкладом САД и ДАД в совокупности с их вариабельностью.

Оценка органических поражений рекомендуется, прежде всего, для определения риска. В рекомендациях по АГ [17] показано высокое прогностическое значение ЭхоКГ признаков ГЛЖ и отсутствие значимости изменения ТКИМ СА.

В работе [17] авторы продемонстрировали ассоциацию АСБ в ОСА с центральным САД и пульсовым АД, а значения офисного САД были связаны с увеличением ТКИМ. Тем не менее, авторы выражают сомнение в прогностической значимости влияния индексов АД на увеличение ТКИМ и прогрессирование АСБ.

В нашей работе обращает на себя внимание наличие практически у половины мужчин с нормальным АД гиперпластических изменений ЛЖ в виде концентрического ремоделирования ЛЖ (22%) и концентрической ГЛЖ (24%).

При преобладании гипертрофии миокардиоцитов увеличивается масса миокарда, при доминировании фиброзных процессов нарастает жесткость миокарда с формированием концентрического ремоделирования [18].

По данным некоторых авторов, реакция органов-мишеней на функциональном уровне может стать как ранним проявлением скрытой АГ, так и предиктором ее развития [19, 20].

Частота выявления АСБ у лиц с АГ определялась значимо выше, чем у лиц с нормальным АД одной возрастной группы. Вместе с тем частота выявления АСБ значимо соответствовала частоте диагностики концентрического ремоделирования только у лиц с нормальным АД.

Известна ассоциация каротидного атеросклероза (КА) с поражением коронарных артерий и рисками

сердечно-сосудистых осложнений. Это определяет возможность использования КА в качестве индикатора системного АСК и требует более детального осмысления его роли в сердечно-сосудистом континууме, особенно в условиях КС.

Выводы

1. Толщина КИМ и частота выявления АСБ слабо зависят от уровня офисного АД.
2. Гипотеза о наличии связи между ТКИМ и типом гео-

метрии ЛЖ у лиц с нормальным АД и лиц с повышенным АД не подтверждена.

3. Анализ моделей регрессии показал слабую связь между уровнями САД и ДАД (10 и 8% соответственно) и величинами ММЛЖ, ИММЛЖ, толщиной стенок ЛЖ и диастолическим объемом ЛЖ.

4. В условиях северной вахты атеросклеротическое ремоделирование в стенках СА и ремоделирование сердца протекают непараллельно и слабо зависят от уровня офисного АД, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению АГ. *Кардиологический вестник*. 2015;(3):5–30.
2. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Артериальная гипертензия и атеросклероз: как правильно выбрать антигипертензивные препараты? *Трудный пациент*. 2013;11(7):16–21.
3. Słomka T., Drelich-Zbroja A., Jarząbek M., Szczerbo-Trojanowska M. Intima-media complex thickness and carotid atherosclerotic plaque formation in Lublin's population in the context of selected comorbidities. *J. Ultrason*. 2018;(18):133–139. DOI: 10.15557/JoU.2018.0019.
4. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Пошинов Ф.А., Велижанин С.Н. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(5):548–555. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555.
5. Зубко И.Н. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сонных артерий у женщин с артериальной гипертензией. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;5(80):31–33.
6. O'Neil P. Ethics guidelines for clinical trials to be revised. *Can. Med. Ass. J*. 2008;178(2):138.
7. Hlatky M., Boineau R., Higginbotham M., Lee K.L., Mark D.B., Califf R.M. et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol*. 1989;64(10):651–654. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90496-7.
8. Nagl M., Hilbert A., de Zwaan M. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance, and Population-Based Norms. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162510. DOI: 10.1371/journal.pone.0162510.
9. Stein J., Korcarz C., Hurst R., Lonn E., Kendall C., Mohler E. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
10. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., Afialo J., Armstrong A., Ernande L. et al. 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*. 2014;28(1):1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
12. Шахов Б.Е., Белоусов Б.В., Демидова Н.Ю. Эхокардиографические критерии «гипертонического сердца». Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии; 2009:184.
13. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G. Structural changes in myocardium and 24-hour blood pressure profile in subjects with arterial hypertension studies during shift work in far north. *European Heart Journal*. 2018;39(1):596. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv565.P2853.
14. Чазов Е.И. Сегодня и завтра кардиологии. *Терапевтический архив*. 2003;9:11–15.
15. Сорокин А.В., Алексеева И.С. Ремоделирование левого желудочка у лиц высокой напряженности труда с нормальным уровнем артериального давления как маркер общего неблагоприятия здоровья. *Вестник СПбГУ*. 2010;4:59–62.
16. Roman M., Pickering T., Schwartz J., Pini R., Devereux R. Relation of blood pressure variability to carotid atherosclerosis and carotid artery and left ventricular hypertrophy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001;21(9):1507–1518. DOI: 10.1161/hq0901.095149.
17. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
18. Шляхто Е.В. Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 1999;2:49–55.
19. Whelton P.K. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu. Rev. Public. Health*. 2015;36:109–130. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122949.
20. Etehad D., Emdin C., Kiran A., Anderson S., Callender T., Emberson J. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01225-8.
5. Zubko I.N. The Relationship of remodeling of the heart and carotid arteries in women with hypertension. *Zaporizhzhya Medical Journal*. 2013;5(80):31–33 (In Russ.).
6. O'Neil P. Ethics guidelines for clinical trials to be revised. *Can. Med. Ass. J*. 2008;178(2):138.
7. Hlatky M., Boineau R., Higginbotham M., Lee K.L., Mark D.B., Califf R.M. et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol*. 1989;64(10):651–654. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90496-7.
8. Nagl M., Hilbert A., de Zwaan M. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance, and Population-Based Norms. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162510. DOI: 10.1371/journal.pone.0162510.
9. Stein J., Korcarz C., Hurst R., Lonn E., Kendall C., Mohler E. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and

References

- evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008;21(2):93–11. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
10. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. 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.* 2014;28(1):1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 11. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
 12. Shakhov B.E., Belousov B.V., Demidova N.Yu. Echocardiographic criteria of “hypertensive heart”. N. Novgorod: Publishing house of Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2009:184 (In Russ.).
 13. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G. Structural changes in myocardium and 24-hour blood pressure profile in subjects with arterial hypertension studies during shift work in far north. *European Heart Journal.* 2018;39:596. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv565.P2853.
 14. Chazov E.I. Today and tomorrow’s cardiology. *Therapeutic Archive.* 2003;9:11–15 (In Russ.).
 15. Sorokin A.V., Alekseeva I.S. Left ventricular remodeling in persons with high labor intensity and normal blood pressure as a marker of General health problems. *Vestnik St. Petersburg University.* 2010;(4):59–62 (In Russ.).
 16. Roman M., Pickering T., Schwartz J., Pini R., Devereux R. Relation of blood pressure variability to carotid atherosclerosis and carotid artery and left ventricular hypertrophy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21(9):1507–1518. DOI: 10.1161/hq0901.095149.
 17. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Russian Medical Society for arterial hypertension. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
 18. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zakharov D.V., Rudomino O.G. Structural and functional changes of the myocardium in hypertensive patients. *Cardiology.* 1999;(2):49–55 (In Russ.).
 19. Whelton P.K. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu. Rev. Public. Health.* 2015;36:109–130. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122949.
 20. Ettehad D., Emdin C., Kiran A., Anderson S., Callender T., Emberson J. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

Информация о вкладе авторов

Ветошкин А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Шуркевич Н.П. – разработка концепции, анализ и интерпретация данных, проверка интеллектуального содержания.

Гапон Л.И. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Симонян А.А. – разработка концепции, анализ данных.

Сведения об авторах

Ветошкин Александр Семенович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; врач функциональной и ультразвуковой диагностики, Филиал «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»; ЯНАО, г. Новый Уренгой, пос. Ямбург. ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Шуркевич Нина Петровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3038-6445.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Симонян Ани Арсеновна, врач-ординатор, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Шуркевич Нина Петровна, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Information on author contributions

Vetoshkin A.S. – development of research concept and design of the study, data analysis and interpretation, and agreement to be accountable for all aspects of work.

Shurkevich N.P. – concept development, data analysis and interpretation, and revision of the important intellectual content.

Gapon L.I. – final approval of the manuscript for publication.

Simonyan A.A. – concept development and data analysis.

Information about the authors

Alexander S. Vetoshkin, Dr. of Sci. (Med.), Functional and Ultrasound Diagnostics Physician, Healthcare Unit of Gazprom Dobycha Yamburg OOO, Yamal-Nenets Autonomous District, Novyi Urengoy, town of Yamburg, Russia; Senior Research Scientist, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9802-2632.

E-mail: Vetalex@mail.ru.

Nina P. Shurkevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3038-6445.

E-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Lyudmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: Gapon@infarkta.net.

Ani A. Simonyan, Resident Physician, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4371-7522.

E-mail: Anchoi@yandex.ru.

Nina P. Shurkevich, e-mail: Shurkevich@infarkta.net.

Received May 31, 2019

Поступила 31.05.2019



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>
УДК 616-056.257-008.9]-053.81(571.14)

Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска

Ю.И. Рагино, В.И. Облаухова, Д.В. Денисова, Н.А. Ковалькова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования: изучить распространенность абдоминального ожирения (АО), компонентов метаболического синдрома (МС) среди молодого населения г. Новосибирска.

Материал и методы. В 2013–2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование молодого населения г. Новосибирска. Репрезентативная выборка составила 1512 человек в возрасте 25–44 лет. В настоящее исследование включены 1449 человек (45,6% мужчин) на основании наличия всех показателей, необходимых для выполнения анализа, согласно поставленной цели. Для анализа выделены возрастные группы: 1-я группа – 25–34 лет, 2-я группа – 35–44 лет. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению МС (ВНОК, 2009), АО регистрировали при окружности талии (ОТ) более 94/80 см у мужчин/женщин, гипертриглицеридемию (гиперТГ) при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, гиперхолестеринемии липопротеидов низкой плотности (гиперХС-ЛНП) – при ХС-ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, гипохолестеринемии липопротеидов высокой плотности (гипоХС-ЛВП) – при ХС-ЛВП $< 1,0/1,2$ ммоль/л у мужчин/женщин, артериальную гипертензию (АГ) – при артериальном давлении (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. (АГ_{130/85}), гипергликемию натощак (гиперГл) – при глюкозе в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

Результаты. Распространенность АО составила среди мужчин 43,0%, среди женщин – 42,0% ($p = 0,679$), АГ_{130/85} среди мужчин – 48,6%, среди женщин – 20,9% ($p < 0,0001$), гиперТГ среди мужчин – 24,5%, среди женщин – 9,9% ($p < 0,0001$), гипоХС-ЛВП среди мужчин – 20,0%, среди женщин – 24,7% ($p = 0,033$), гиперХС-ЛНП среди мужчин – 60,3%, среди женщин – 50,3% ($p = 0,0002$), гиперГл среди мужчин – 32,4%, среди женщин – 15,7% ($p < 0,0001$). Как среди мужчин, так и среди женщин с увеличением возраста (во 2-й возрастной группе по отношению к 1-й) регистрировалось статистически значимое увеличение частоты АО, АГ_{130/85}, гиперХС-ЛНП, гиперГл, тенденция к увеличению гиперТГ у женщин. По уровню распространенности у мужчин на 1-м месте оказалась гиперХС-ЛНП, на 2-м – АГ_{130/85}, на 3-м – АО, у женщин на 1-м месте – гиперХС-ЛНП, на 2-м – АО. По результатам многофакторного анализа АО ассоциировалось со всеми компонентами МС как у мужчин, так и у женщин. Частота МС (ВНОК, 2009) среди мужчин составила 32,0%, среди женщин – 22,2% ($p < 0,0001$).

Заключение. Полученные данные оказались прогностически неблагоприятными в отношении кардиоваскулярной патологии среди молодого населения г. Новосибирска (особенно среди мужчин), что требует оперативного принятия мер по своевременному выявлению и коррекции модифицируемых факторов риска данной нозологии.

Ключевые слова:	абдоминальное ожирение, метаболический синдром, популяция, молодое население.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 10 от 21.01.2014 г.).

✉ Рагино Юлия Игоревна, e-mail: ragino@mail.ru.

Для цитирования:

Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., Ковалькова Н.А. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):167–176. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176>.

Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk

Yulia I. Ragino, Veronika I. Oblaukhova, Diana V. Denisova,
Natalia A. Kovalkova

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences,
175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the prevalence of abdominal obesity (AO) and metabolic syndrome (MS) components among young adults in the city of Novosibirsk.

Material and Methods. A cross-sectional study of the young population of Novosibirsk was performed in 2013–2017. A representative sample comprised 1,512 people aged 25–44 years. The study included 1,449 people (45.6% men) based on the presence of all criteria required to perform the analysis according to the goal. The following age groups were assigned for the study: group 1 comprised 25–34-year-old individuals; group 2 included 35–44-year-olds. According to the recommendations for diagnosis and treatment of MS (RSC, 2009), AO was detected when participants had a waist circumference greater than 94/80 cm in men/women; hypertriglyceridemia (hyper-TG) when triglycerides (TG) were ≥ 1.7 mmol/L; low-density lipoprotein (LDL) hypercholesterolemia (hyper-LDL) when LDL cholesterol was > 3.0 mmol/L; high-density lipoprotein (LDL) hypocholesterolemia (hypo-HDL) when HDL cholesterol was $< 1.0/1.2$ mmol/L in men/women; hypertension (AH_{130/85}) when blood pressure (BP) was $\geq 130/85$ mmHg; and fasting hyperglycemia (hyper-GI) when fasting plasma glucose was ≥ 6.1 mmol/L.

Results. The prevalence rates of AO were 43.0% in men and 42.0% in women ($p = 0.679$); AH_{130/85} rates were 48.6% in men and 20.9% in women ($p < 0.0001$); hyper-TG rates were 24.5% in men and 9.9% in women ($p < 0.0001$); hypo-HDL rates were 20.0% in men and 24.7% in women ($p = 0.033$); hyper-LDL rates were 60.3% in men and 50.3% in women ($p = 0.0002$); and hyper-GI rates were 32.4% in men and 15.7% in women ($p < 0.0001$). An increase in age was associated with a significant increase in the frequencies of AO, AH_{130/85}, hyper-LDL, and hyper-GI in both men and women (age group 2 relative to group 1). A tendency to an increase in hyper-TG was observed in women. In terms of prevalence, men had the highest prevalence rate of hyper-LDL followed by AH_{130/85} (the second-highest rate) and AO (the third-highest rate). Women had the highest prevalence rate of hyper-LDL, followed by AO (the second-highest rate). According to the results of univariate analysis, AO was associated with all components of MS in both men and women. The frequency of MS (RSC, 2009) was 32.0% in men and 22.2% in women ($p < 0.0001$).

Conclusions. Data obtained demonstrate the prognostically unfavorable situation in regard to cardiovascular pathology among young adults of Novosibirsk (especially among men), which requires prompt action to timely detect and correct the modifiable risk factors of this nosological entity.

Keywords:	abdominal obesity, metabolic syndrome, population, young adults.
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. The work was completed within the framework of a budget project on the state assignment No. AAA-A-17-117112850280-2 and a budget project for support of bio-resource collections on the state assignment No 0324-2017-0048.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (protocol No. 10 from 21.01.2014).
For citation:	Ragino Y.I., Oblaukhova V.I., Denisova D.V., Kovalkova N.A. Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):167–176. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176 .

Введение

Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в молодой популяции [1]. Ввиду этого особенно актуальной становится оценка объективных показателей и потенциальных факторов риска ССЗ среди молодого населения с целью оптимизации профилактических мероприятий.

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность кардиометаболических факторов риска, основными компонентами которых являются снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией, абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия (гиперГл) и дислипидемия [2].

Исследования показывают, что висцеральная жировая ткань секретирует ряд активных биомолекул, влияющих на метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Развитие и прогрессирование инсулинорезистентности при ожирении может быть связано с липотоксическим эффектом свободных жирных кислот (СЖК) и дисбалансом адипокинов [3].

Цель исследования: изучение частоты АО и компонентов МС у жителей Западно-Сибирского региона в возрасте 25–44 лет, в котором распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) и ее факторов риска находится на высоком уровне [4].

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 1449 человек (45,6% мужчин) популяционной выборки Октябрьского района г. Новосибирска на основании наличия всех показателей, необходимых для выполнения анализа, согласно поставленной цели. Для анализа выделены возрастные группы: 1-я группа – 25–34 лет, 2-я группа – 35–44 лет. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Всем пациентам с помощью использования стандартизованных эпидемиологических методов было проведено измерение артериального давления (АД), антропометрии и биохимические исследования. АО регистрировали при окружности талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин ($AO_{94/80}$). С целью возможности сопоставления полученных данных с литературными для выявления АО также использовались критерии NCEPATPIII ($AO_{102/88}$).

Показатель индекса массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Измерение АД проводилось трехкратно. АГ регистрировали при уровнях систолического АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст. (АГ_{130/85}). Анамнез табакокурения определялся в ходе анкетирования. Некурящими считались никогда не курившие лица.

У всех пациентов для биохимических исследований проводился забор крови из локтевой вены утром натощак

через 12 ч после приема пищи. Содержание глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой (ХС-ЛВП) и низкой (ХС-ЛНП) плотности и в сыворотке крови определяли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Thermo (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: $\text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ [5].

Наличие МС устанавливалось на основании критериев американского руководства NCEPATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001) [6], Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2005) [7], Совместного Предварительного Заявления (Joint Interim Statement, JIS, 2009) [8], Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009, второй пересмотр) [2] с акцентом на российские рекомендации.

NCEP ATP III (2001) – три и более из нижеперечисленных компонентов: ОТ больше 102 см у мужчин и 88 см у женщин, $TG \geq 1,7$ ммоль/л, $ХС-ЛВП < 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин, $АД \geq 130/85$ мм рт. ст., содержание глюкозы в крови $\geq 6,1$ ммоль/л.

IDF (2005) – ОТ больше 94 см для мужчин и 80 см для женщин европейской расы плюс наличие двух из следующих критериев: $TG > 1,7$ ммоль/л, содержание $ХС-ЛВП < 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин плюс гиполипидемическая терапия, $АД > 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия плазмы $> 5,6$ ммоль/л или наличие СД 2-го типа.

JIS (2009) – сочетание трех или более из пяти компонентов: $ОТ \geq 94$ см для мужчин и ≥ 80 см для женщин европейской расы плюс наличие двух из следующих критериев: содержание $TG \geq 1,7$ ммоль/л плюс гиполипидемическая терапия, содержание $ХС-ЛВП < 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин плюс гиполипидемическая терапия, $АД \geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие СД 2-го типа.

ВНОК (2009) – ОТ больше 80 см у женщин и 94 см у мужчин плюс наличие двух из следующих критериев: $АД \geq 130/85$ мм рт. ст., $TG \geq 1,7$ ммоль/л, $ХС-ЛВП < 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, $ХС-ЛНП > 3,0$ ммоль/л, гипергликемия плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой от 7,8 до 11,1 ммоль/л включительно).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (v.11). Данные представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%), а также как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, Me (25; 75), где Me – медиана, 25- и 75-й процентиля. Характер распределения непрерывных показателей оценивался по тестам Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента. Оценка ассоциаций признаков проводилась

с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа и однофакторного анализа с использованием таблиц сопряженности. Долевое различие признаков вычислялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Также оценивалось отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики обследованных лиц по полу и возрастным группам представлены в таблице 1. Проведенная оценка распределения непрерывных показателей (см. табл. 1) указывает на наличие у всех непрерывных показателей ненормального распределения.

Таблица 1. Основные характеристики обследованных лиц выборки ($n = 1449$), $M \pm SD$ и Me (25; 75)

Table 1. Main characteristics of the surveyed sample persons, $M \pm SD$ and Me (25; 75).

Показатели Parameters	Мужчины Men		P_1	Женщины Women		P_2	P_3	P_4
	25–34 ($n = 292$)	35–44 ($n = 368$)		25–34 ($n = 315$)	35–44 ($n = 474$)			
Возраст, лет Age, years	30,1 \pm 2,6 30,9 (28,4; 32,7)	40,6 \pm 3,4 40,1 (38,1; 42,5)	< 0,0001	30,2 \pm 2,6 31,0 (28,8; 32,8)	40,6 \pm 3,3 40,4 (37,8; 42,5)	< 0,0001	0,570	0,898
ОТ, см АО, cm	90,8 \pm 12,7 89,4 (82,0; 97,0)	94,7 \pm 11,6 94,2 (86,7; 101,9)	< 0,0001	76,5 \pm 11,3 75,2 (69,0; 85,0)	82,8 \pm 12,9 80,0 (73,5; 90,0)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	26,0 \pm 4,9 25,2 (22,4; 28,2)	27,3 \pm 4,6 27,0 (24,0; 29,9)	0,001	23,6 \pm 5,2 22,8 (20,2; 26,6)	26,2 \pm 5,7 24,9 (22,1; 29,1)	< 0,0001	< 0,0001	0,002
Некурящие, % Nonsmoker, %	30,1	24,2	0,087	47,6	50,8	0,375	< 0,0001	< 0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л LDL, mmol/L	3,11 \pm 0,82 3,11 (2,53; 3,64)	3,40 \pm 0,96 3,35 (2,82; 3,99)	< 0,0001	2,86 \pm 0,78 2,75 (2,32; 3,35)	3,16 \pm 0,83 3,1 (2,55; 3,69)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,2 \pm 0,27 1,16 (1,0; 1,35)	1,21 \pm 0,85 1,16 (1,0; 1,37)	0,832	1,45 \pm 0,32 1,39 (1,24; 1,62)	1,43 \pm 0,31 1,37 (1,18; 1,6)	0,383	< 0,0001	< 0,0001
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,29 \pm 0,81 1,02 (0,74; 1,6)	1,48 \pm 1,12 1,19 (0,83; 1,74)	0,012	0,92 \pm 0,72 0,76 (0,56; 1,11)	1,05 \pm 0,59 0,91 (0,63; 1,23)	0,005	< 0,0001	< 0,0001
Глюкоза плазмы, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,75 \pm 0,52 5,73 (5,41; 6,14)	6,06 \pm 1,35 5,93 (5,52; 6,25)	< 0,0001	5,43 \pm 0,56 5,52 (5,1; 5,83)	5,66 \pm 0,63 5,62 (5,3; 5,93)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
САД, мм рт. ст. SAP, mmHg	125,0 \pm 11,8 123,5 (115,7; 132,5)	128,1 \pm 15,1 126,0 (117,5; 136,0)	0,004	111,8 \pm 11,3 111,0 (105,0; 118,5)	117,9 \pm 16,9 114,5 (106,0; 124,5)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст. DAP, mmHg	81,1 \pm 9,1 80,0 (74,0; 88,0)	85,3 \pm 10,9 84,0 (77,5; 91,5)	< 0,0001	72,7 \pm 8,8 72,5 (66,5; 77,5)	77,4 \pm 11,7 76,0 (69,5; 83,5)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание: p_1 – значимость различий соответствующего показателя между мужчинами 25–34 и 35–44 лет; p_2 – значимость различий соответствующего показателя между женщинами 25–34 и 35–44 лет; p_3 – значимость различий соответствующего показателя между мужчинами и женщинами 25–34 лет; p_4 – значимость различий соответствующего показателя между мужчинами и женщинами 35–44 лет.

Note: p_1 – significance of differences in the parameters between men aged 25–35 and 35–44 years; p_2 – significance of differences in the parameters between men aged 25–34 and 35–44 years; p_3 – significance of differences in the parameters between men and women aged 25–34 years; p_4 – significance of differences of the parameters between men and women aged 35–44 years.

Как следует из таблицы 1, в обеих возрастных группах среди мужчин регистрировались статистически значимые более высокие значения ОТ, ИМТ, ХС-ЛНП, ТГ, Гл, САД и ДАД, более низкие значения ХС-ЛВП, меньшая доля некурящих по отношению к аналогичным показателям среди женщин. Как среди мужчин, так и среди женщин с возрастом (во 2-й возрастной группе по отношению к 1-й) наблюдалось статистически значимое увеличение ОТ, ИМТ, ХС-ЛНП, ТГ, Гл, САД, ДАД. Также среди мужчин определялась тенденция к уменьшению доли некурящих с увеличением возраста (см. табл. 1).

Далее была изучена распространенность АО и других компонентов МС среди молодых лиц (табл. 2).

Показано, что частота встречаемости АО в группах мужчин и женщин оказалась сопоставимой, независимо от использованного критерия. При этом нами были получены близкие к статистически значимым гендерные различия в частоте АО_{102/88} в группе 35–44 лет (АО_{102/88} чаще определялось среди женщин – 27,8 vs 22,0%, $p = 0,059$).

Как среди мужчин, так среди женщин с увеличением возраста регистрировалось статистически значимое увеличение частоты АО_{94/80}, АО_{102/88}, АГ_{130/85}, гиперхолестеринемии ЛНП (гиперХС-ЛНП), гипергликемии (гиперГл), тенденция к увеличению гипертриглицеридемии (гиперТГ) у женщин.

Таблица 2. Распространенность абдоминального ожирения и других компонентов метаболического синдрома у лиц 25–44 лет г. Новосибирска (2013–2017 гг.)
Table 2. The prevalence rates of abdominal obesity and other components of metabolic syndrome in 25–44-year-old residents of Novosibirsk (2013–2017)

Показатели Parameters	25–34 лет 25–34 years		35–44 лет 35–44 years		25–44 лет 25–44 years		p_4	p_5		
	Мужчины Men, n (%) out of 292	Женщины Women, n (%) out of 315	Мужчины Men, n (%) out of 368	Женщины Women, n (%) out of 474	Мужчины Men, n (%) out of 660	Женщины Women, n (%) out of 789				
АО ^{94/80} АО ^{94/80}	102 (34,9)	97 (30,8)	182 (49,5)	234 (49,4)	284 (43)	331 (42,0)	0,980	0,679	0,0002	< 0,0001
АО ^{102/88} АО ^{102/88}	43 (14,7)	42 (13,3)	81 (22,0)	132 (27,8)	124 (18,8)	174 (22,1)	0,054	0,126	0,018	< 0,0001
АД ≥ 130/85 BP ≥ 130/85	121 (41,4)	36 (11,4)	200 (54,3)	129 (27,2)	321 (48,6)	165 (20,9)	< 0,0001	0,000	0,001	< 0,0001
TG ≥ 1,7 ммоль/л TG ≥ 1.7 mmol/L	65 (22,3)	24 (7,6)	97 (26,4)	54 (11,4)	162 (24,5)	78 (9,9)	< 0,0001	0,000	0,225	0,082
ХС-ЛВП < 1,0/1,2 ммоль/л HDL cholesterol < 1.0/1.2 mmol/L	59 (20,2)	71 (22,5)	73 (19,8)	124 (26,2)	132 (20,0)	195 (24,7)	0,032	0,033	0,907	0,249
ХС-ЛНП > 3 ммоль/л LDL cholesterol > 3 mmol/L	161 (55,1)	132 (41,9)	237 (64,4)	265 (55,9)	398 (60,3)	397 (50,3)	0,013	0,0002	0,016	< 0,0001
Гл. плазмы ≥ 6,1 ммоль/л Glucose ≥ 6.1 mmol/L	75 (25,7)	33 (10,5)	139 (37,8)	91 (19,2)	214 (32,4)	124 (15,7)	0,000	0,000	0,001	0,001

Примечание: p_1 – значимость гендерных различий соответствующего показателя в группе 25–34 лет; p_2 – значимость гендерных различий соответствующего показателя в группе 35–44 лет; p_3 – значимость гендерных различий соответствующего показателя у лиц 25–44 лет; p_4 – значимость различий соответствующего показателя между мужчинами 25–34 и 35–44 лет; p_5 – значимость различий соответствующего показателя между женщинами 25–34 и 35–44 лет.

Note: p_1 – significance of gender-related differences of the parameters in the group aged 25–34 years; p_2 – significance of gender-related differences in the parameters in the group aged 35–44 years; p_3 – significance of gender-related differences in the parameters in the group aged 25–44 years; p_4 – significance of differences in the parameters between men aged 25–34 and 35–44 years; p_5 – significance of differences in the parameters between women aged 25–34 and 35–44 years.

В общей выборке среди мужчин более чем в два раза чаще, чем среди женщин регистрировались АГ_{130/85} гипергл, почти в три раза чаще – гиперТГ. Доля лиц с АГ_{130/85} гиперТГ, гиперЛНП, гиперГл в обеих возрастных группах была выше среди мужчин, доля лиц с гипохолестеринемией ЛВП (гипоХС-ЛВП) – выше среди женщин лишь в группе 35–44 лет. По уровню распространенности у мужчин на 1-м месте оказалась гиперХС-ЛНП, на 2-м – АГ_{130/85}, на 3-м – АО_{94/80} у женщин на 1-м месте – гиперХС-ЛНП, на 2-м – АО_{94/80} (см. табл. 2).

Независимо от использованного критерия МС чаще регистрировался среди мужчин, чем среди женщин (рис. 1) как в целом среди лиц 25–44 лет, так и в обеих возрастных группах: в группе 25–34 лет частота МС NCEP ATP III, 2001 среди мужчин и женщин составила 14,7 и 7,6% соответственно ($p = 0,005$), МС IDF, 2005 – 22,3 и 11,1% ($p = 0,0002$), МС JIS, 2009 – 26,7 и 13,0% ($p < 0,0001$), МС ВНОК, 2009 – 24,3 и 12,7% ($p = 0,0002$); в группе 35–44 лет частота МС NCEP ATP III, 2001 среди мужчин и женщин составила 24,2 и 18,1% ($p = 0,032$), МС IDF, 2005 – 35,6 и 27,6% ($p = 0,014$), МС JIS, 2009 – 40,2 и 27,2% ($p < 0,0001$), МС ВНОК, 2009 – 38,0 и 28,5% соответственно ($p = 0,003$). Отмечено статистически значимое увеличение частоты МС

с возрастом как среди мужчин ($p < 0,01$), так среди женщин ($p < 0,01$) независимо от использованного критерия.

Далее были изучены ассоциации АО с другими компонентами МС посредством однофакторного анализа (табл. 3).

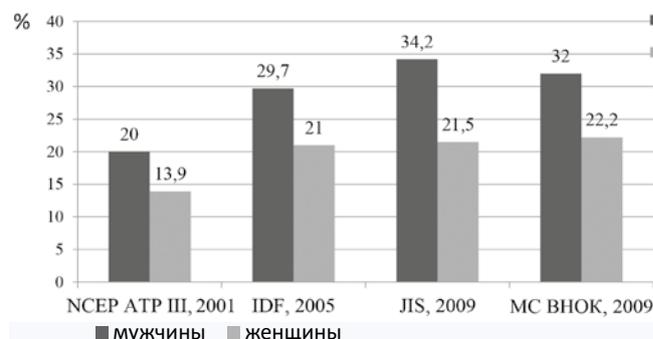


Рис. 1. Распространенность метаболического синдрома по различным критериям среди молодого населения г. Новосибирска

Fig. 1. The prevalence of metabolic syndrome in men and women among the young population of Novosibirsk by various criteria

Таблица 3. Однофакторный анализ ассоциаций абдоминального ожирения с другими компонентами метаболического синдрома (ОШ; 95% ДИ)

Table 3. Univariate analysis of the associations of abdominal obesity with other components of metabolic syndrome (OR; 95% CI)

Показатели Parameters	Мужчины Men		Женщины Women	
	АО _{94/80}	АО _{102/88}	АО _{94/80}	АО _{102/88}
АД ≥ 135/85 мм рт. ст. BP ≥ 135/85 mmHg	2,166 (1,582–2,964) $p < 0,0001$	3,035 (1,992–4,623) $p < 0,0001$	4,670 (3,212–6,791) $p < 0,0001$	5,713 (3,919–8,329) $p < 0,0001$
ХС-ЛНП > 3 ммоль/л LDL > 3 mmol/L	1,508 (1,096–2,074) $p = 0,011$	1,359 (0,902–2,046) $p = 0,141$	1,634 (1,229–2,173) $p = 0,001$	1,491 (1,061–2,095) $p = 0,021$
ХС-ЛВП cholesterol < 1/1,2 ммоль/л HDL cholesterol < 1/1.2 mmol/L	4,207 (2,781–6,365) $p < 0,0001$	2,800 (1,816–4,318) $p < 0,0001$	2,741 (1,966–3,827) $p < 0,0001$	3,021 (2,107–4,332) $p < 0,0001$
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л TG ≥ 1.7 mmol/L	5,153 (3,486–7,618) $p < 0,0001$	4,767 (3,149–7,218) $p < 0,0001$	6,367 (3,600–11,260) $p < 0,0001$	3,559 (2,197–5,765) $p < 0,0001$
Гл ≥ 6,1 ммоль/л Glucose ≥ 6.1 mmol/L	1,959 (1,408–2,725) $p < 0,0001$	2,054 (1,378–3,061) $p < 0,0001$	2,546 (1,717–3,774) $p < 0,0001$	3,356 (2,235–5,040) $p < 0,0001$

Примечание: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – степень статистической значимости ассоциаций.

Note: OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval, p – significance of associations.

По результатам однофакторного анализа (см. табл. 3) независимо от использованного критерия АО ассоциировалось со всеми компонентами МС как у мужчин, так и у женщин (исключение составило отсутствие статистически значимой связи между АО_{102/88} и гиперХС-ЛНП у мужчин).

Обсуждение

В структуре причин инвалидности взрослого населения в Российской Федерации болезни системы кровообращения занимают первое ранговое место [9]. В

последние годы частота развития ССЗ у лиц молодого возраста увеличивается, что представляет собой важную социально-экономическую проблему из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности [10]. С целью выделения людей, имеющих повышенный риск ССЗ и сахарного диабета 2-го типа, предложена концепция МС, основным критерием которого стало АО. В настоящем исследовании была изучена частота АО и других компонентов МС ввиду их ключевой позиции в сердечно-сосудистом континууме.

Результаты нашего исследования оказались сопоставимы с результатами проекта ЭССЕ-РФ [11]: средние значения ИМТ как у мужчин, так и у женщин 25–34 и 35–44 лет были идентичны; средние значения ОТ – незначительно выше в нашем исследовании. Частота $AO_{102/88}$ у лиц обоих полов в группе 35–44 лет также имела сопоставимые значения, в группе 25–34 лет она была незначительно выше среди мужчин в нашем исследовании (14,7 vs 11,5%), ниже – среди женщин (13,3 vs 15,4%).

В выполненном нами исследовании не выявлено статистически значимых гендерных различий в частоте $AO_{94/80}$, $AO_{102/88}$ (см. табл. 2), при этом определена тенденция к большей распространенности $AO_{102/88}$ среди женщин в группе 35–44 лет (27,8 vs 22,0%, $p = 0,054$).

Висцеральная жировая ткань представляет собой сложный, высокоактивный метаболический и эндокринный орган, обладающий уникальными молекулярными свойствами. Уже на ранних стадиях появления избыточной массы тела в висцеральных адипоцитах запускаются патологические процессы, приводящие к избыточному поступлению в кровоток большого количества токсичных СЖК, что, в свою очередь, способствует развитию атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [12–14].

Важным представилась оценка распространенности и других компонентов МС: гиперТГ, гиперХС-ЛНП, гипоХС-ЛВП, гиперГл, АГ_{130/85} (см. табл. 2). Так, были выявлены принципиальные гендерные различия для большинства компонентов МС: среди мужчин статистически значимо больше, чем среди женщин оказалась частота АГ_{130/85} (48,6 vs 20,9%, $p < 0,0001$), гиперТГ (24,5 vs 9,9%, $p < 0,0001$), гиперХС-ЛНП (60,3 vs 50,3%, $p = 0,0002$), гиперГл (32,4 vs 15,7%, $p < 0,0001$). Аналогичная тенденция прослеживалась в обеих возрастных группах. Среди женщин зарегистрирована большая, чем у мужчин частота гипоХС-ЛВП (24,7 vs 20,0%, $p = 0,033$).

По литературным данным, в Российской Федерации одним из доминирующих компонентов МС является АГ [15]. По результатам нашего исследования, из всех компонентов МС среди мужчин 25–44 лет лидировали гиперХС-ЛНП (60,3%), АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. (48,6%), $AO_{94/80}$ (43,0%), среди женщин 25–44 лет – гиперХС-ЛНП (50,3%), $AO_{94/80}$ (42,0%). С увеличением возраста (во 2-й возрастной группе по отношению к 1-й) определялось статистически значимое увеличение распространенности АО, гиперХС-ЛНП, гиперГл, АГ_{130/85} у лиц обоих полов (см. табл. 2), при этом у женщин с увеличением возраста выявлена тенденция по нарастанию частоты гиперТГ ($p = 0,082$).

Очевидным становится факт, что при отсутствии гендерных различий в распространенности АО имеется значительное преобладание гиперТГ, гиперГл, АГ_{130/85} и гиперХС-ЛНП среди мужчин. Можно предположить наличие нескольких факторов (или их сочетаний), объясняющих данное явление. Один из них – биологические отличия женщин и мужчин, а именно: разница в экспрессии генов половых хромосом и, следовательно, отличия в уровне половых гормонов, что ведет к половым особенностям функционирования сердечно-сосудистой системы [16,

17]. Хорошо известно протективное действие эстрогенов в отношении ССЗ, в том числе АГ. По данным ряда авторов, у женщин в возрасте до 40 лет АГ реже выявляется, чем у мужчин [18]. В числе механизмов выделяются следующие: поддержание нормальной функции сосудистого эндотелия (увеличение эндотелийзависимой продукции оксида азота, простациклина и развитие вазодилатации); снижение активности ренина плазмы, ангиотензинпревращающего фермента, экспрессии АТ1 рецепторов сосудов и продукции супероксида; снижение содержания эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным действием [19]. При этом помимо биологических чрезвычайно важны и социально-культурные факторы: различия в поведении, характере питания [20], образе жизни, способах борьбы со стрессом, нарушение сна, приверженность к лечению и профилактике заболеваний [21]. Как показало наше исследование, доля некурящих среди мужчин была значительно меньше аналогичного показателя среди женщин в обеих возрастных группах (см. табл. 1): в группе 25–34 лет – 30,1 vs 47,6% ($p < 0,0001$), в группе 35–44 лет – 24,2 vs 50,8% соответственно ($p < 0,0001$). Помимо этого, среди мужчин определялась тенденция к уменьшению доли некурящих с увеличением возраста ($p = 0,087$). Таким образом, мужчины имели более неблагоприятный профиль табакокурения, являющийся определенным фактором риска дислипидемий и ССЗ в целом.

Тем не менее, по результатам однофакторного анализа (см. табл. 3), независимо от использованного критерия и у мужчин, и у женщин при АО относительный риск выявления других компонентов МС был выше (исключение составило отсутствие статистически значимой связи $AO_{102/88}$ и гиперХС-ЛНП у мужчин). При $AO_{94/80}$ наибольший относительный риск определялся для гиперТГ как у мужчин (ОШ = 5,153), так и у женщин (ОШ = 6,367). Ранее в исследованиях была выявлена тесная связь между ожирением и повышенными уровнями ТГ и глюкозы, при этом наиболее выраженные ассоциации были получены между ожирением и АГ ОШ: 2,71 и 2,52 у мужчин и женщин соответственно [22].

В эпидемиологических исследованиях встречаемость МС среди взрослого населения варьирует от 20 до 45%. АО является наиболее часто наблюдаемым компонентом МС [23]. Согласно данным нашего исследования, частота МС ВНОК, 2009 составила среди мужчин 25–44 лет 32,0%, среди женщин 25–44 лет – 21,5% (см. рис. 1). Наименьшая частота МС регистрировалась по критериям NCEP ATP III (среди мужчин – 20,0%, среди женщин – 13,9%). Независимо от использованного критерия, МС чаще регистрировался среди мужчин, отмечено увеличение его частоты во 2-й возрастной группе по отношению к 1-й у лиц обоих полов. Полученные результаты относительно МС частично согласовывались с литературными данными. Распространенность МС NCEP ATP III, 2001 среди жителей 24–39 лет Финляндии составила 13,0%; среди жителей Италии 25–74 лет – 16,2% (17,6% – у мужчин и 14,8% – у женщин) [24], среди жителей 43–52 лет Франции – 14,4% (МС IDF, 2005 – 17,8%) [25], среди жителей Китая 35–74 лет – 30,5% [26].

Заключение

Несмотря на отсутствие гендерных различий в распространенности $AO_{94/80}$ (среди мужчин – 43,0%, среди женщин – 42,0%), выполненное исследование продемонстрировало значительное преобладание среди мужчин гиперХС-ЛНП, гиперТГ, гиперГл, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Полученные данные согласовывались с об-

щероссийскими, не противоречили общемировым тенденциям и явились прогностически неблагоприятными в отношении кардиоваскулярной патологии среди молодого населения г. Новосибирска (особенно среди мужчин), что требует оперативного принятия мер по своевременному выявлению и коррекции модифицируемых факторов риска данной патологии.

Литература

1. Patel K.K., Taksler G.V., Hu B., Rothberg M.B. Prevalence of elevated cardiovascular risks in young adults: A cross-sectional analysis of national health and nutrition examination surveys. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(12):876–882. DOI: 10.7326/m16-2052.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практическая медицина*. 2010;5(44):81–101.
3. Singh M., Venencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators. *Int. Rev. Immunol.* 2019;38(4):157–171. DOI: 10.1080/08830185.2019.1638921.
4. Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA), в 2 т. Под ред. акад. Никитина Ю.П. Новосибирск: акад. изд-во ГЕО; 2016:699.
5. Ryden L., Standl E., Bartnik M., den Berghe G.V., Betteridge J., de Boer M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J. Suppl.* 2007;9(C1):C3–C74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl261.
6. Pasternak R. National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines on the Detection, Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (ATP III). *ACC Cur. J. Rev.* 2002;11(4):37–45. DOI: 10.1016/s1062-1458(02)00670-0.
7. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med.* 2006;23(5):469–480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
8. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P., Cleeman J., Donato K. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.
9. Инвалидность и социальное положение инвалидов в России; под ред. Т.М. Малевой. М.: Дело; 2017:256.
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
11. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
12. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;163(5):608–611. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
13. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):92–98. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-92-98.
14. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104–112. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
15. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечения и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–466. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
16. Potočnjak I., Bodrožić-Džakić T., Šmit I., Trbušić M., Milošević M., Degoricija V. Gender-associated differences in acute heart failure patients presenting to emergency department. *Acta Clinica Croatica*. 2015;54(3):257–265.
17. Kes V.B., Jurašić M.J., Zavoreo I., Lisak M., Jelec V., Matovina L.Z. Age and gender differences in acute stroke hospital patients. *Acta Clinica Croatica*. 2016;55(1):69–78.
18. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):101–104.
19. Pechère-Bertschi A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am. J. Hypertens.* 2004;17(10):994–1001. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.009.
20. Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Веревкин Е.Г., Денисова Д.В., Малютин С.К., Батлук Т.И. и др. Оценка связи фактического питания с фактором риска атеросклероза – абдоминальным ожирением у женщин г. Новосибирска. *Атеросклероз*. 2017;13(4):25–31. DOI: 10.15372/ATER20170404.
21. Di Pilla M., Bruno R.M., Taddei S., Viridis A. Gender differences in the relationships between psychosocial factors and hypertension. *Maturitas*. 2016;93:58–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.003.
22. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
23. Gierach M., Gierach J., Ewertowska M., Arndt A., Junik R. Correlation between body mass index and waist circumference in patients with metabolic syndrome. *ISRN Endocrinology*. 2014:514589. DOI: 10.1155/2014/514589.
24. Mattsson N., Rönnemaa T., Juonala M., Viikari J., Raitakari O. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Int. Med.* 2007;261(2):159–169. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01752.x.
25. Vernay M., Salanave B., de Peretti C., Druet C., Malon A., Deschamps V. et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *Int. J. Public Health*. 2013;58(6):855–864. DOI: 10.1007/s00038-013-0501-2.
26. Zuo H., Shi Z., Hu X., Wu M., Guo Z., Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009;58(8):1102–1108. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.04.008.

References

- Patel K.K., Taksler G.B., Hu B., Rothberg M.B. Prevalence of elevated cardiovascular risks in young adults: A cross-sectional analysis of national health and nutrition examination surveys. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(12):876–882. DOI: 10.7326/m16-2052.
- Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnosis and treatment of metabolic syndrome (2nd revision). *Prakticheskaya meditsina*. 2010;5(44):81–101 (In Russ.).
- Singh M., Benencia F. Inflammatory processes in obesity: focus on endothelial dysfunction and the role of adipokines as inflammatory mediators. *Int. Rev. Immunol.* 2019;38(4):157–171. DOI: 10.1080/08830185.2019.1638921.
- Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) in two volumes; edit. by Acad. Nikitin Yu.P. Novosibirsk: Acad. Publishing House GEO; 2016:699 (In Russ.).
- Ryden L., Standl E., Bartnik M., den Berghe G.V., Betteridge J., de Boer M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J. Suppl.* 2007;9(C1):C3–C74. DOI:10.1093/eurheartj/ehl261.
- Pasternak R. National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines on the Detection, Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults: Adult Treatment Panel III (ATP III). *ACC Cur. J. Rev.* 2002;11(4):37–45. DOI: 10.1016/s1062-1458(02)00670-0.
- Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med.* 2006;23(5):469–480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P., Cleeman J., Donato K. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.
- Disability and social status of disabled people in Russia; edit. T.M. Malyova. Moscow: Delo; 2017:256 (In Russ.).
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207–274. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (In Russ.).
- Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;163(5):608–611. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
- Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Barbarash O.L. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):92–98 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-92-98.
- Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104–112. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
- Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Potočnjak I., Bodrožić-Džakić T., Šmit I., Trbušić M., Milošević M., Degoricija V. Gender-associated differences in acute heart failure patients presenting to emergency department. *Acta Clinica Croatica*. 2015;54(3):257–265.
- Kes V.B., Jurašić M.J., Zavoreo I., Lisak M., Jelec V., Matovina L.Z. Age and gender differences in acute stroke hospital patients. *Acta Clinica Croatica*. 2016;55(1):69–78.
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Gender differences in cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):101–104 (In Russ.).
- Pechère-Bertschi A., Burnier M. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation. *Am. J. Hypertens.* 2004;17(10):994–1001. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.009.
- Kuntsevich A.K., Mustafina S.V., Verevkin E.G., Denisova D.V., Malyutina S.K., Batluk T.I. et al. Association of dietary intake with a risk factor of atherosclerosis – abdominal obesity among women of Novosibirsk. *Atherosclerosis*. 2017;13(4):25–31 (In Russ.). DOI: 10.15372/ATER20170404.
- Di Pilla M., Bruno R.M., Taddei S., Viridis A. Gender differences in the relationships between psychosocial factors and hypertension. *Maturitas*. 2016;93:58–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.003.
- Balanova Y.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123–130 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Gierach M., Gierach J., Ewertowska M., Arndt A., Junik R. Correlation between body mass index and waist circumference in patients with metabolic syndrome. *ISRN Endocrinology*. 2014;5:14589. DOI: 10.1155/2014/514589.
- Mattsson N., Rönnemaa T., Juonala M., Viikari J., Raitakari O. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Int. Med.* 2007;261(2):159–169. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01752.x.
- Vernay M., Salanave B., de Peretti C., Druet C., Malon A., Deschamps V. et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006–2007). *Int. J. Public Health*. 2013;58(6):855–864. DOI: 10.1007/s00038-013-0501-2.
- Zuo H., Shi Z., Hu X., Wu M., Guo Z., Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009;58(8):1102–1108. DOI:10.1016/j.metabol.2009.04.008.

Информация о вкладе авторов

Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Облаухова В.И. – сбор и анализ литературных данных.

Денисова Д.В. – разработка дизайна исследования и организация сбора данных.

Ковалькова Н.А. – анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Information on author contributions

Ragino Y.I. – development of concept and design of the study, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, and final approval of the article for publication.

Oblaukhova V.I. – collection and analysis of literature data.

Denisova D.V. – development of research design and organization of data collection.

Kovalkova N.A. – analysis and interpretation of data and writing the manuscript.



Сведения об авторах

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, врио руководителя Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0002-4936-8362.

E-mail: ragino@mail.ru.

Облаухова Вероника Игоревна, аспирант, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0001-5893-7726.

E-mail: napryushkina34@gmail.com.

Денисова Диана Вахтанговна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория профилактической медицины, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0002-2470-2133.

E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Ковалькова Наталья Алексеевна, канд. мед. наук, руководитель научно-инновационного отдела, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0001-5368-1899.

E-mail: terap2000@yandex.ru.

 **Рагино Юлия Игоревна**, e-mail: ragino@mail.ru.

Information about the authors

Yulia I. Ragino, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Head of Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4936-8362.

E-mail: ragino@mail.ru.

Veronika I. Oblaukhova, Postgraduate, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5893-7726

E-mail: napryushkina34@gmail.com.

Diana V. Denisova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2470-2133.

E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Natalia A. Kovalkova, Cand. Sci. (Med.), Head of Research and Innovation Department, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5368-1899.

E-mail: terap2000@yandex.ru.

 **Yulia I. Ragino**, e-mail: ragino@mail.ru.

Received November 01, 2019

Поступила 01.11.2019



К сведению авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении рукописей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» / “The Siberian Medical Journal”, просим авторов руководствоваться принятыми в нашем издании **правилами**. Они составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов www.ICMJE.org. Проведение и описание всех клинических исследований должно полностью соответствовать стандартам CONSORT www.consort-statement.org

Наименование и содержание рукописей, публикуемых в журнале «Сибирский медицинский журнал», должно соответствовать следующим группам специальностей научных работников: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, 14.01.08 – педиатрия, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение, 14.03.02 – патологическая анатомия, 14.03.03 – патологическая физиология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Основные рубрики журнала

- ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Условия публикации рукописей

1. В редакцию материалы направляются единственным способом: **ON-LINE НА ОФИЦИАЛЬНОМ САЙТЕ ЖУРНАЛА** <https://cardiotomsk.elpub.ru> в формате .doc или .docx.

2. 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 значительной части текста рукописи, направленной в «Сибирский медицинский журнал», в других печатных и электронных изданиях, статья снимается с публикации.

3. 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**.

4. Авторы всех рукописей должны соблюдать декларацию Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикаций» <https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya>.

5. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, раз-

работанным 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 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать письменное информированное согласие на участие в исследовании; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

6. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации; необходимо указать номер протокола заседания этического комитета, одобряющего исследование.

7. Статья должна иметь **сопроводительное письмо** на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. Письмо предоставляется отдельным файлом и должно содержать следующую информацию:

- рукопись не находится на рассмотрении в другом издании;
- рукопись не была ранее опубликована;
- рукопись содержит полное раскрытие финансирования исследования и возможного конфликта интересов в тексте и в резюме;
- все авторы рукописи ее читали и безоговорочно одобрили;
- авторы несут ответственность за все аспекты работы, включая достоверность представленных в рукописи материалов, ручаются за их точность и безупречность.

Авторские права

Авторы рукописи соглашаются со следующим:

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

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

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

Требования к оформлению рукописей

1. **Объем** оригинальных статей должен составлять до 20 тысяч знаков, обзоров и лекций – до 30 тысяч знаков, опи-

саний случаев из практики – до 10 тысяч знаков, не включая список литературы, иллюстрации и графики. Рукопись представляется on-line в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

2. **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.

3. Текст должен содержать не более 5 таблиц и не более 5 рисунков. Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы, **размещены непосредственно в тексте статьи**, их размер не должен превышать 170 x 240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуются как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуночную подпись. Рекомендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg, .bmp, .gif, .tiff.

4. Текст не должен быть перегружен аббревиатурами. В названиях таблиц и в подрисуночных подписях аббревиатуры не используются. При использовании аббревиатур в содержании таблиц и рисунков, их расшифровка приводится в примечаниях.

5. **Названия таблиц, текст в строках и столбцах таблиц, подрисуночные подписи, текст в рисунках, примечания приводятся сначала на русском, затем на английском языках.**

Требования к структуре рукописей

Рукописи с результатами оригинальных исследований обязательно должны иметь структуру на основе IMRAD, т.е. содержать следующие разделы:

- Титульная страница
- Структурированная IMRAD аннотация
- Введение
- Материал и методы
- Результаты
- Обсуждение (разделы «Результаты» и «Обсуждение» можно объединить)
- Заключение или Выводы
- Благодарности
- Литература/References
- Информация о вкладе авторов (если рукопись написана в соавторстве)
- Сведения об авторах

Обзоры и лекции, статьи по общественному здоровью и здравоохранению, как и аннотации к этим типам публикаций, могут не иметь указанной структуры.

Титульная страница содержит (на русском и английском языках!):

- заголовок статьи строчными буквами (первая буква названия – заглавная);
- инициалы и фамилии авторов (И.И. Иванов / Ivan I. Ivanov, транслитерировать по системе BGN (*Board of Geographic Names*) на сайте <http://www.translit.ru>);
- официальные названия учреждений без сокращений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), город и страну. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языке. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>;

- конфликт интересов: указывается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании статьи; при отсутствии таковой следует указать «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*»/“*The authors do not declare a conflict of interest*”;

- прозрачность финансовой деятельности: этот фрагмент рукописи содержит информацию об источнике финансирования научного исследования; здесь уместно привести специальную информацию о финансировании работы (бюджетное финансирование, названия фондов, номера и названия грантов и стипендий, благодаря которым было выполнено и опубликовано данное исследование).

Аннотация

Резюме статьи обязательно должно быть представлено на русском и английском языках, выделяется словом «Аннотация» (в англоязычном варианте Abstract). **Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации**, является квинтэссенцией содержания статьи с упором на новые данные, основную гипотезу и выводы. Для англоязычного пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи. В оригинальных исследованиях **аннотация должна быть структурированной**, повторяя структуру статьи, включая раскрытие конфликта интересов. Отсутствие структуры при сохранении общей логики изложения содержания допускается в аннотациях и тексте обзоров, лекций, статей по общественному здоровью и здравоохранению.

Объем аннотации не должен превышать 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, в ней не должно быть нерасшифрованных аббревиатур, 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. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи; следует использовать англоязычную специальную терминологию. Аннотация заканчивается перечнем **ключевых слов** (3–8), которые отражают основное содержание статьи.

Введение

Необходимо обосновать актуальность исследования и четко сформулировать его цель. Важно объяснить читателю, что именно побудило Вас приступить к работе: существование нерешенного или малоизученного вопроса, несоответствия в данных разных авторов, появление нового перспективного материала или уникального образца, новый взгляд на имеющиеся данные? Почему выбранная Вами проблема важна и интересна? Во вводной части обязательно ссылки на предшественников.

Материал и методы

Приводится описание исследованных групп с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Описывается дизайн (схема проведения) исследования; рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала. Необходимо указать,



какие статистические методы и компьютерные программы применялись для обоснования полученных выводов. Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. Полученные данные по возможности должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.). Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и обозначениям.

Если показатель может быть рассчитан разными методами, то следует указать, какой именно метод применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена и т.п.). Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев. В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости для используемого статистического критерия.

Результаты / Обсуждение

В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются наиболее значимые закономерности. Возможно использование ссылок и коротких элементов обсуждения.

Обсуждение может быть выделено в качестве отдельного раздела, а может быть объединено с разделом «Результаты». 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 / Выводы

Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия в этом разделе.

Литература / References

Включение источников информации в Литературу/References должно быть оправдано логикой рукописи и обосновано ее содержанием. Недопустимы ссылки на публикации по договоренности с их авторами в качестве выполнения взаимных обязательств.

Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит

корректная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

Следует цитировать в оригинальных статьях не более 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.п.

В тексте рукописи источники информации обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки; в списке литературы перечисляются в порядке их цитирования по тексту. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных.

Англоязычные источники информации без изменений переносятся в References из раздела Литература. Описание источников информации на других языках приводятся **на латинице**. При этом фамилии авторов неанглоязычных источников информации и выходные данные статей и книг транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык. Названия периодических изданий транслитерируются, за исключением журналов, которые рекомендуют для цитирования (For citation) и используют в журнале (и в МНБД) параллельное англоязычное название. Завершается описание неанглоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (например, In Russ.). Рекомендуется использовать систему транслитерации <http://www.translit.ru>.

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine, PubMed, 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 *с инициалами после фамилий*. Должны быть представлены **все авторы, если их количество не превышает шести**; если авторов больше шести, то указываются шесть авторов «и др.» (в References – «et al.»).

б) Название книги или статьи.

в) Выходные данные.

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. В списке литературы город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). В References любой город приводится полностью. Если ссылка приводится на главу из книги, сначала указываются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.:» (в английской версии «In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в

его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании **статьи** из журнала указываются фамилии и инициалы авторов, затем название статьи. Название журнала пишется курсивом, после него 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 библиографической ссылки на книгу

В Литературе:

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512.

В References:

Medik V.A. Morbidity of the population: history, current state and methodology of the study. Moscow: Meditsina; 2003:512 (In Russ.).

Пример библиографической ссылки на статью

В Литературе:

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.

В References:

Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic regulation of functional state of heart (part I). *The Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13.

Пример библиографической ссылки на электронные ресурсы

В Литературе:

Полужетов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;111(9):1018.

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

В References:

Poluektov M.G. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2011;111(9):1018 (In Russ.).

<http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/> (12.12.2014).

Варианты библиографического описания материалов конференций

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7272/>

Варианты библиографического описания патентов

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7260/>

Варианты библиографического описания ресурсов удаленного доступа

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7274/>

Информация о вкладе авторов

Этот раздел должен присутствовать во всех статьях, написанных в соавторстве. Рукопись должна содержать описа-

ние вклада каждого автора в ее подготовку в соответствии с международными критериями авторства. Формулировка авторского вклада может зависеть от типа статьи и должна быть точной, краткой, по возможности – неформализованной. Согласно международным стандартам, каждый автор должен принять непосредственное и существенное участие во всех аспектах представленной работе, а именно:

- внести существенный вклад в концепцию и дизайн и/или получение данных и/или анализ и интерпретацию данных;

- принять участие в написании черновика рукописи и/или переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы;

- безоговорочно одобрить версию рукописи, подаваемую в журнал, а также все варианты, которые будут поданы до принятия статьи к печати (например, в процессе рецензирования).

Каждый автор разрешает корреспондирующему автору принимать тактические решения относительно рукописи в ходе редакционно-издательского процесса.

Пример описания вклада авторов в подготовку рукописи

AAA и BBB предложили концепцию исследования и разработали его протокол. ННН и ООО организовали сбор данных и осуществили забор биопсийного материала, ККК провел оценку биомаркеров повреждения миокарда в плазме крови и участвовал в обсуждении результатов. ВВВ и ЕЕЕ сформировали выборку пациентов, выполнили хирургическое вмешательство и проводили послеоперационное наблюдение. ААА, ВВВ и ХХХ анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с ККК внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Пример критериев авторства приведен также

<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/cse-policies/retreat-and-task-force-papers/authorship-task-force/a-new-standard-for-authorship/>, желательное выполнение 2–3 критериев.

Сведения об авторах

(на русском и английском языках)

В конце статьи представляется подробная информация о каждом авторе: ФИО полностью в русском варианте; в английском варианте – имя, первая буква отчества с точкой и фамилия; научная степень, звание, должность, учреждение; **обязательно указывается ORCID**.

Корреспондирующий автор выделяется отдельно, обязательно указываются его электронный адрес и телефон, который не будет опубликован в журнале.

Пример

Иванов Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент, кафедра терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0000-0000-0000.

E-mail:

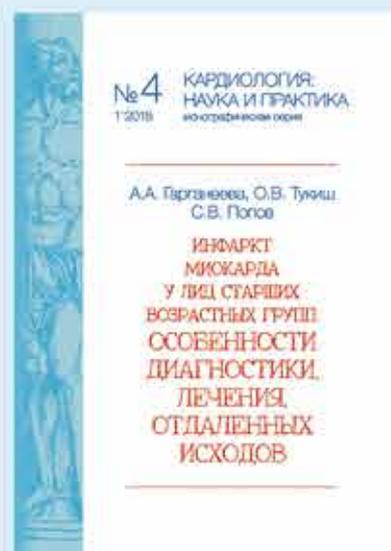
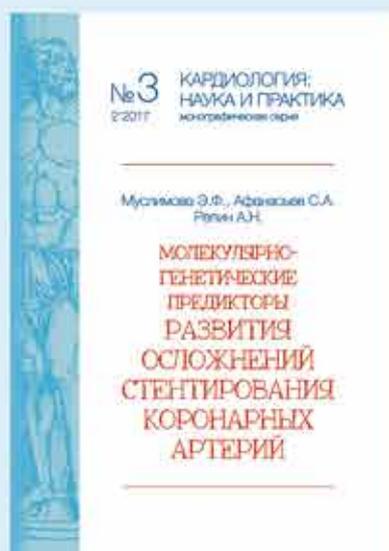
Ivan I. Ivanov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Therapy Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0000-0000-0000.

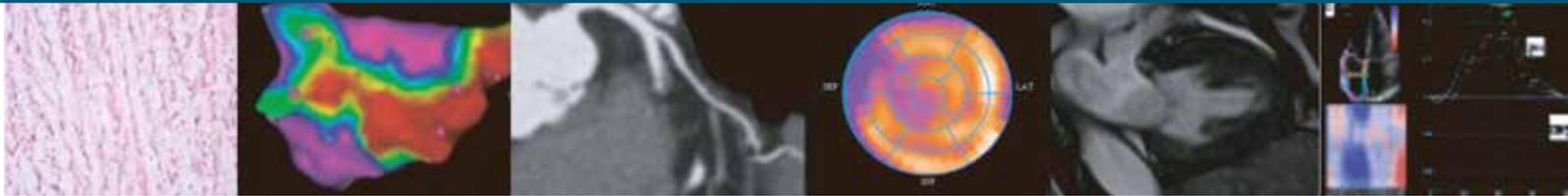
E-mail:



**ТОМСКИЙ НИИЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ**

Вышли в свет книги
монографической серии
**КАРДИОЛОГИЯ:
НАУКА И ПРАКТИКА**





Сибирский медицинский журнал
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

1'2020
Том 35