

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

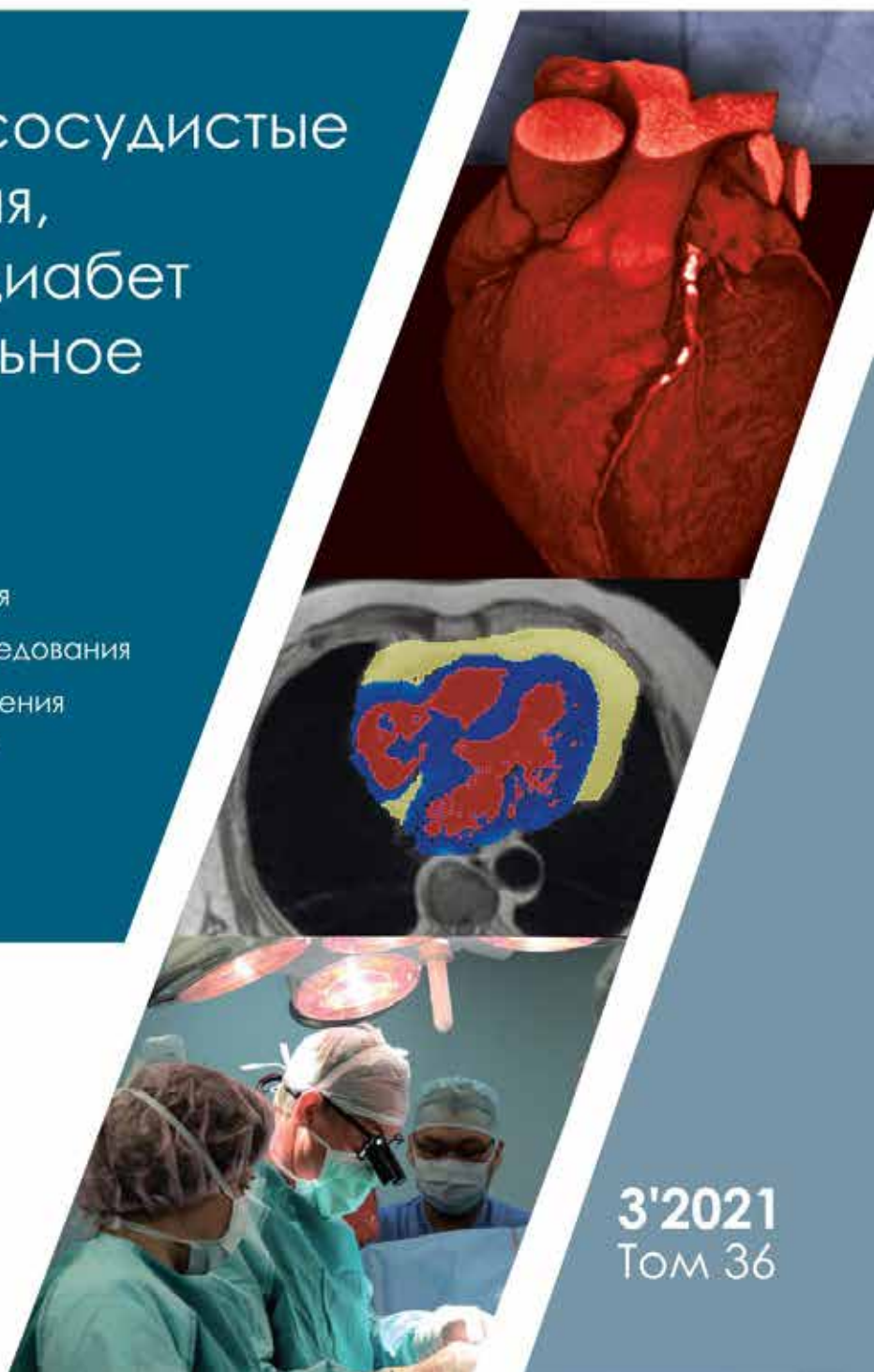
ТЕМА
ВЫПУСКА

Сердечно-сосудистые
заболевания,
сахарный диабет
и висцеральное
ожирение

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



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



3'2021
Том 36

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

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

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 36, № 3, 2021

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

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 36, No. 3, 2021

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

- От научных редакторов номера 12 From the editors of the issue
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ** **REVIEWS AND LECTURES**
- 14** **Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Mordovin V.F.**
Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор)
Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review)
- 23** **Zaletova T.S., Zainudinov Z.M.**
Роль микронутриентов в реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения
The role of micronutrients in the rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident
- 27** **Manvelyan D.V., Vechersky Y.Y., Zatolokin V.V., Kuznetsov M.S., Kozlov B.N.**
Лимфатические осложнения после выделения венозных кондуитов при операциях аортокоронарного шунтирования
Lymphatic complications after harvesting venous conduits in coronary artery bypass grafting surgery
- 35** **Poteev M.A., Stogniy N.Yu.**
Отдаленные результаты коронарного шунтирования у мужчин и женщин: влияние фактора пола (обзор литературы)
Long-term results of coronary artery bypass grafting in men and women: Impact of gender factor (Review)
- 45** **Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O.**
Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса
Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** **CLINICAL INVESTIGATIONS**
- 51** **Popov K.A., Bondarenko I.Z., Biryukova E.V., Shatskaya O.A., Tarbaeva N.V., Vorontsov A.V., Shestakova M.V.**
Возможности прогнозирования доклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при помощи магнитно-резонансной томографии сердца
Possibilities of predicting preclinical forms of cardiovascular diseases in young patients with type 1 diabetes mellitus using cardiac magnetic resonance imaging
- 60** **Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Andreev S.L., Gorbunov A.S., Gudkova A.A.**
Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастом постпрандиальной гликемии
The level of reactive oxygen species production by adipocytes of epicardial adipose tissue is associated with an increase in postprandial glycemia in patients with severe coronary atherosclerosis
- 68** **Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Y.A., Brel N.K., Kokov A.N., Sinitskiy M.Yu., Ivanov S.V., Kashtalap V.V., Avramenko O.E., Barbarash O.L.**
Взаимосвязь экспрессии генов адипоцитокинов и кальцификации коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца
Relationships between the expression of adipocytokine genes and the calcification of coronary arteries in patients with coronary artery disease
- 78** **Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Kosharnaya R.S., Shestakova M.V.**
Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа
Relationships between parameters of cardiorespiratory function and bioimpedance analysis in young patients with type 1 diabetes mellitus
- 87** **Kostitsyna J.A., Musina N.N., Arzhanik M.B., Saprina T.V.**
Оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов
Assessment of significance of erythrocyte indices as metabolic and microvascular complications markers in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

**Сваровская А.В., Кужелева Е.А., Огуркова О.Н.,
Гарганеева А.А.**

Значимость абдоминального ожирения и маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий

Губанова М.В., Кушнарченко Н.Н., Караваева Т.М.

Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой

**Кручинкина Е.В., Огуркова О.Н., Гусакова А.М.,
Суслова Т.Е., Рябов В.В.**

Особенности течения острой декомпенсации ишемической сердечной недостаточности и/или продолжающегося неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 6-го типа

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К.,
Сиротина М.А., Маслов Л.Н.**

Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном метаболическом синдроме

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Еганян Р.А., Калинина А.М., Горный Б.Э., Концевая А.В.,
Драпкина О.М., Tsushita K.**

Динамика структуры питания и факторов риска метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением при диетологическом консультировании и дистанционном контроле

**Дербенева С.А., Залетова Т.С., Шапошникова Н.Н.,
Стародубова А.В.**

Иновационные пищевые технологии в лечении больных кардиохирургического профиля с сопутствующим ожирением

Шрайнер Е.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И.

Ассоциация средовых факторов с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Кливер Е.Н., Васильцева О.Я., Едемский А.Г.,
Гранкин Д.С., Зейналов Д.Ф., Чернявский А.М.**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

**Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С.,
Козлов Б.Н.**

Клинический случай гибридного лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты

Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Попов С.В.

Опыт применения неинвазивного длительного мониторинга электрокардиограммы у пациентов с различными нарушениями ритма сердца

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

**97 Svarovskaya A.V., Kuzheleva E.A., Ogurkova O.N.,
Garganeeva A.A.**

Significance of abdominal obesity and endothelial dysfunction marker in patients undergoing elective coronary stenting

104 Gubanova M.V., Kushnarenko N.N., Karavaeva T.M.

Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in prediction of hypertension development in patients with gout

**111 Kruchinkina E.V., Ogurkova O.N., Gusakova A.M.,
Suslova T.E., Ryabov V.V.**

Features of the course of acute decompensated ischemic heart failure and/or ongoing adverse left ventricular remodeling in patients with identified human herpes virus type 6

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

**119 Naryzhnaya N.V., Birulina Y.G., Kurbatov B.K.,
Sirotnina M.A., Maslov L.N.**

Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**127 Eganyan R.A., Kalinina A.M., Gornyi B.E., Kontsevaya A.V.,
Drapkina O.M., Tsushita K.**

Dynamics of nutrition structure and metabolic syndrome risk factors in overweight and obese women with dietary counseling and remote monitoring

**137 Derbeneva S.A., Zaletova T.S., Shaposhnikova N.N.,
Starodubova A.V.**

Innovative food technologies in the treatment of cardiac surgery patients with concomitant obesity

148 Shrayner E.V., Kokh N.V., Lifshits G.I.

Association of environmental factors with overweight and obesity in preschool and primary school children

CLINICAL CASES

**154 Kliver E.N., Vasil'tseva O.Ya., Edemskiy A.G., Grankin D.S.,
Zeinalov D.F., Cherniavsky A.M.**

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in an obese patient with type 2 diabetes mellitus

161 Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Kozlov B.N.

Clinical case of hybrid treatment for a saccular aneurysm of the aortic arch

166 Archakov E.A., Batalov R.E., Usenkov S.Y., Popov S.V.

The experience of using non-invasive long-term ECG monitoring in patients with various cardiac arrhythmias.

173 IN MEMORY OF COLLEAGUE

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

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>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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>

Н.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>

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>

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>

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>

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-uchyoniyx/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-kpssz/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. Евтушенко**http://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 Zhang**https://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. 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>

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
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 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.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzыrev-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. Шляхтоhttp://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>

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 Рос-
 сийской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

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	2713-2927
ISSN online	2713-265X
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 № ФС 77-78659 от 30.07.2020
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, Н.Д. Анфиногенова
Переводчик	Н.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	29.09.2021

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

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>

EDITORIAL BOARD

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>

Nina D. 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>

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>

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>

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>

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-uchyoniy/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-kpssz/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. Voyno-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/kalyujin/>

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
Scientific and Practice Center "Cardiology",
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>

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>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine 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	2713-2927
ISSN online	2713-265X
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
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, N.D. Anfinogenova
Translator:	N.D. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "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	September 29, 2021

Дорогие коллеги!

Искренне благодарим вас за интерес к теме нашего выпуска «Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и висцеральное ожирение», посвященного вопросам патогенеза, диагностики, лечения и профилактики кардиометаболической патологии.

Пандемия COVID-19 и значительный рост кардиометаболических заболеваний, возникающих на фоне увеличения распространенности висцерального ожирения, неправильное пищевое поведение и низкая физическая активность несут глобальную угрозу здоровью и требуют повышенного внимания медицинского научного сообщества. Прогнозируется, что у пациентов с метаболическими нарушениями уже в течение ближайших 5–10 лет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний будет вдвое, а сахарного диабета – в пять раз выше, чем в общей популяции. За последние два десятилетия увеличивается количество выявленных случаев ожирения и сахарного диабета 2-го типа у детей.

Сердечно-сосудистая патология и нарушения метаболизма патогенетически тесно связаны, они оказывают мощное взаимоотягощающее воздействие, формируют выраженную коморбидность и предъявляют особые требования к терапии. Несмотря на определенные успехи в лечении артериальной гипертонии и дислипидемии, риск кардиометаболических заболеваний продолжает расти и представляется одной из наиболее сложных мультимедицинских проблем современной медицины с множеством спорных и нерешенных вопросов, требующих тесного взаимодействия специалистов в различных областях клинической и профилактической медицины, биохимии, патофизиологии и генетики. В этой связи особого внимания заслуживает предложение о выделении такой врачебной специализации, как «кардиометаболическая медицина».

В данном тематическом выпуске представлены результаты экспериментальных, клинических, клинико-патофизиологических исследований и научных работ в области профилактической медицины, характеризующих текущее состояние проблемы нарушений кардиометаболического здоровья, включая атеросклероз, висцеральное ожирение, сахарный диабет, резистентную артериальную гипертонию, подагру, контроль веса и структуры питания. Статьи этого номера демонстрируют высокотехнологичные лечебные и диагностические возможности современной кардиометаболической медицины, уже немислимой без оценки морфофункциональных, биохимических, генетических и эпигенетических факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений метаболизма.

Раздел «Обзоры и лекции» содержит современные данные об особенностях сочетания артериальной гипертонии с сахарным диабетом, о патофизиологическом обосновании использования ренальной денервации в коррекции локальной и генерализованной симпатической гиперактивации у этой категории пациентов. Другой литературный обзор отражает современные данные об эффективности использования микронутриентов в реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения.

Несмотря на стремительное развитие новых стратегий сахароснижающей терапии, обладающей кардиопротективными эффектами, лидирующие позиции в фокусе научных исследований сохраняют диагностические и прогностические аспекты сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом, которые остаются значимой проблемой здравоохранения в большинстве индустриально развитых стран. Для больных сахарным диабетом крайне актуальна персонализированная стратегия по выделению групп пациентов с более тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии, сохраняется необходимость в поиске новых диагностических и прогностических маркеров неблагоприятного течения заболевания. В этой связи важные данные были получены нашими московскими коллегами: по данным магнитно-резонансной вентрикулографии установлено, что оценка механического напряжения левого желудочка, толщины и распределения эпикардиальной жировой ткани могут в дальнейшем быть использованы для стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В другом исследовании, проведенном в группе молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, показано, что, несмотря на сохранение высокой толерантности к физической нагрузке, кардиореспираторная система существенно менее эффективна, чем у лиц без диабета, а ее нарушения имеют взаимосвязь со снижением мышечной массы. В статье томских эндокринологов подробно описаны морфологические изменения системы эритронов и их ассоциации с клиническими особенностями заболевания – тяжестью диабетической микроангиопатии и выраженностью метаболических нарушений – у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов.

Исследования трех сибирских научных групп, представленных в выпуске, объединяет одна животрепещущая тема: роль дисфункции адипоцитов в формировании сердечно-сосудистой патологии. Так, на экспериментальной модели метаболического синдрома установлено, что с увеличением возраста происходит снижение чувствительности адипоцитов к инсулину, что имеет непосредственную связь с увеличением уровня лептина, синтезируемого жировой тканью. Интригующими представляются впервые полученные клинические научные данные о тесной взаимосвязи возрастания поспрандиальной гликемии с повышенными уровнями активных форм кислорода, продуцируемых адипоцитами эпикардиальной жировой ткани, у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом. В исследовании кемеровских коллег продемонстрированы новые важные результаты, касающиеся роли провоспалительных цитокинов, продуцируемых эпикардиальной жировой тканью, в формировании кальцификации коронарных артерий. Все эти научные данные не только углубляют наши представления о патогенезе кардиометаболических

заболеваний, но и не исключают того, что в будущем они могут быть использованы для совершенствования подходов к медикаментозной терапии и профилактике атеросклероза и сахарного диабета.

Продолжает тему изучения роли висцерального ожирения в развитии сердечно-сосудистых осложнений исследование, целью которого является поиск предикторов риска неблагоприятных событий в течение года после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. В статье читинских коллег задача прогнозирования риска развития артериальной гипертонии у больных подагрой успешно решается на основе учета показателей суточного мониторирования артериального давления.

Важным разделом выпуска являются исследования московских научных групп, посвященных изучению эффективности изменений структуры питания в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Сообщается об успешных результатах диетологического вмешательства с использованием методики «энергетического эквивалента» и с дистанционным контролем у женщин с ожирением и избыточной массой тела. Весьма эффективным оказалось применение инновационной модифицированной диетотерапии для улучшения метаболического статуса пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением в системе комплексной предоперационной подготовки к кардиохирургическому вмешательству. Публикация новосибирских коллег посвящена изучению средовых факторов, влияющих на формирование избыточной массы тела у детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в городской среде, что в дальнейшем может быть использовано для разработки эффективных профилактических программ.

Завершает наш выпуск показательный клинический случай, демонстрирующий возможность формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у молодого пациента с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, а также важность своевременного назначения антитромботической терапии с достижением оптимального уровня коагуляции, коррекции факторов риска и приверженности к лечению.

Мы искренне верим, что наступит время, когда мы сможем не только успешно лечить, но и по-настоящему эффективно предупреждать развитие сахарного диабета, атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с системными метаболическими нарушениями.

От души благодарим всех авторов нашего выпуска за сотрудничество и желаем успешной реализации самых амбициозных творческих планов!



Кошельская Ольга Анатольевна,
д-р мед. наук, профессор, ведущий
научный сотрудник отделения
атеросклероза и хронической ишемической
болезни сердца, Научно-исследовательский
институт кардиологии, Томский
национальный исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук



Шестакова Марина Владимировна,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
директор Института диабета,
«Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22>

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-092-08

Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертонии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор)

А.Ю. Фальковская, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин

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

Аннотация

В данной работе обсуждаются клинико-патогенетические аспекты артериальной гипертонии (АГ), коморбидной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Рассматривается роль симпатической гиперактивации в механизмах сочетания этих заболеваний, а также поражения органов-мишеней. Анализируются возможности эндоваскулярного лечения с применением ренальной денервации, рассматриваются механизмы реализации лечебного действия этой процедуры. Статья рассчитана на кардиологов, терапевтов, эндокринологов, эндоваскулярных хирургов.

Ключевые слова:	артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, органы-мишени, ренальная денервация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Мордовин В.Ф. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертонии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22 .

Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review)

Alla Yu. Falkovskaya, Irina V. Zyubanova, Musheg A. Manukyan, Valeria A. Lichikaki, Victor F. Mordovin

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

Abstract

This paper discusses the clinical and pathogenetic aspects of hypertension comorbid with type 2 diabetes mellitus. The role of sympathetic hyperactivation in the mechanisms of this comorbidity and the damage to target organ are reviewed. Authors

✉ Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

analyze the capabilities of endovascular renal artery denervation and discuss the mechanisms of therapeutic effect of this procedure. The article is intended for cardiologists, therapists, endocrinologists, and endovascular surgeons.

Keywords:	hypertension, resistant hypertension, diabetes mellitus, target organs, renal denervation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Mordovin V.F. Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22 .

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые вызывают до 7,5 млн случаев смерти во всем мире, несмотря на совершенствование методов антигипертензивной и сахароснижающей терапии [1, 2].

В нашей стране частота АГ уже превышает 40% [3, 4] и продолжает увеличиваться, при этом эффективно контролируют уровни артериального давления (АД) менее 20% больных [5]. В исследовании ЭССЕ-РФ-2 среди больных АГ, принимающих антигипертензивные препараты, целевой уровень АД достигали лишь 53,7% женщин и 42,9% мужчин [6]. Уровень заболеваемости СД также неуклонно растет, и в настоящее время у каждого четвертого-пятого пациента АГ сочетается с СД 2-го типа [7, 8], что приводит к 2-3-кратному возрастанию риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, АГ и СД являются двумя преобладающими кардиоваскулярными факторами риска, уступающими место лишь ожирению [10]. Наличие СД значительно увеличивает риск появления АГ, что на фоне резкого возрастания распространения СД [11] становится одним из факторов, непосредственно влияющих на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12, 13]. В то же время повышение АД обладает самостоятельным диабетогенным эффектом. Так, согласно метаанализу от 2015 г., повышение систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска развития СД на 77% [14]. Аналогичные данные были получены и в других популяционных исследованиях [15]. Кроме того, по данным исследования SMART, в случае исходно высокого кардиоваскулярного риска у больных с АГ по сравнению с лицами без гипертензии риск развития СД выше в 1,48 раза независимо от уровня АД [15]. Среди общих факторов патогенеза АГ и СД следует отметить гиперактивацию симпатической (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), реализацию негеномных эффектов альдостерона, воспаление, оксидативный стресс, адипокиновый дисбаланс и расстройства инсулинозависимой вазодилатации [16], а также антидиуретические эффекты инсулина [17]. Дополнительное значение для возрастания риска развития СД при АГ может иметь повышение сосудистой жесткости, которая облегчает трансмиссию пульсирующей гидравлической нагрузки на микрососудистое русло поджелудочной железы и способствует расстройствам микроциркуляции [18].

Важно отметить, что у больных СД 2-го типа увеличивается частота развития резистентной АГ (РАГ) [19],

что еще больше ухудшает кардиоваскулярный прогноз [20]. Механизмы, лежащие в основе тесной связи СД с развитием РАГ, в настоящее время становятся объектом множества исследований. Особое значение придают патогенетической общности этих патологических состояний [17], обусловленной устойчивой гиперактивацией симпатoadrenalовой системы.

Повышение симпатической активности имеет самостоятельное существенное значение для возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа. Обусловленная гиперсимпатикотонией продукция провоспалительных цитокинов [21], в том числе адипокинов [22], а также факторов роста и фиброза, играет значимую роль в патофизиологии поражения органов-мишеней при этих заболеваниях. За последние годы в научной литературе накоплено немало сведений о вовлечении в патогенез увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных СД целого комплекса негемодинамических факторов, таких как гиперактивация СНС и РААС, повышение вязкости крови [23], ростовых гормонов (инсулин, инсулиноподобные факторы роста, тироксин) и адипокинов, а также изменения метаболизма с возникновением гипознергетического состояния миокарда [24]. Следует отметить, что для больных СД характерна высокая частота концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), развивающаяся даже при нормальном уровне АД и являющаяся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительное значение в развитии ГЛЖ у больных СД с нормальным уровнем АД придается повышению уровня пульсового АД [25] и возрастанию сосудистой жесткости, что ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. При этом к механизмам увеличения сосудистой ригидности при СД относят изменение структурно-функционального состояния матрикса, снижение эластичности сосудистой стенки вследствие эндотелиальной дисфункции, повышенного коллагенообразования, кальцификацию и накопление в стенке сосудов конечных продуктов гликозилирования [26]. Немаловажно, что все эти процессы существенно ускоряют атерогенез и возникновение ишемической болезни сердца (ИБС) [27].

Второе место после ИБС среди всех причин смерти занимают острые нарушения мозгового кровообращения [28]. Согласно метаанализу 102 проспективных исследований с участием 689782 больных, СД повышает риск ишемического инсульта в 2,27 раза, геморрагического инсульта – в 1,5 раза, неклассифицированного инсульта – в 1,84 раза [29]. Сочетание СД и РАГ дополнительно повышает частоту мозгового инсульта в 1,5 раза, увеличивает

сроки госпитализации и тяжесть неврологических последствий. Существенное значение в связи с этим имеет использование в клинической практике методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих выявлять ранние доклинические изменения головного мозга в виде перивентрикулярного отека, латентных лакунарных инфарктов, фокальных повреждений белого вещества и атрофии коры головного мозга, наличие которых существенно повышает риск мозговых инсультов и деменции [30, 31]. В качестве косвенного признака атрофии головного мозга рассматривают нарушения ликвородинамики, характеризующиеся увеличением объемов желудочков мозга и субарахноидальных пространств [32]. Повреждения белого вещества, выявляемые на МРТ-изображениях, представляют собой очаги ишемии, глиоза и немых инфарктов, а также накопление жидкости в экстрацеллюлярном пространстве. Ограниченность анастомозов и коллатералей, кровоснабжающих кортикальные и перивентрикулярные области, а также базальные ганглии белого вещества, обуславливает особую чувствительность этих зон к снижению церебрального кровотока, в том числе при колебаниях уровней АД. Наличие дополнительного сосудистого фактора риска в виде СД 2-го типа существенно ускоряет процессы церебрального повреждения [33]. Развитие нейродегенерации при СД обусловлено не только гипергликемией, но и эпизодами ятрогенной гипогликемии, а также нарушением тканевой утилизации глюкозы. Следствием этого является значительно более высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с сочетанием АГ и СД [34].

Высокая частота почечной недостаточности и потребности в гемодиализе среди больных АГ в сочетании с СД 2-го типа представляет одну из глобальных проблем здравоохранения и сопряжена с большими экономическими затратами. АГ и СД относятся к основным факторам риска развития хронической болезни почек (ХБП) и потребности в заместительном гемодиализе [35], причем более 70% всех случаев терминальной почечной недостаточности приходится именно на эти два заболевания. Аналогичные результаты были получены при проведении эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ [36] и ХРО-НОГРАФ [37] в российской популяции. Особо следует отметить, что резистентность к антигипертензивной терапии в наибольшей степени увеличивает риск развития почечных осложнений у больных СД в сочетании с РАГ [38]. Морфофункциональные изменения в почках у пациентов с коморбидностью этих патологий заключаются в формировании микрососудистой облитерации, тубуло-интерстициального воспаления и фиброза, что приводит к снижению почечной перфузии, тканевой гипоксии и является триггером повышения активности симпатического отдела нервной системы. Гиперсимпатикотония, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию почечных артерий, еще более усугубляя ишемизацию почечной ткани и повреждение нефронов, а также повышает активность РААС. Следствием активации РААС являются дополнительное усиление клубочковой гиперfiltrации, гипертрофии мезангия, повреждения подоцитов, развитие гломерулосклероза и протеинурии. Нарастающее уменьшение количества нефронов повышает нагрузку и вызывает механическое растяжение оставшихся нефронов; это, в свою очередь, замыкает порочный круг, способствуя дальнейшей утрате структурно-функциональных почечных единиц и снижению фильтрационной функции почек.

Согласно современным представлениям, все виды ХБП, независимо от этиологического фактора, приводят к развитию фиброза с прогрессирующим нарушением функции почек [39]. Вместе с тем следует признать выраженную индивидуальную вариабельность прогрессирования почечной дисфункции, а в ряде случаев и нелинейность этого процесса [40], что обуславливает актуальность изучения структурно-функциональных изменений почек у больных СД в сочетании с РАГ. С этой целью в различных клинических ситуациях, включая выявление стенозов почечных артерий и оценку прогрессирования почечного повреждения, широко используется оценка почечных резистивных индексов по данным доплерографии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что увеличение индекса резистивности почечных артерий тесно связано с системной гемодинамикой, а также с поражением органов-мишеней в виде субклинического атеросклероза и ГЛЖ. В связи с этим определение почечных резистивных индексов стало находить свое применение при обследовании больных АГ и СД не только как метод оценки почечных осложнений, но и как индикатор повышения общего сердечно-сосудистого риска [41, 42].

Неоспоримую роль в процессах повреждения органов-мишеней играет сосудистый эндотелий, изучение механизмов функционирования которого послужило основанием для новой области знаний – эндотелиологии. Эндотелиальные клетки сосудов чрезвычайно динамичны и обладают множеством биологически важных функций благодаря способности секретировать широкий спектр молекул с аутокринным и паракринным действием, необходимых для регуляции сосудистого тонуса. Эти функции включают поддержание показателей обмена жидкости и молекул между кровью и окружающими тканями, создание новых сосудистых сетей, участие в иммунных реакциях и контроль сосудистого тонуса в ответ на метаболические потребности тканей и органов. Исходя из этого, сосудистый эндотелий рассматривается в качестве ключевой детерминанты сосудистого здоровья, поскольку он оказывает преимущественно вазодилатирующее, антиагрегантное, антикоагулянтное и антипролиферативное действие и поэтому препятствует атерогенезу. Утрата этих функций приводит к повышению сосудистого тонуса и уровня АД, развитию атеросклероза [43], а также к возникновению сосудистых осложнений СД. Вопрос о первичности или вторичности дисфункции эндотелия при АГ по-прежнему остается предметом научных дискуссий, однако, несомненно, РАГ ассоциируется с более выраженным нарушением эндотелиальной функции по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [44], что может быть обусловлено не только повышенной гемодинамической нагрузкой на эндотелий, но и негативным влиянием симпатической гиперактивации. Крайне высокая степень симпатической активности у больных с сочетанием АГ и СД может приводить к ускоренному эндотелиальному повреждению с развитием прогрессирующей сосудистой патологии. В этой связи интересны результаты исследования, согласно которому больные РАГ в сочетании с СД, у которых контроль АД не достигался приемом 5 и более антигипертензивных препаратов, в сравнении с лицами с меньшей медикаментозной нагрузкой и сопоставимым уровнем АД, имели более выраженные нарушения эндотелиальной функции [45].

Значительному прогрессу в определении характера сосудистых изменений способствовало широкое ис-

пользование методов МРТ с контрастированием. Накопление контраста-парамагнетика в сосудистой стенке позволяет не только диагностировать ее ранние доклинические изменения, но и оценивать их изменения под влиянием лечения. Применяемые при МР-ангиографии контрастные препараты на основе гадолиния в физиологических условиях не выходят за просвет сосуда и достаточно быстро покидают просвет сосудистого русла. Тем не менее контраст может проникать в субэндотелиальное пространство через повреждения в соединениях эндотелиоцитов, неполноценный эндотелий новообразованных сосудов и расширенных *vasa vasorum*. В связи с этим повреждения сосудистой стенки любого происхождения, от начальных стадий атерогенеза до васкулитов и фиброза, будут сопровождаться накоплением в ней контрастного вещества. Показано, в частности, что накопление контраста в стенке восходящей аорты обусловлено асептической воспалительной реакцией и гиперангиогенезом [46, 47]. Известно также, что хроническая симпатическая гиперактивация играет существенное значение в механизмах сосудистого повреждения вследствие прямой активации адренергических и минералокортикоидных рецепторов иммунных клеток, а также в результате локального воспалительного ответа сосудистой стенки на механическую нагрузку и гемодинамический стресс. В этой связи вызывают интерес результаты исследований, выполненных с использованием визуализирующих методов и посвященных количественной оценке состояния артериальной стенки и определению возможных взаимосвязей МР-томографических признаков повреждения с провоспалительными цитокинами, метаболическими и гемодинамическими факторами при сочетании РАГ с СД. Согласно такому исследованию, накопление гадолиния в стенке почечных артерий зависит не только от гемодинамических и метаболических показателей, но и от активности хронического субклинического воспаления [48].

Значимая роль вегетативного дисбаланса с преобладанием симпатических влияний в развитии АГ, нарушений углеводного обмена и в поражении органов-мишеней во многом обуславливает существенные трудности при лечении таких пациентов. Известно, что у значительного числа больных АГ в сочетании с СД не удается нормализовать уровень гликемии и АД, а одновременное достижение целевых значений АД и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в реальной практике имеет место всего у 8% больных. В связи с этим уменьшение степени выраженности симпатической гиперактивации следует рассматривать в качестве самостоятельной патофизиологически обоснованной цели лечения у пациентов с сочетанием СД и АГ. Мероприятия, способные одновременно повлиять на эти два фактора, представляются весьма перспективными с точки зрения повышения эффективности терапии и увеличения приверженности к ней. В повышении симпатической активности непосредственное участие принимают нервные волокна, расположенные в адвентиции почечных артерий и формирующие барорефлекторную дугу. Понимание роли симпатических нервных окончаний, локализованных в адвентиции почечных артерий, в патогенезе симпатической гиперактивации стало патофизиологической основой для разработки новых немедикаментозных способов лечения с использованием высокотехнологичных эндоваскулярных воздействий на локальные компоненты СНС. Проведение катетерной де-

нервации почечных артерий является методом, наиболее перспективным в этом отношении. Антигипертензивное действие метода изучено достаточно хорошо [49–51] в том числе в сравнении с плацебо [52]. Одним из важных выводов метаанализа от 2021 г. стало то, что ренальная денервация может обеспечить снижение относительного риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении всей жизни на 10% и снижение относительного риска смертности от всех причин на 7,5%. Тем не менее клиническая значимость этой процедуры для лечения пациентов с коморбидной патологией нуждается в дальнейшем изучении, поскольку сведения о плейотропных эффектах вмешательства до настоящего времени весьма неоднозначны. В частности, имеющиеся к настоящему времени данные, касающиеся динамики состояния углеводного обмена, немногочисленны и весьма противоречивы. Так, в ряде публикаций сообщалось об улучшении гликемического контроля после этой процедуры [53, 54], однако есть исследования, не подтвердившие таких изменений. По результатам метаанализа от 2021 г., включившего 2245 участников, значимого изменения уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, HbA1c, индекса инсулинорезистентности НОМА отмечено не было [55]. Противоречивость данных может быть обусловлена невозможностью оценить полноту ренальной денервации, а также приверженность пациентов к сахароснижающей терапии. Вместе с тем данные экспериментальных исследований, лишенные этих ограничений, в большинстве случаев демонстрируют положительное влияние ренальной денервации на гликемию, глюкозурию, а также экспрессию генов натриевого-глюкозного котранспортера 2-го типа [56].

Недостаточно исследованными остаются вопросы, касающиеся механизмов снижения уровней АД под влиянием ренальной денервации и длительности сохранения этого эффекта. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с резистентной к медикаментозной терапии формой АГ снижение показателей АД сохраняется на протяжении 2 лет наблюдения и ассоциируется с понижением содержания в крови маркеров воспаления и регрессом ГЛЖ [57].

У пациентов с АГ в сочетании с СД этот аспект проблемы до настоящего времени оставался не исследованным. Вместе с тем, согласно ряду данных, проведение ренальной денервации сопровождалось не только выраженным снижением уровня АД, но и приводило к существенному уменьшению активности РААС, хронического субклинического воспаления и улучшению адипокинового профиля [58]. Кроме того, у больных с наиболее тяжелыми формами РАГ отмечалось восстановление пресорного диуреза [59].

Следует отметить и то, что после ренальной денервации у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отмечались положительные изменения со стороны органов-мишеней, выраженность которых в большинстве случаев определялась степенью снижения показателей хронического низкоинтенсивного воспаления без прямой связи с изменениями уровней АД [60, 61].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что в последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов взаимосвязи между возникновением АГ и развитием СД 2-го типа. Выявление существенной роли симпатической гиперактивации в формировании этих заболеваний стало патофизиологической

основой для использования высокотехнологичных методов лечения с проведением эндоваскулярных воздействий на локальные компоненты СНС. Вместе с тем для окончательных выводов о влиянии ренальной денерва-

ции на состояние углеводного обмена и органы-мишени у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа необходимы дальнейшие исследования с тщательно спланированным дизайном.

Литература

- Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet.* 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. Эпоха-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология.* 2019;59(1S):34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445.
- Барбараш О.Л., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2019;34(3):60–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65.
- Egan B.M., Kjeldsen S.E., Grassi G., Esler M., Mangia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J. Hypertens.* 2019;37(6):1148–1153. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002021.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Калустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением 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.
- Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: A systematic literature review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013;6:327–338. DOI: 10.2147/DMSO.S51325.
- Tatsumi Y., Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens. Res.* 2017;40(9):795–806. DOI: 10.1038/hr.2017.67.
- 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;57(1):37–41. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
- Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., Feigin V., Mensah G.A., Naghavi M. et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation.* 2015;132(17):1667–1678. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017;128:40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas; 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Emdin C.A., Anderson S.G., Woodward M., Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence from 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(14):1552–1562. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.059.
- Holtrop J., Spiering W., Nathoe H.M., De Borst G.J., Kappelle L.J., De Valk H.W. et al. Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2020;38(1):45–51. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002227.
- Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: Lights and shadows about causality. *J. Hum. Hypertens.* 2020;34(2):91–93. DOI: 10.1038/s41371-019-0268-x.
- Brands M.W. Role of insulin-mediated antinatriuresis in sodium homeostasis and hypertension. *Hypertension.* 2018;72(6):1255–1262. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11728.
- Climie R.E., van Sloten T.T., Bruno R.M., Taddei S., Empana J.P., Stehouwer C.D.A. et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 2019;73(6):1138–1149. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
- Solini A., Zoppini G., Orsi E., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M. et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: Clinical correlates and association with complications. *J. Hypertens.* 2014;32(12):2401–2410. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000350.
- Kasiakogias A., Tsioufis C., Dimitriadis K., Konstantinidis D., Koumelli A., Leontsinis I. et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *J. Hum. Hypertens.* 2018;32(7):487–493. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y.
- Кологирова И.В., Сулова Т.Е., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Бощенко А.А., Трубачева О.А. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология.* 2018;20(6):833–846. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Smekal A., Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2017;161(1):31–40. DOI: 10.5507/bp.2017.002.
- Chirinos J.A., Bhattacharya P., Kumar A., Proto E., Konda P., Segers P. et al. Impact of diabetes mellitus on ventricular structure, arterial stiffness, and pulsatile hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(4):e011457. DOI: 10.1161/JAHA.118.011457.
- De Jong K.A., Lopaschuk G.D. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Can. J. Cardiol.* 2017;33(7):860–871. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.009.
- Wang Q., Ma W., Xia J., Li M., Fan Y. Impact of pulse pressure on left ventricular geometry and function in elderly type 2 diabetic patients. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology.* 2018;34(1):43–46. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201703102.
- Prenner S.B., Chirinos J.A. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):370–379. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023.
- Шевцова А.И., Ткаченко В.А. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2019;17(1):11–16. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-106.
- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- DeBette S., Schilling S., Duperron M.G., Larsson S.C., Markus H.S. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
- Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тлюняева А.М., Максимова А.С., Алексеева Л.Н., Сухарева А.Е. Сочетанное применение количественной обработки Т2-взвешенных изображений и МРТ-кортикометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств. *Лучевая диагностика и терапия.* 2018;4(9):48–56. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-4-48-56.

32. Гребенников Д.А., Ситников Е.В., Ананьев В.К. Дифференциальная диагностика гидроцефалии и атрофии головного мозга. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017;72(2):51–54.
33. Moran C., Beare R., Wang W., Callisaya M., Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019;92(8):e823–e830. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006955.
34. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circ. Res*. 2019;124(7):1025–1044. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260.
35. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R. et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis*. 2019;73(3 Suppl 1):A7–A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
36. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19–24. DOI: 10.26442/SG29093.
37. Кобалава Ж.Д., Виллвальдене С.В., Багманова Н.Х., Батюшин М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):91–101. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.
38. 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:e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
39. Hewitson T.D., Holt S.G., Smith E.R. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype – role of risk factors and epigenetics. *Front. Pharmacol*. 2017;8:520. DOI: 10.3389/fphar.2017.00520.
40. Zhong J., Yang H.C., Fogo A.B. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2017;312(3):F375–F384. DOI: 10.1152/ajprenal.00266.2016.
41. Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрисердечного сосудистого сопротивления. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):478–489. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
42. Кошельская О.А., Журавлева О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):112–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-112-118.
43. Сысоев К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):447–456. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456.
44. Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
45. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):49–58. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593.
46. Усов В.Ю., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Фальковская А.Ю., Ярошевский С.П. и др. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением. *Терапевт*. 2018;1(2):17–27.
47. Maximova A.S., Vabokin V.E., Bukhovets I.L., Bobrikova Y.E., Rogovskaya Y.V., Lukyanenok P.I. et al. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2015;17(1):256. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-P256.
48. Рюмшина Н.И., Фальковская А.Ю., Гусакова А.М., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Особенности МРТ-визуализации изменений сосудистой стенки при резистентной артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):29–36. DOI: 10.14341/DM10169.
49. Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L., Esler M., Ewen S., Fahy M. et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur. Heart J*. 2017;38(2):93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325.
50. Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В., Гапон Л.И., Колунин Г.В., Кривоножко Д.В. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):65–69. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596.
51. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):78–88. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88.
52. Ahmad Y., Kane C., Arnold A.D., Cook C.M., Keene D., Shun-Shin M. et al. Randomized blinded placebo-controlled trials of renal sympathetic denervation for hypertension: A meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med*. 2021;S1553-8389(21)00082-8. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.01.031.
53. Ott C., Schmid A., Mahfoud F., Akarca E., Kistner I., Ditting T. et al. Secretory capacity of pancreatic beta-cells is enhanced 6 months after renal denervation in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;72(25):3372–3374. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.075.
54. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Бавев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107–112. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112.
55. Zhang Z., Liu K., Xiao S., Chen X. Effects of catheter-based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(5):603–614. DOI: 10.1007/s00592-020-01659-6.
56. De Oliveira T.L., Lincevicius G.S., Shimoura C.G., Simões-Sato A.Y., Garcia M.L., Bergamaschi C.T. et al. Effects of renal denervation on cardiovascular, metabolic and renal functions in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*. 2021;278:119534. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119534.
57. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):423–432. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
58. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):118–127. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
59. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Манукян М.А., Рипп Т.М., Зюбанова И.В. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. *Кардиология*. 2021;61(2):54–61. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1102.
60. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А. и др. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):552–563. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.
61. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):80–92. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.

References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular

Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 popula-

- tion-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
3. Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. EPOCH-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34–42 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2445.
 4. Barbarash O.L., Tsygankova D.P., Artamonova G.V. Prevalence of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in Siberia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):60–65 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-60-65.
 5. Egan B.M., Kjeldsen S.E., Grassi G., Esler M., Mangia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J. Hypertens*. 2019;37(6):1148–1153. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002021.
 6. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.V. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
 7. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: A systematic literature review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2013;6:327–338. DOI: 10.2147/DMSO.S51325.
 8. Tatsumi Y., Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens. Res*. 2017;40(9):795–806. DOI: 10.1038/hr.2017.67.
 9. Vasiltsava O.Ya., Vorozhchova 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;57(1):37–41 (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41.
 10. Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., Feigin V., Mensah G.A., Naghavi M. et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667–1678. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
 11. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017;128:40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
 12. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N. et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas; 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
 13. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
 14. Emdin C.A., Anderson S.G., Woodward M., Rahimi K. Usual Blood Pressure and Risk of New-Onset Diabetes: Evidence from 4.1 Million Adults and a Meta-Analysis of Prospective Studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66(14):1552–1562. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.059.
 15. Holtrop J., Spiering W., Nathoe H.M., De Borst G.J., Kappelle L.J., De Valk H.W. et al. Apparent therapy-resistant hypertension as risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens*. 2020;38(1):45–51. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002227.
 16. Colussi G., Da Porto A., Cavarape A. Hypertension and type 2 diabetes: Lights and shadows about causality. *J. Hum. Hypertens*. 2020;34(2):91–93. DOI: 10.1038/s41371-019-0268-x.
 17. Brands M.W. Role of insulin-mediated antinatriuresis in sodium homeostasis and hypertension. *Hypertension*. 2018;72(6):1255–1262. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11728.
 18. Climie R.E., van Sloten T.T., Bruno R.M., Taddei S., Empana J.P., Stehouwer C.D.A. et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 2019;73(6):1138–1149. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769.
 19. Solini A., Zoppini G., Orsi E., Fondelli C., Trevisan R., Vedovato M. et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: Clinical correlates and association with complications. *J. Hypertens*. 2014;32(12):2401–2410. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000350.
 20. Kasiakogias A., Tsioufis C., Dimitriadis K., Konstantinidis D., Koumelli A., Leontsinis I. et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *J. Hum. Hypertens*. 2018;32(7):487–493. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y.
 21. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Boshchenko A.A., Trubacheva O.A. Immunoregulatory imbalance and functional state of immunoregulatory imbalance and functional state of heart in the patients with diabetes mellitus type 2. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):833–846 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
 22. Smekal A., Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub*. 2017;161(1):31–40. DOI: 10.5507/bp.2017.002.
 23. Chirinos J.A., Bhattacharya P., Kumar A., Proto E., Konda P., Segers P. et al. Impact of diabetes mellitus on ventricular structure, arterial stiffness, and pulsatile hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc*. 2019;8(4):e011457. DOI: 10.1161/JAHA.118.011457.
 24. De Jong K.A., Lopaschuk G.D. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Can. J. Cardiol*. 2017;33(7):860–871. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.009.
 25. Wang Q., Ma W., Xia J., Li M., Fan Y. Impact of pulse pressure on left ventricular geometry and function in elderly type 2 diabetic patients. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*. 2018;34(1):43–46. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201703102.
 26. Prentner S.B., Chirinos J.A. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370–379. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023.
 27. Shevtsova A.I., Tkachenko V.A. Glycation end products and their receptors in cardiovascular diseases. *Journal GrSMU*. 2019;17(1):11–16 (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-106.
 28. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
 29. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
 30. Debette S., Schilling S., Duperron M.G., Larsson S.C., Markus H.S. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
 31. Ussov W.Yu., Yaroshevsky S.P., Tlyuniaeva A.M., Maksimova A.S., Alekseeva L.N., Suhareva A.E. Quantitative processing of t2-weighted cerebral MRI concomitant with thin-slice cortex measurements in patients with severe carotid atherosclerosis for prognosis of cerebral complications after invasive cardiovascular interventions. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;(4):48–56 (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2018-4-48-56.
 32. Grebennikov D.A., Sitnikov E.V., Ananiev V.K. Differential diagnosis of hydrocephalus and cerebral atrophy. *Healthcare of the Far East*. 2017;72(2):51–54 (In Russ.).
 33. Moran C., Beare R., Wang W., Callisaya M., Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019;92(8):e823–e830. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006955.
 34. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circ. Res*. 2019;124(7):1025–1044. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260.
 35. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y.C., Bragg-Gresham J., Balkrishnan R. et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis*. 2019;73(3 Suppl 1):A7–A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
 36. Oshchepkova E.V., Dolgusheva I.A., Zhenakova I.V., Chazova I.E., Shalnova S.A., Yarovaya E.B. et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19–24 (In Russ.). DOI: 10.26442/SG29093.
 37. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., agmanova N.K., Batyushin M.M., Orlova G.M. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: Results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):91–101 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.
 38. Viazzi F., Piscitelli P., Ceriello A., Fioretto P., Giorda C., Guida P. et al. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal out-

- come in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
39. Hewitson T.D., Holt S.G., Smith E.R. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype – role of risk factors and epigenetics. *Front. Pharmacol.* 2017;8:520. DOI: 10.3389/fphar.2017.00520.
 40. Zhong J., Yang H.C., Fogo A.B. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2017;312(3):F375–F384. DOI: 10.1152/ajprenal.00266.2016.
 41. Koshelskaya O.A., Zhuravleva O.A., Karpov R.S. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: Relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. *Arterial Hypertension.* 2018;24(4):478–489 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
 42. Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A. Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(10):112–118 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-112-118
 43. Syssoev K.A. Morphofunctional alterations in endothelium in the pathogenesis of essential hypertension. *Arterial Hypertension.* 2017;23(5):447–456 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456.
 44. Podzolkov V.I., Safronova T.A., Natkina D.U. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Ter. Arkh.* 2019;91(9):108–114 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
 45. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A. et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: differences in metabolic profile and endothelial function. *Ter. Arkh.* 2021;93(1):49–58 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200593.
 46. Usov V.Yu., Mochula O.V., Ryumshina N.I., Maksimova A.S., Falkovskaya A.Yu., Yaroshevsky S.P. et al. Pathological neovasculogenesis of the aortic wall as a predictor of myocardial damage in patients with arterial hypertension, according to MRI with contrast enhancement. *Therapist.* 2018;1(2):17–27 (In Russ.).
 47. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., Bobrikova Y.E., Rogovskaya Y.V., Lukyanenok P.I. et al. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015;17(1):256. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-P256.
 48. Ryumshina N.I., Falkovskaya A.Yu., Gusakova A.M., Mordovin V.F., Usov V.Yu. MRI of the arterial wall in resistant hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):29–36 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM10169.
 49. Mahfoud F., Bakris G., Bhatt D.L., Esler M., Ewen S., Fahy M. et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur. Heart J.* 2017;38(2):93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325.
 50. Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., Mikova E.V., Gapon L.I., Kolunin G., Krinochkin D.V. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):65–69 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596.
 51. Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Romanova M.P., Khomenko E.A. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(4):78–88 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88.
 52. Ahmad Y., Kane C., Arnold A.D., Cook C.M., Keene D., Shun-Shin M. et al. Randomized blinded placebo-controlled trials of renal sympathetic denervation for hypertension: A meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2021;S1553-8389(21)00082-8. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.01.031.
 53. Ott C., Schmid A., Mahfoud F., Akarca E., Kistner I., Ditting T. et al. Secretory capacity of pancreatic beta-cells is enhanced 6 months after renal denervation in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(25):3372–3374. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.075.
 54. Falkovskaya A.Yu., 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.
 55. Zhang Z., Liu K., Xiao S., Chen X. Effects of catheter-based renal denervation on glycemic control and lipid levels: A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(5):603–614. DOI: 10.1007/s00592-020-01659-6.
 56. De Oliveira T.L., Lincevicius G.S., Shimoura C.G., Simões-Sato A.Y., Garcia M.L., Bergamaschi C.T. et al. Effects of renal denervation on cardiovascular, metabolic and renal functions in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences.* 2021;278: 119534. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119534.
 57. Zybanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension.* 2019;25(4):423–432 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432.
 58. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2019;34(4):118–127 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118–127.
 59. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Manukyan M.A., Ripp T.M., Zybanova I.V. et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Different response to renal denervation. *Kardiologija.* 2021;61(2):54–61 (In Russ.). DOI: 10.18087/kardio.2021.2.n1102.
 60. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Rumshina N.I., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A. et al. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial Hypertension.* 2020;26(5):552–563 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.
 61. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):80–92 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. – выбор концепции статьи, подбор и анализ литературных источников, написание текста статьи.

Зюбанова И.В. – написание текста статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Манукян М.А. – написание текста статьи.

Личикаки В.А. – подбор и анализ литературных источников.

Мордовин В.Ф. – написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

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

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, Научно-исследова-

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. – article concept, literature source selection and analysis, and writing the manuscript.

Zybanova I.V. – writing the manuscript and critical revision of essential intellectual content of the article.

Manukyan M.A. – writing the manuscript.

Lichikaki V.A. – literature source selection and analysis.

Mordovin V.F. – writing the manuscript, critical revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

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

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National



тельский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: zyubanovaiv@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, младший научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

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

 **Фальковская Алла Юрьевна**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

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

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.

Musheg A. Manukyan, Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru.

Valeria A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Researcher, 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.

Victor F. Mordovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, 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.

 **Alla Yu. Falkovskaya**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Received June 25, 2021

Поступила 25.06.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-23-26>

УДК 616.831-005-036.11-036.8-08:613.292

Роль микронутриентов в реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения

Т.С. Залетова, З.М. Зайнудинов

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, Российская Федерация, Москва, Устьинский проезд, 2/14

Аннотация

Широкое применение витаминных и минеральных добавок может улучшить результаты реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В этом аспекте самые убедительные доказательства существуют для витаминов С и Е, калия, магния. Индивидуальное диетологическое консультирование также показало положительные результаты.

Ключевые слова:	питание, острое нарушение мозгового кровообращения, профилактика, диетология.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках фундаментального исследования по теме № 0529-2019-006.
Для цитирования:	Залетова Т.С., Зайнудинов З.М. Роль микронутриентов в реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):23–26. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-23-26 .

The role of micronutrients in the rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident

Tatyana S. Zaletova, Zainudin M. Zainudinov

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, 2/14, Ustinsky pas., Moscow, 109240, Russian Federation

Abstract

The broad benefits of vitamin and mineral supplementation can improve rehabilitation outcomes in patients with stroke. In this aspect, the most compelling evidence exists for vitamin C, vitamin E, potassium, and magnesium. Individualized nutritional counseling was also associated with positive outcomes.

Keywords:	nutrition, acute cerebrovascular accident, prevention, dietology.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was done in a framework of fundamental study topic No. 0529-2019-006.
For citation:	Zaletova T.S., Zainudinov Z.M. The role of micronutrients in the rehabilitation of patients after acute cerebrovascular accident. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):23–26. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-23-26 .

✉ Залетова Татьяна Сергеевна, e-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

Введение

Инсульт является второй по значимости причиной смерти во всем мире, и распространенность инсульта и связанных с ним летальных исходов увеличивается, составляя примерно 6,7 млн смертей ежегодно [1]. Кроме того, недавние исследования показывают, что все больше и больше молодых пациентов госпитализируются по поводу инсульта – около 30% всех пациентов с инсультом моложе 65 лет. Ежегодная смертность от инсульта в России – одна из наиболее высоких в мире (175 случаев на 100 тыс. населения в год). Доля острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности в стране составляет 21,4%. Инвалидизация после перенесенного инсульта достигает 3,2 на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидизации, т. е. из выживших лишь 20% в состоянии вернуться к прежней работе [2].

Хорошо известно, что правильное питание, регулярная физическая активность, отказ от курения и низкая масса тела являются важными факторами снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также предикторами эффективной реабилитации данной группы пациентов. Важной проблемой является поиск альтернативных методов лечения, которые были бы безопасны и эффективны в случае долгосрочного использования.

Основная часть

Диетологическое консультирование может играть важную роль для пациентов, перенесших инсульт, поскольку результаты реабилитации, смертность и продолжительность госпитализации тесно связаны с состоянием питания [3]. Однако у большинства пациентов из-за неврологических нарушений отмечается ухудшение условий питания. При этом, независимо от уровня восстановления, продукты питания должны обеспечивать поступление пластического материала (белков), энергии, минералов и витаминов. Эти компоненты можно также давать в виде энтерального питания и пероральных пищевых добавок.

Улучшение питания может включать увеличение потребления питательных веществ, различные виды пищевых добавок, а также минеральные и витаминные добавки. Было обнаружено, что витаминные и минеральные добавки предотвращают и устраняют неврологические повреждения, совместно могут выполнять как нейропротективные, так и нейрореактивные функции. Для пациентов, восстанавливающихся после инсульта, увеличение потребления витаминов и минералов может улучшить антиоксидантную способность и повысить функциональное восстановление [4].

В 2018 г. представлен анализ существующих систематических обзоров и метаанализов, а также единичных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), опубликованных на английском языке с января 2012 г. до октября 2017 г., включая исследования, рассмотренные Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (United States Preventive Services Task Force (USPSTF)), посвященные первичной профилактике ОНМК. Наиболее значимым открытием было влияние фолиевой кислоты на снижение частоты инсульта. Все исследования, в которых было подтверждено снижение частоты инсультов при использовании витаминов группы В, имели в составе терапии фолиевую кислоту. Было также выявлено, что витамин В3 (или ниацин) мо-

жет увеличивать смертность, что, возможно, связано с его неблагоприятным влиянием на гликемический ответ. Различные комбинации антиоксидантов улучшали прогноз по течению сердечно-сосудистых заболеваний, но повышали общую смертность. Было установлено отсутствие эффекта на частоту развития инсульта от приема поливитаминов, витаминов С, D и β-каротина, кальция и селена. Не было получено убедительных доказательств пользы каких-либо добавок при любом питании (включая недостаточность) перед сбалансированным питанием с увеличением доли растительной пищи [5].

В отношении же вторичной профилактики обсуждается вспомогательная роль дополнительных антиоксидантов, витаминов С и Е для уменьшения окислительного повреждения. Исследования показали, что у пациентов, перенесших инсульт, – более низкие уровни приема витаминов С и Е; была проведена оценка эффекта пероральных добавок. Увеличение потребления с пищей витаминов С и Е улучшало антиоксидантную способность и тем самым обеспечивало противовоспалительный эффект из-за снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) и малонового диальдегида в плазме [4].

Другие клинические данные подтверждают, что прием витаминов В и D также способствует восстановлению после инсульта. В РКИ, проведенном W.-H. Pan и соавт. (2010), участники, которым был назначен для приема витамин В, ежедневно получали фолиевую кислоту (2 мг), витамины В6 (25 мг) и В12 (0,5 мг). У пациентов, перенесших ОНМК и получавших добавки витамина В, был снижен риск развития тяжелой депрессии на 0,48 (95% ДИ, 0,31–0,76) по сравнению с участниками, получавшими плацебо.

Также выявлен положительный эффект длительного лечения витамином В пациентов с инсультом в отношении глубокой депрессии и улучшения психического самочувствия [6].

Примерно у 30% пациентов, перенесших ОНМК, наблюдается метаболический дефицит В12 с гипергомоцистеинемией. Гипергомоцистеинемия является фактором, повышающим риск развития тромбоза вен сетчатки, тромбоза церебрального синуса и тромбоза глубоких вен. Это также увеличивает риск скопления тромбоцитов, в 4 раза увеличивает риск повторного инсульта при фибрилляции предсердий.

Витамин D играет нейропротекторную и остеопротективную роль, а низкие уровни 25(ОН)D также связаны с цереброваскулярными факторами риска и ухудшением нервно-мышечной проводимости.

Кроме того, витаминные добавки могут также играть второстепенную роль в укреплении физического состояния после инсульта и предотвращении других осложнений, которые могут усугубить инвалидность и снизить эффективность реабилитации [7]. Пожилые пациенты с гемиплегией на фоне перенесенного ОНМК и с низкой концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови подвержены большему риску перелома бедра, и прием витамина D может предотвратить снижение минеральной плотности кости.

Фокус на минеральные добавки, такие как калий и магний, является еще одним аспектом диетологического консультирования. В рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании W.-H. Pan и соавт. (2017) было установлено, что длительный прием калия и магния в рекомендуемых суточных

дозах потребления в пище улучшает неврологическое восстановление с восстановлением сухожильных рефлексов и мышечного тонуса у пациентов с инсультом. По сравнению с группой, употреблявшей соль Na, группа, использующая соль K/Mg, продемонстрировала значительное улучшение вышеуказанных неврологических показателей в отличие от группы, получающей соль с K (без Mg) [7]. Уже в 2011 г. P. Sahota и S.I. Savitz указывали на многочисленные пути воздействия магния, в том числе на увеличение притока крови к ишемическим областям мозга и улучшение восстановления клеточного энергетического обмена после ишемии. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность магния в комплексном лечении пациентов с парезами [8, 9].

Хроническое воспаление может препятствовать процессу восстановления после инсульта из-за присутствия провоспалительных молекул. Контроль воспалительного ответа после инсульта будет способствовать профилактике вторичной ишемической травмы и улучшению реабилитации пациентов [10]. Противовоспалительные диетические компоненты могут значимо влиять на процесс воспаления, снижая уровни СРБ и других воспалительных маркеров, таких как интерлейкин (IL)-1, IL-6 или фактор альфа некроза опухоли (TNF- α). Следовательно, уменьшение провоспалительных маркеров приводит к благоприятному эффекту по защите эндотелия. Диеты с антиоксидантами, такими как полифенолы и флавоноиды, из фруктов, ягод, овощей, орехов и цельных зерен могут оказывать положительное противовоспалительное действие. Другие противовоспалительные диетические факторы, такие как высокое содержание растворимых и нерастворимых волокон, могут дополнять диету с высоким содержанием антиоксидантов. Добавление специальных трав и специй (перец чили и базилик) также может оказывать противовоспалительный эффект, уменьшая выработку IL-6 и повышая выработку IL-10 [11]. Во многих исследованиях подчеркиваются нейропротекторные преимущества диеты с высоким содержанием фруктов и овощей, обогащенной минералами [12]. В РКИ, проведенном S. Gillham и соавт. (2010), изучена эффективность «усиленной вторичной профилактики», которая заключалась в дополнительном консультировании и индивидуальном телефонном наблюдении пациентов после перенесенного инсульта [13]. В среднем пациенты в «группе усиленной вторичной профилактики» увеличили потребление фруктов и овощей на 7,6 порции в неделю, в то время как пациенты в контрольной группе – только на

2,0 порции в неделю ($p = 0,03$), что указывает на то, что обучение и контроль могут оказывать значительное влияние на диетический выбор пациентов с инсультом [13]. Аналогично в исследовании В. Ovbiagele и соавт. (2004) предложено диетологическое консультирование пациентов с острой транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ОНМК, которое включало рекомендации по употреблению, по меньшей мере, 5 порций фруктов и/или овощей в день, 2 порций рыбы в неделю и по ограничению потребления насыщенных жиров. Из 130 пациентов, которые наблюдались 90 дней, 78% соблюдали диетические рекомендации [14]. Однако недостатком этого исследования является то, что не было группы сравнения, которая не находилась под постоянным контролем.

В дополнение к коучинговым вмешательствам есть доказательства того, что поведенческие характеристики пациента, перенесшего инсульт, могут влиять на сроки соблюдения диетических рекомендаций. В проспективном когортном исследовании 100 пациентов с ТИА или ОНМК было выявлено, что базовый уровень самозащитивности, определяемый по анкетам пациентов, был самым сильным предиктором намерения пациента соблюдать рекомендуемую диету (95% ДИ, 0,23–0,75) [15].

Заключение

Широкое применение витаминных и минеральных добавок для пациентов, перенесших инсульт, может улучшить результаты реабилитации по восстановлению двигательных функций и речи. А индивидуальное консультирование и контроль питания также были связаны с более высокой приверженностью к рекомендуемой диете. Биологически активные добавки и премиксы могут способствовать восстановлению общего физического и психического здоровья, которые важны для качества жизни и высокой эффективности реабилитации.

Однако вопрос о том, получают ли пользу люди без дефицита витаминов или минералов от добавок, по-прежнему является предметом многочисленных исследований. USPSTF заявляет, что имеющихся данных об использовании поливитаминов или других пищевых добавок недостаточно. При этом некоторые научные ассоциации рекомендуют получать витамины и минералы из рациона, а не в виде добавок. Так, в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ишемическим инсультом применение добавок с кальцием/витамином D рекомендовано только пациентам, имеющим высокий риск падения. Таким образом, дальнейшее изучение данного вопроса представляется актуальным.

Литература / References

- World Health Organisation The Top 10 Causes of Death. 2014. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (available 03.12.2016).
- Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2020:208. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: Clinical guideline. Moscow; 2020:208 (In Russ.).
- Gomes F., Emery P.W., Weekes C.E. Risk of malnutrition is an independent predictor of mortality, length of hospital stay, and hospitalization costs in stroke patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016;25(4):799–806. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.017.
- Aquilani R., Sessarego P., Iadarola P., Barbieri A., Boschi F. Nutrition for brain recovery after ischemic stroke: An added value to rehabilitation. *Nutr. Clin. Pract.* 2011;26(3):339–345. DOI: 10.1177/0884533611405793.
- Jenkins D.J.A., Spence J.D., Giovannucci E.L., Kim Y.I., Josse R., Vieth R. et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(22):2570–2584. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.020.
- Almeida O.P., Marsh K., Alfonso H., Flicker L., Davis T.M.E., Hankey G.J. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP Trial. *Ann. Neurol.* 2010;68(4):503–510. DOI: 10.1002/ana.22189.
- Pan W.-H., Lai Y.-H., Yeh W.-T., Chen J.-R., Jeng J.-S., Bai C.-H. et al. Intake of potassium- and magnesium-enriched salt improves functional outcome after stroke: A randomized, multicenter, double-blind controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106(5):1267–1273. DOI: 10.3945/ajcn.116.148536.
- Sahota P., Savitz S.I. Investigational therapies for ischemic stroke: Neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics.* 2011;8(3):434–451. DOI: 10.1007/s13311-011-0040-6.
- Sutherland B.A., Minnerup J., Balami J.S., Arba F., Buchan A.M., Kleinschnitz C. Neuroprotection for ischaemic stroke: Translation from the bench to the bedside. *Int. J. Stroke.* 2012;7(5):407–418. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00770.x.

10. Degan D., Ornello R., Tiseo C., Carolei A., Sacco S., Pistoia F. The role of inflammation in neurological disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(14):1485–1501. DOI: 10.2174/1381612824666180327170632.
11. Wu X., Schauss A.G. Mitigation of Inflammation with Foods. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60(27):6703–6717. DOI: 10.1021/jf3007008.
12. D'Elia L., Iannotta C., Sabino P., Ippolito R. Potassium-rich diet and risk of stroke: Updated meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24(6):585–587. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.03.001.
13. Gillham S., Endacott R. Impact of enhanced secondary prevention on health behaviour in patients following minor stroke and transient ischaemic attack: A randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2010;24(9):822–830. DOI: 10.1177/0269215510367970.
14. Ovbiagele B., Saver J.L., Fredieu A., Suzuki S., Selco S., Rajajee V. et al In-hospital initiation of secondary stroke prevention therapies yields high rates of adherence at follow-up. *Stroke.* 2004;35(12):2879–2883. DOI: 10.1161/01.STR.0000147967.49567.d6.
15. Brouwer-Goossensen D., van Genugten L., Lingsma H., Dippel D., Koudstaal P., den Hertog H. Determinants of intention to change health-related behavior and actual change in patients with TIA or minor ischemic stroke. *Patient Educ. Couns.* 2016;99(4):644–650. DOI: 10.1016/j.pcc.2015.10.028.

Информация о вкладе авторов

Залетова Т.С. – анализ литературных данных, первичное написание статьи.
Зайнудинов З.М. – редактирование статьи.

Information on author contributions

Zaletova T.S. – analysis of literature data and writing the first draft of the manuscript.
Zainudinov Z.M. – editing the article.

Сведения об авторах

Залетова Татьяна Сергеевна, научный сотрудник, отделение персонализированной диетотерапии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. ORCID 0000-0002-3492-1778.

E-mail: tatyana.zaletova@ya.ru.

Зайнудинов Зайнудин Мусаевич, д-р мед. наук, главный врач клиники, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. ORCID 0000-0002-4367-2232.

E-mail: zain_z@mail.ru.

Information about the authors

Tatyana S. Zaletova, Research Scientist, Personalized Diet Therapy Department, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety. ORCID 0000-0002-3492-1778.

E-mail: tatyana.zaletova@ya.ru.

Zainudin M. Zainudinov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician of Clinic, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety. ORCID 0000-0002-4367-2232.

E-mail: zain_z@mail.ru.

 **Tatyana S. Zaletova**, e-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

 **Залетова Татьяна Сергеевна**, e-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

ru.

Received July 10, 2021

Поступила 10.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-27-34>

УДК 616.132.2-089.86:616.14-77-06:616.42

Лимфатические осложнения после выделения венозных кондуитов при операциях аортокоронарного шунтирования

Д.В. Манвелян¹, Ю.Ю. Вечерский^{1, 2}, В.В. Затолокин¹, М.С. Кузнецов^{1, 2},
Б.Н. Козлов^{1, 2}

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

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

Аннотация

Осложнения, связанные с нарушениями лимфатического оттока нижних конечностей, постоянно встречаются в сердечно-сосудистой хирургии, когда речь идет о выделении венозных кондуитов и вмешательствах на бедренных сосудах. Несмотря на относительно низкую частоту, их лечение требует значительных усилий и не всегда приносит ожидаемых плодов, а своевременная диагностика нарушений лимфатического оттока зачастую затруднена. Это становится причиной повторных госпитализаций, хирургических вмешательств, длительного пребывания в стационаре и утраты трудоспособности. Однако проблеме лимфатических осложнений по-прежнему не уделяется достаточно внимания. В данной статье освещаются патогенез, предикторы лимфатических осложнений, а также варианты и подходы к их лечению и диагностике.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование, лимфатические осложнения, лимфосцинтиграфия, лимфове-нозный анастомоз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных матери-алах.
Для цитирования:	Манвелян Д.В., Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н. Лимфати-ческие осложнения после выделения венозных кондуитов при операциях аортокоронар-ного шунтирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2021;36(3):27–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-27-34 .

Lymphatic complications after harvesting venous conduits in coronary artery bypass grafting surgery

David V. Manvelyan¹, Yury Y. Vechersky^{1, 2}, Vasily V. Zatolokin¹,
Mikhail S. Kuznetsov^{1, 2}, Boris N. Kozlov^{1, 2}

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

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

Abstract

Complications associated with the disorders of lymphatic outflow in the lower extremities are common in cardiovascular surgery involving the isolation of venous conduits and interventions on the femoral vessels. Despite the relatively low frequency,

✉ Манвелян Давид Владимирович, e-mail: manvello9@yandex.ru.

treatment of these complications requires significant efforts and does not always yield the expected results whereas timely diagnosis of lymphatic drainage disorders is often difficult. This becomes the reason for repeated hospitalizations, surgical interventions, long hospital stays, and disabilities. However, the problem of lymphatic complications is still not getting enough attention. This article discusses the pathogenesis, predictors of lymphatic complications, and the options and approaches to their treatment and diagnosis.

Keywords:	coronary artery bypass grafting, lymphatic complications, lymphoscintigraphy, lymphovenous anastomosis.
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:	Manvelyan D.V., Vechersky Y.Y., Zatolokin V.V., Kuznetsov M.S., Kozlov B.N. Lymphatic complications after harvesting venous conduits in coronary artery bypass grafting surgery. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):27–34. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-27-34 .

Введение

Осложнения, связанные с нарушениями лимфатического оттока, имеют большое значение в хирургической практике и сопряжены с травматизацией лимфатических коллекторов и узлов [1]. Прежде всего данная проблема встречается в онкологии ввиду частой необходимости лимфодиссекции пакета регионарных лимфатических узлов при оперативных вмешательствах [2] либо их поражении опухолевым процессом [3]. Операциями риска лимфатических осложнений являются онкогинекологические и онкоурологические операции, что обусловлено вмешательством в «критических областях» (паховая область и подмышечная впадина) ввиду непосредственной близости манипуляций с регионарными лимфатическими узлами [4].

Особую значимость нарушения лимфатического оттока имеют в сосудистой хирургии, когда речь идет о вмешательствах на сосудах нижних конечностей [5, 6]. При операциях по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей в 2,2% случаев в послеоперационном периоде наблюдаются осложнения лимфатической природы. Высокий риск отмечается у возрастных пациентов, пациентов с ожирением, а также при повторных кроссэктомиях в связи с рецидивом варикозной болезни, то есть при вмешательствах в паховой области. Усовершенствование хирургической техники и подхода, а также стремление к минимально инвазивным методам коррекции позволили сократить частоту подобных осложнений [5]. Стоит подчеркнуть, что любые вмешательства на бедренных сосудах паховой области (реконструктивные операции, подключение гемодиализа, периферической экстракорпоральной мембранной оксигенации – ЭКМО и др.) потенциально могут приводить к лимфатическим осложнениям [6].

В кардиохирургии также неизбежно приходится сталкиваться с лимфатическими осложнениями при выделении большой подкожной вены при операциях аортокоронарного шунтирования. Частота лимфатических осложнений при традиционном выделении большой подкожной вены может колебаться от 14 [7] до 50,6% [8]. Минимально инвазивные методы выделения способствовали значимому сокращению осложнений лимфатической природы [7, 9].

Клиническими проявлениями лимфатических осложнений являются лимфорея, лимфоцеле, ранний лимфатический отек и лимфедема. Лимфореи представляют собой истечение наружу прозрачной жидкости, богатой

белком (лимфы). Лимфореи могут иметь стойкий характер и приводить к формированию лимфатического свища. Сохраняющийся лимфатический свищ является причиной трофических нарушений с формированием язв, рефрактерных к консервативной терапии [10]. Лимфоцеле – это кистозное скопление лимфатической жидкости из поврежденного лимфатического канала, образующее карман в мягких тканях раны с формированием капсулы. Продолжающееся накопление жидкости вызывает деструкцию тканей и лимфорею [11, 12].

Повреждение лимфатических коллекторов и нарушение капиллярной фильтрации после искусственного кровообращения являются причинами развития раннего лимфатического отека [13]. Нарушение микроциркуляции и накопление жидкости в интерстициальном пространстве приводят к нарушению оксигенации тканей, что значительно ухудшает заживление ран. Ранний лимфатический отек, как правило, разрешается в течение 4–6 нед. [14].

В последующем стойкая дисфункция лимфатической системы приводит к развитию вторичной, ятрогенной лимфедемы [15]. В процессе развития лимфедемы происходит накопление в межклеточных пространствах крупнодисперсных, осмотически высокоактивных белков, продуктов белкового метаболизма и жидкости. Накопление белка в межклеточных пространствах вызывает разрастание соединительной ткани, это усиливает динамическую недостаточность лимфатической системы. В тканях усиливается гипоксия, нарастают лимфостаз, лимфэктазия, клеточная инфильтрация [16]. Подобные изменения приводят к нарушению местного иммунного ответа, возникают предпосылки для рецидивирующих кожных инфекций, главным образом, рожистого воспаления [15]. Создается порочный круг – каждый последующий рецидив рожистого воспаления сопровождается лимфангиитом с развитием фиброза тканей и прогрессированием лимфостаза, а лимфостаз, в свою очередь, повышает риск последующего рецидива. Лимфедема имеет непрерывно рецидивирующее течение, приводит к резко выраженному фиброзу кожи, подкожной клетчатки и фасции [16]. Прогрессирование трофических нарушений, в конечном итоге становится причиной стойкой утраты трудоспособности [15].

Лечение лимфатических осложнений в послеоперационном периоде является очень трудоемким процессом, требующим длительных повторных госпитализаций, вы-

соких затрат на дополнительное консервативное лечение и возможные хирургические вмешательства, что заметно ухудшает качество жизни пациентов [4]. Это связано с тем, что они зачастую могут носить длительно персистирующий характер [10, 17], как правило, клинически проявляются после выписки из стационара [12], приводят к выраженным трофическим нарушениям и повышают риск вторичного инфицирования [6, 15]. Поэтому осложнения вследствие нарушения лимфатического оттока требуют своевременной диагностики и максимально раннего начала коррекции.

Различают консервативные и хирургические методы лечения. К консервативным методам относятся эластическое бинтование конечностей или ношение компрессионного трикотажа I–II класса, назначение лекарственных препаратов, действие которых направлено на повышение тонуса венозной стенки, стимуляцию лимфодренажа из тканей, борьбу с отеком, улучшение микроциркуляции [16, 18]. Консервативное лечение при несвоевременном лечении имеет весьма ограниченную эффективность и не может быть применено при отдельных формах нарушений [6].

Одним из вариантов борьбы с лимфоцеле является пункционная аспирация жидкости с последующим эластическим бинтованием, однако при этом после выписки возникает рецидив осложнения. Более радикальной процедурой является активное дренирование полости под контролем ультразвукового исследования, эффективное дренирование способствует ликвидации и спаданию полости. После прекращения оттока жидкости дренаж

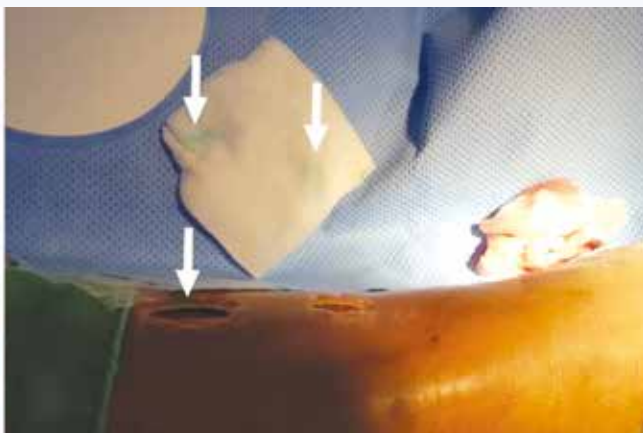
удаляется. Процесс дренирования достаточно долгий и может длиться несколько недель для опорожнения лимфоцеле большого объема. В течение этого времени пациент должен проходить профилактическую антибактериальную терапию для предотвращения инфекции [12]. В процессе дренирования допустима инстилляция доксициклина в качестве местного склерозирующего средства с целью сокращения сроков заживления [4, 12, 19].

При трофических язвах на фоне длительно существующего лимфатического свища или лимфоцеле больших объемов проводится верификация и лигирование поврежденного лимфатического коллектора с хирургической обработкой и пластикой дефекта кожно-фасциальным или мышечно-кожным лоскутом на сосудистой ножке [10]. Оперативное лечение при формировании распространенных трофических язв осуществляется в два этапа с временным разделением этапов лигирования и пластики дефекта. Подобное разделение необходимо для того, чтобы в межэтапный период произошло уменьшение размеров и выраженности инфильтрации язвенного дефекта [20].

Для выявления поврежденных лимфатических сосудов непосредственно перед основным этапом проводится инъекции лимфотропных красителей (метиленовый синий, индоциановый зеленый, изосульфановый синий), которые по поврежденным лимфатическим сосудам через некоторое время появляются в ране (рис. 1) [10, 20]. В качестве альтернативы лигирования поврежденного лимфатического сосуда некоторые авторы проводят его эмболизацию под контролем pedalной лимфографии, однако данный метод технически достаточно сложен [20].



А



В

Рис. 1. Визуализация поврежденного лимфатического коллектора [20]. А. Вид стопы после внутриможных инъекций метиленового синего в межпальцевые промежутки. В. Появление метиленового синего на дне раны через поврежденный лимфатический коллектор

Fig. 1. Visualization of the damaged lymphatic collector [20]. A. View of the foot after intradermal injections of methylene blue into the interdigital spaces. B. The appearance of methylene blue at the bottom of the wound through the damaged lymphatic collector

Лигирование поврежденных лимфатических сосудов должно осуществляться только после тщательного анатомо-функционального исследования (при наличии альтернативных путей оттока) и должно быть строго селективным [19]. Неселективное лигирование может приводить к вторичной лимфедеме или даже вторичной лимфоре из-за высокого давления в лигированном сосуде. Поэтому при отсутствии альтернативных путей оттока следует отказаться от этой процедуры и отдать предпочтение формированию лимфовенозного анастомоза, в

ходе которого создается соустье между поврежденным лимфатическим сосудом ниже места повреждения и сопровождающей веной [4, 19].

Наложение лимфовенозного анастомоза способствует сохранению лимфодренажной функции с прямым дренажом лимфы в венозное русло, практически исключается вероятность развития вторичной лимфедемы (рис. 2) [4], однако при этом требуется наличие микрохирургической установки, которой оснащены далеко не все центры [19].

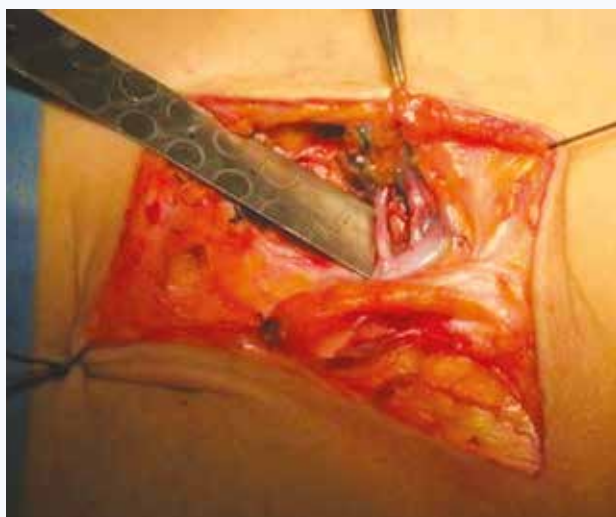


Рис. 2. Внешний вид сформированного лимфовенозного анастомоза [4]
Fig. 2. The appearance of the formed lymphovenous anastomosis [4]

При устойчивых лимфореех с формированием лимфатического свища описан положительный опыт применения терапии отрицательным давлением (аппаратная вакуум-терапия), в основе которой лежит создание замкнутой системы с постоянным отрицательным давлением [6, 21]. Предполагается, что положительные эффекты вакуум-терапии обусловлены улучшением микроциркуляции под воздействием отрицательного давления, удалением из раны факторов, ингибирующих раневое заживление, таких как металлопротеазы [11]. Благодаря этому происходит уменьшение раневого отделяемого с очищением раны и формированием грануляционной ткани [6].

Широкая распространенность нарушений лимфатического оттока при выделении большой подкожной вены обусловлена тесной анатомо-функциональной взаимосвязью лимфатической и венозной систем. Они являются звеньями единой дренажной системы, и нарушение фильтрационно-резорбционного равновесия из-за высокого давления или застоя в венозном русле всегда компенсируется усилением лимфатического оттока [1, 22].

Лимфатическая сосудистая система начинается со слепо кончающихся лимфатических капилляров, которые транспортируют лимфатическую жидкость через преколлекторы, коллекторы, цистерну хили и грудной проток в кровеносную систему [15]. Лимфатическая система нижних конечностей состоит из широко разветвленных коллекторов, объединяющихся в отводящие лимфатические сосуды. Различают глубокие, поверхностные и перфорантные лимфатические сосуды, сопровождающие вены нижних конечностей и формирующие периваскулярные сети вокруг них. Эпифасциальные лимфатические сосуды объединяются в вентромедиальный и дорсолатеральный пучки, сопровождающие подкожные вены нижних конечностей. Дорсолатеральный лимфатический пучок дренируется в лимфатические узлы подколенной области, а вентромедиальный – в паховые лимфатические узлы [23–25].

Расположение лимфатических коллекторов зависит от выраженности подкожной клетчатки, а также от анатомической области [15, 24]. При малой толщине подкожной клетчатки лимфатические коллекторы расположены

в непосредственной близости к коже [24]. Наибольшая ширина вентромедиального лимфатического пучка наблюдается в области голени и колена, где лимфатические коллекторы распределены по всей толще подкожно-жировой клетчатки, а наименьшая – на бедре и в паховой области, где лимфатические коллекторы в виде узкого пучка (в среднем 3 мм) сопровождают большую подкожную вену [15]. Исходя из особенностей расположения лимфатических коллекторов на нижней конечности, следует, что высокий риск повреждения лимфатических коллекторов наблюдается у худощавых пациентов, а также при выделении венозных кондуитов на бедре.

Тесная анатомо-функциональная взаимосвязь лимфатического и венозного оттока от нижних конечностей является причиной неизбежного повреждения лимфатических коллекторов при выделении большой подкожной вены с развитием нарушений лимфатического оттока [24]. В связи с этим своевременная диагностика состояния лимфатического оттока имеет первостепенное значение.

Выделяют общеклинические (антропометрические и волюмометрические методы) и специальные (рентгеноконтрастные лимфо- и флебография, исследование биоптатов лимфатических узлов и сосудов, ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) методы оценки состояния лимфатической системы нижних конечностей. Несмотря на разнообразие специальных методов диагностики, многие из них имеют низкую доказательность (неэффективны при отдельных формах и стадиях патологии лимфатического оттока), высокую инвазивность и риск осложнений (особенно после применения масляных рентгеноконтрастных препаратов) и, как правило, не дают представлений о функциональном состоянии лимфатической системы нижних конечностей [16, 26]. По этой причине широкое распространение в клинической практике получила радионуклидная лимфосцинтиграфия [24, 26].

Различают статическую и динамическую лимфосцинтиграфию. Наибольшее применение имеет динамическая лимфосцинтиграфия, поскольку она позволяет провести количественную оценку функционального состояния лимфатической системы, тогда как статическая лимфосцинтиграфия направлена на оценку морфологического состояния [25].

Метод позволяет в полной мере оценить функциональное состояние лимфатической системы, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, а также низкой лучевой нагрузкой [24, 26]. В основе исследования лежит транспорт радиофармпрепарата по лимфатическим коллекторам с записью сцинтиграмм на гамма-камере и последующей обработкой с помощью прикладного пакета программ. В качестве радиофармпрепарата, как правило, применяется коллоидный фитатный раствор ^{99m}Tc с размерами коллоидных частиц 10–100 нм [1, 24, 27]. Размер коллоидных частиц имеет принципиальное значение, поскольку частицы размером менее 10 нм проникают в кровеносные капилляры [25]. Радиофармпрепарат в объеме 0,1–0,3 мл внутривенно вводят в первый межпальцевой промежуток для визуализации поверхностной лимфатической системы. Исследование проводится в 2 этапа. На первом этапе (в покое) оценивается резорбтивная способность, скорость лимфатического оттока, на втором этапе (после физической нагрузки) – лимфодинамика [24].

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность, радионуклидная лимфосцинтиграфия не нашла широкого применения в сердечно-сосудистой хирургии для своевременной диагностики и лечения нарушений лимфатического оттока, а на практике рутинно используется в онкологии и при органической патологии лимфатической системы. Известно ограниченное количество публикаций по оценке лимфатического оттока нижних конечностей после забора венозных кондуитов для аортокоронарного шунтирования, результаты которых свидетельствуют о высокой прогностической ценности метода.

По данным О.В. Лавренюка и соавт., лимфосцинтиграфия нижних конечностей позволяет оценить влияние метода выделения венозных кондуитов на развитие ранних осложнений лимфатической природы в раннем послеоперационном периоде. Авторами исследования проводилась лимфосцинтиграфия нижних конечностей до операции и на седьмые сутки после операции. Ранний лимфатический отек выявлялся антропометрическим исследованием путем измерения окружности нижних конечностей в контрольных точках, разница в 1 см и более считалась критерием отека. Наличие и степень нарушений лимфатического оттока определялись по отчетливости визуализации паховых лимфатических узлов на втором этапе обследования. Эндоскопический метод, несмотря на преимущественное выделение венозных кондуитов с области бедра, не приводил к развитию скинтиграфических признаков нарушения лимфодренажа, тогда как открытое выделение значительно чаще приводило к выраженным и умеренным нарушениям, которые сопровождалось клиническими проявлениями [1]. На основании результатов было сделано предположение, что оценка исходного состояния лимфатической системы до операции позволит избрать необходимую хирургическую тактику с целью улучшения непосредственных результатов аортокоронарного шунтирования и снижения риска возникновения нарушений лимфатического дренажа.

В другом, несколько схожем, исследовании эндоскопическое выделение способствовало сокращению частоты нарушений лимфатического оттока в раннем послеоперационном периоде по сравнению с традиционным методом выделения, но без статистической значимости (62,5% – в группе открытого выделения и 42,86% – в группе эндоскопического выделения, $p = 0,250$). Все случаи нарушения лимфатического оттока при эндоскопическом выделении были связаны с появлением депо накопления в области колена (в месте хирургического доступа), рисунок 3 [27].

При открытом выделении структурными нарушениями лимфатического оттока стали конверсия магистрального типа движения радиофармпрепарата в диффузный, появление рефлюкса в глубокие коллекторы или депо накопления на уровне голени и наличие прерывания на уровне колена (рис. 4) [27].

С.Е. Belczak и соавт. [14] исследовали развитие лимфедемы у пациентов через 3 мес. после аортокоронарного шунтирования. Венозные кондуиты у данной когорты пациентов выделялись по методу «кожных мостиков» для уменьшения травматичности. В ходе работы проводилась волюметрическая оценка наличия отека, параллельно проводилась лимфосцинтиграфия нижних конечностей.

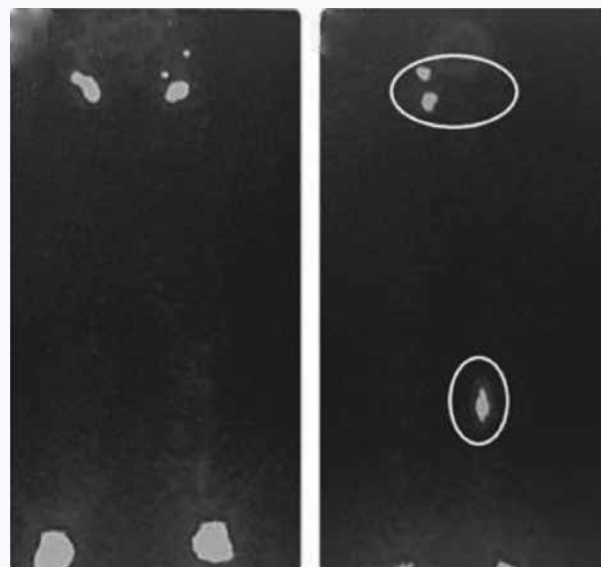


Рис. 3. Лимфосцинтиграфия в динамике у пациента после эндоскопического выделения большой подкожной вены (вид спереди) [27]. А. Отсутствие нарушений лимфатического оттока до операции. В. Лимфосцинтиграфия после операции. Появление уровня прерыва и депо накопления на уровне колена после эндоскопического выделения вены. Паховые лимфатические узлы не визуализируются на стороне забора вены [27]

Fig. 3. Dynamic lymphoscintigraphy in a patient after endoscopic harvesting of the great saphenous vein (front view) [27]. A. Absence of disorders of lymphatic outflow before surgery. B. Lymphoscintigraphy after surgery. The appearance of break level and accumulation depot at the knee level after endoscopic vein isolation. Inguinal lymph nodes are not visualized on the side of the vein collection [27]

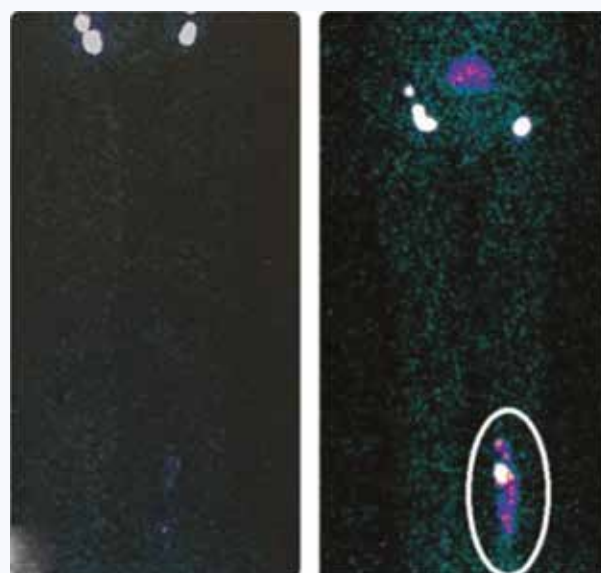


Рис. 4. Лимфосцинтиграфия в динамике у пациента после открытого выделения большой подкожной вены (вид спереди) [27]. А. Отсутствие нарушений лимфатического оттока до операции. В. Появление депо накопления на уровне голени после открытого выделения вены

Fig. 4. Dynamic lymphoscintigraphy in a patient after open harvest of the great saphenous vein (front view) [27]. A. Absence of disorders of lymphatic outflow before surgery. B. Appearance of the accumulation depot at the level of the leg after open vein isolation

Лимфедема была выявлена у 31,8% пациентов, ее развитие сопровождалось появлением депо накопления на уровне колена и рефлюксом радиофармпрепарата [14]. Развитие лимфедемы у значимой части пациентов через 3 мес. после операции свидетельствовало о том, что даже модифицированная методика выделения с оставлением «кожных мостиков» приводила к развитию нарушений лимфатического оттока.

Заключение

Повреждение лимфатических сосудов неизбежно при выделении венозных кондуитов ввиду тесной анатомо-функциональной взаимосвязи венозного и лимфатического русла. Это является причиной развития осложнений, которые клинически могут проявляться только после выписки из стационара. В госпитальном периоде основное внимание хирурга направлено на кардиальное благополучие, профилактику и лечение стернальных осложнений, при этом не уделяется должного внимания нарушениям лимфатического оттока. Без своевременной диагностики лечение зачастую откладывается, что может приводить к развитию и прогрессированию необра-

тимых изменений и стойкой утрате трудоспособности. Лечение лимфатических осложнений – это порой трудоемкий и высокочувствительный процесс без гарантии достижения желаемого результата, что не может не сказаться на качестве жизни и удовлетворенности пациентов. По этой причине своевременная диагностика подобных осложнений важна с прогностической и профилактической точек зрения.

На сегодняшний день наиболее чувствительным и специфичным методом оценки функционального состояния лимфатического русла нижних конечностей является радионуклидная лимфосцинтиграфия нижних конечностей. Она позволяет верифицировать пациентов группы риска развития лимфатических осложнений с целью коррекции хирургического подхода к выделению венозных кондуитов. Поэтому некоторыми исследователями рекомендуется программа по профилактике и лечению осложнений нарушения лимфатического оттока, которая подразумевает рутинное выполнение радионуклидной лимфосцинтиграфии для выявления пациентов группы риска раневых осложнений и максимально раннее дифференцированное лечение [22].

Литература

1. Лавренко О.В., Чернявский А.М., Волков А.М., Терехов И.Н., Нимаев В.В. Состояние лимфатического русла нижних конечностей после открытого и эндоскопического выделения большой подкожной вены при операции коронарного шунтирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(3):46–51.
2. Fuller J., Guderian D., Kohler C., Schneider A., Wendt T.G. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther. Onkolog.* 2008;184(4):206–211. DOI: 10.1007/s00066-008-1728.
3. Новиков Р.В. Радионуклидная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;(2):26–33.
4. Voccardo F., Campisi C.C., Molinari L., Dessalvi S., Santi P.L., Campisi C. Lymphatic complications in surgery: Possibility of prevention and therapeutic options. *Updates Surg.* 2012;64(3):211–216. DOI: 10.1007/s13304-012-0165-0.
5. Pittaluga P., Chastanet S. Lymphatic complications after varicose veins surgery: Risk factors and how to avoid them. *Phlebology*. 2012;27(1):139–142. DOI: 10.1258/phleb.2012.012s12.
6. Twine C.P., Lane I.F., Williams I.M. Management of lymphatic fistulas after arterial reconstruction in the groin. *Ann. Vasc. Surg.* 2013;27(8):1207–1215. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.01.003.
7. Athanasiou T., Aziz O., Al-Ruzzeq S., Philippidis P., Jones C., Purkayastha S. et al. Are wound healing disturbances and length of hospital stay reduced with minimally invasive vein harvest? A meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26(5):1015–1026. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.07.013.
8. Вечерский Ю., Манвелян Д., Затолокин В., Шипулин В., Козлов Б. Новый метод эндоскопического выделения вены для коронарного шунтирования. *Врач*. 2019;30(4):28–34. DOI: 10.29296/25877305-2019-04-05.
9. Raja S.G., Sarang Z. Endoscopic vein harvesting: technique, outcomes, concerns & controversies. *J. Thorac. Dis.* 2013;5(6):S630–637. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.01.
10. Piza-Katzer H., Pilz E. Distal external lymph fistula of the tibia as a complication of vena saphena magna harvesting. *Vasa*. 1992;21(1):85–86 (In German).
11. Abai B., Zickler R.W., Pappas P.J., Lal B.K., Padberg F.T. Jr. Lymphorrhea responds to negative pressure wound therapy. *J. Vasc. Surg.* 2007;45(3):610–613. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.10.043.
12. Molina J.E. Lymphocele after vein harvesting. In book: *Cardiothoracic surgical procedures and techniques. Cham: Springer*; 2018:63–66. DOI: 10.1007/978-3-319-75892-3_13.
13. Siddiqi M.S. Saphenous vein harvest wound complications: risk factors, identification, prevention, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2016;(3):147–156. DOI: 10.2147/CWCMR.S82601.
14. Belczak C.E., de Godoy J.M., Cruz J.A.F., Tyszca A.L., Neto H.J., Cafaro R.A. Lymphoscintigraphic findings: Delayed oedema after great saphenous vein harvesting. *Phlebology*. 2011;26(5):185–190. DOI: 10.1258/phleb.2010.010071.
15. Schacht V., Luedemann W., Abels C., von Rautenfeld D.B. Anatomy of the subcutaneous lymph vascular network of the human leg in relation to the great saphenous vein. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009;292(1):87–93. DOI: 10.1002/ar.20765.
16. Алексеев С.А., Кошевский П.П. Нарушения лимфатического оттока: лимфостаз, лимфедема: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ; 2016:20.
17. Singh N., Agarwal A. Lymphocele following saphenous vein harvesting. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2011;3(5):188–189. DOI: 10.4103/1947-489X.210892.
18. Жуков Б.Н., Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н. Современные аспекты консервативного лечения больных с лимфовенозной недостаточностью нижних конечностей. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2009;168(1):38–40.
19. Wafiq W., Campisi C., Ryan M., Matter M., Cherix S., Sörelus K. et al. Lymphatic leaks of the Thigh and Inguinal Region: Combined plastic surgery approaches for an effective treatment algorithm. *Ann. Plast. Surg.* 2020;85(6):661–667. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002310.
20. Cha J.G., Lee S.Y., Hong J., Ryeom H.K., Kim G.C., Do Y.W. Transpedal lymphatic embolization for lymphorrhea at the graft harvest site after coronary artery bypass grafting. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020;38(1):74–77. DOI: 10.12701/yujm.2020.00297.
21. Кузнецов М.С., Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л. и др. Опыт использования комбинированного метода воздушно-плазменной терапии в кардиохирургии. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2020;8(2):73–82. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-73-82.
22. Миннебаев М.М., Мухутдинова Ф.И., Тагирова Д.Р., Мухутдинов Д.А. Современные представления о функционировании лимфатической системы в норме и патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2006;87(1):43–47.
23. Földi M., Földi E. Földi's textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists; 3th edit. Munchen: Elsevier Health Sciences; 2012:657.
24. Национальное руководство по радионуклидной диагностике; под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова; в 2-х томах, т. 2. Томск: STT; 2010:418.
25. Szuba A., Shin W.S., Strauss H.W., Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J. Nucl. Med.* 2003;44(1):43–57.
26. Амосов В.И., Кацев В.М., Дмитриева Л.А., Лапекин С.В. Лимфосцинтиграфия нижних конечностей: диагностические возможности метода. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002;1(3–5):48–52.

27. Вечерский Ю., Манвелян Д., Затолокин В., Завадовский К., Сазонова С., Усов В. и др. Состояние нижней конечности после коронарного шунтирования. *Врач*. 2019;30(6):53–59. DOI: 10.29296/25877305-2019-06-1.
28. Francesco B., Corrado C., Giuseppe M., Emanuela B., Chiara B., Francesco P. et al. Prevention of lymphatic injuries in surgery. *Microsurgery*. 2010;30(4):261–265. DOI: 10.1002/micr.20735.

References

- Lavrenyuk O.V., Chernyavsky A.M., Volkov A.M., Terekhov I.N., Nimaev V.V. The state of the lymphatic bed of the lower extremities after open and endoscopic isolation of the great saphenous vein during coronary artery bypass grafting. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(3):46–51 (In Russ.).
- Fuller J., Guderian D., Kohler C., Schneider A., Wendt T.G. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2008;184(4):206–211. DOI: 10.1007/s00066-008-1728.
- Novikov R.V. Radioisotope lymphoscintigraphy in prostate cancer: A modern view of the problem. *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(2):26–33 (In Russ.).
- Boccardo F., Campisi C.C., Molinari L., Dessalvi S., Santi P.L., Campisi C. Lymphatic complications in surgery: Possibility of prevention and therapeutic options. *Updates Surg*. 2012;64(3):211–216. DOI: 10.1007/s13304-012-0165-0.
- Pittaluga P., Chastanet S. Lymphatic complications after varicose veins surgery: Risk factors and how to avoid them. *Phlebology*. 2012;27(1):139–142. DOI: 10.1258/phleb.2012.012s12.
- Twine C.P., Lane I.F., Williams I.M. Management of lymphatic fistulas after arterial reconstruction in the groin. *Ann. Vasc. Surg*. 2013;27(8):1207–1215. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.01.003.
- Athanasiou T., Aziz O., Al-Ruzzeq S., Philippidis P., Jones C., Purkayastha S. et al. Are wound healing disturbances and length of hospital stay reduced with minimally invasive vein harvest? A meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2004;26(5):1015–1026. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.07.013.
- Vechersky Yu., Manvelyan D., Zatolokin V., Shipulin V., Kozlov B. A new endoscopic vein harvesting technique for coronary artery bypass surgery. *The Doctor*. 2019;30(4):28–34 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2019-04-05.
- Raja S.G., Sarang Z. Endoscopic vein harvesting: technique, outcomes, concerns & controversies. *J. Thorac. Dis*. 2013;5(6):S630–637. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.01.
- Piza-Katzer H., Pilz E. Distal external lymph fistula of the tibia as a complication of vena saphena magna harvesting. *Vasa*. 1992;21(1):85–86 (In German.).
- Abai B., Zickler R.W., Pappas P.J., Lal B.K., Padberg F.T. Jr. Lymphorrhea responds to negative pressure wound therapy. *J. Vasc. Surg*. 2007;45(3):610–613. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.10.043.
- Molina J.E. Lymphocele after vein harvesting. In book: Cardiothoracic surgical procedures and techniques. Cham: Springer; 2018:63–66. DOI: 10.1007/978-3-319-75892-3_13.
- Siddiqi M.S. Saphenous vein harvest wound complications: risk factors, identification, prevention, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2016;(3):147–156. DOI: 10.2147/CWCMR.S82601.
- Belczak C.E., de Godoy J.M., Cruz J.A.F., Tyszca A.L., Neto H.J., Caf-faro R.A. Lymphoscintigraphic findings: Delayed oedema after great saphenous vein harvesting. *Phlebology*. 2011;26(5):185–190. DOI: 10.1258/phleb.2010.010071.
- Schacht V., Luedemann W., Abels C., von Rautenfeld D.B. Anatomy of the subcutaneous lymph vascular network of the human leg in relation to the great saphenous vein. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2009;292(1):87–93. DOI: 10.1002/ar.20765.
- Alekseev S.A., Koshevsky P.P. Lymphatic outflow disorders: lymphostasis, lymphedema: methodical manual. Minsk: BSMU; 2016:20 (In Russ.).
- Singh N., Agarwal A. Lymphocele following saphenous vein harvesting. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2011;3(5):188–189. DOI: 10.4103/1947-489X.210892.
- Zhukov B.N., Yarovenko G.V., Katorkin S.E., Myshentsev P.N. Modern aspects of conservative treatment of patients with lymphovenous insufficiency of the lower extremities. *Grekov's Bulletin Surgery*. 2009;168(1):38–40 (In Russ.).
- Wafra W., Campisi C., Ryan M., Matter M., Cherix S., Sörelis K. et al. Lymphatic leaks of the Thigh and Inguinal Region: Combined plastic surgery approaches for an effective treatment algorithm. *Ann. Plast. Surg*. 2020;85(6):661–667. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002310.
- Cha J.G., Lee S.Y., Hong J., Ryeom H.K., Kim G.C., Do Y.W. Transpedal lymphatic embolization for lymphorrhea at the graft harvest site after coronary artery bypass grafting. *Yeungnam Univ. J. Med*. 2020;38(1):74–77. DOI: 10.12701/yujm.2020.00297.
- Kuznetsov M.S., Shipulin V.M., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Sonduev E.L. et al. Experience with combined method of air-plasma therapy in cardiac surgery. *Clin. Experim. Surg. Petrovsky J*. 2020;8(2):73–82 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-73-82.
- Minnebaev M.M., Mukhutdinova F.I., Tagirova D.R., Mukhutdinov D.A. Modern ideas about the functioning of the lymphatic system in health and disease. *Kazan Medical Journal*. 2006;87(1):43–47 (In Russ.).
- Földi M., Földi E. Földi's textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists; 3th edit. Munchen: Elsevier Health Sciences; 2012:657.
- National guidelines on radionuclide diagnostics; edit. by Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov; in 2 vol., vol. 2. Томск: STT; 2010:418 (In Russ.).
- Szuba A., Shin W.S., Strauss H.W., Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J. Nucl. Med*. 2003;44(1):43–57.
- Amosov V.I., Katsev V.M., Dmitrieva L.A., Lapekin S.V. Lymphoscintigraphy of the lower extremities: diagnostic capabilities of the methods. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2002;1(3):48–52 (In Russ.).
- Vechersky Yu., Manvelyan D., Zatolokin V., Zavadvosky K., Sazonova S., Usov V. et al. The lower limb after coronary bypass surgery. *The Doctor*. 2019;30(6):53–59 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2019-06-1.
- Francesco B., Corrado C., Giuseppe M., Emanuela B., Chiara B., Francesco P. et al. Prevention of lymphatic injuries in surgery. *Microsurgery*. 2010;30(4):261–265. DOI: 10.1002/micr.20735.

Информация о вкладе авторов

Манвелян Д.В. – составление плана статьи, обзор литературы и написание статьи.
 Вечерский Ю.Ю. – составление плана статьи, первичная редакция статьи.
 Затолокин В.В. – составление плана статьи, первичная редакция статьи.
 Кузнецов М.С. – первичная редакция статьи.
 Козлов Б.Н. – первичная редакция статьи.

Сведения об авторах

Манвелян Давид Владимирович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии., Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2001-8115.
 E-mail: manvello9@yandex.ru.

Information on author contributions

Manvelyan D.V. – drawing up a plan of the article, reviewing the literature, and writing the manuscript.
 Vechersky Y.Y. – drawing up a plan of the article and primary revision of the manuscript.
 Zatolokin V.V. – drawing up a plan of the article and primary revision of the manuscript.
 Kuznetsov M.S. – primary revision of the manuscript.
 Kozlov B.N. – primary revision of the manuscript.

Information about the authors

David V. Manvelyan, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2001-8115.
 E-mail: manvello9@yandex.ru.

Вечерский Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии., Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7175-4526.

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

Затолокин Василий Викторович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3952-9983.

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

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1975-043X.

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

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Манвелян Давид Владимирович**, e-mail: manvello9@yandex.ru.

ru.

Yury Y. Vechersky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-7175-4526.

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

Vasily V. Zatolokin, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3952-9983.

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

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1956-0692.

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

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **David V. Manvelyan**, e-mail: manvello9@yandex.ru.

Received December 30, 2020

Поступила 30.12.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-35-44>

УДК 616.132.2-089.86-06-055.1/.2

Отдаленные результаты коронарного шунтирования у мужчин и женщин: влияние фактора пола (обзор литературы)

М.А. Потеев¹, Н.Ю. Стогний²

¹ Больница скорой медицинской помощи, 423803, Российская Федерация, Республика Татарстан, Набережные Челны, Набережночелнинский пр., 18

² Областная клиническая больница № 1, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Котовского, 55

Аннотация

Изучение отдаленных результатов коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от пола пациента является актуальной проблемой современной кардиологии и кардиохирургии на протяжении последних трех десятилетий. Ряд авторов относят женский пол к независимым факторам риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения после КШ, однако вместе с тем имеются публикации, говорящие о том, что в отдаленной перспективе (5–10 лет после проведенного вмешательства) процент выживших женщин выше, чем мужчин. Литературный обзор посвящен изучению отдаленных осложнений и выживаемости пациентов после КШ в зависимости от пола. На сегодняшний день большинство данных о половых различиях после КШ основаны на исследованиях с преобладанием мужчин, и из-за этого становится неясно, в какой степени полученные результаты справедливы для лиц женского пола. Большинство исследователей показывают, что у пациентов женского пола выше степень коморбидности, другим фактором риска является возраст – женщины попадают на операционный стол в более старшем возрасте. Помимо вышеперечисленных факторов на отдаленную выживаемость также влияют полнота реваскуляризации и мультиартериальное шунтирование. Текущая диагностика и алгоритмы лечения смещены в сторону оценки ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, что потенциально может привести к неверной диагностике или интерпретации существующего заболевания и неправильно выбранной тактике лечения у лиц женского пола. Несмотря на большой объем накопленных знаний, данный вопрос продолжает оставаться открытым и требует проведения новых исследований и всестороннего изучения влияния фактора пола на отдаленную выживаемость.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, женский пол, отдаленные результаты, отдаленная выживаемость.
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:	Потеев М.А., Стогний Н.Ю. Отдаленные результаты коронарного шунтирования у мужчин и женщин: влияние фактора пола (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):35–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-35-44 .

✉ Потеев Мансур Алиевич, e-mail: poteev-astra@mail.ru.

Long-term results of coronary artery bypass grafting in men and women: Impact of gender factor (Review)

Mansur A. Poteev¹, Nikita Yu. Stogniy²

¹Emergency Hospital,
18, Naberezhnye Chelny ave., Naberezhnye Chelny, 423803, Republic of Tatarstan, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital No. 1,
55, Kotovsky str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

The study of long-term results of coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with different sexes has been a relevant problem of cardiology and heart surgery over the past thirty years. Female sex is an independent risk factors for worse outcomes in the long-term follow-up period after CABG according to many studies. However, there are publications suggesting that the results in women are better than in men in the long-term period after CABG. This literature review is devoted to studies of long-term complications and survival in patients after CABG depending on their gender. The evidence for gender differences after CABG is currently based on male-dominated studies. Most authors show that women have a higher degree of comorbidity. Another risk factor is age. Women undergo surgery at an older age. Besides, long-term survival is affected by the completeness of revascularization and multiarterial bypass grafting. Current diagnostic and treatment algorithms shift towards the assessment of coronary artery disease in men, which potentially may result in incorrect diagnosis or interpretation of existing disease and incorrect choice of treatment tactics in female patients. Despite large pool of accumulated data, this question remains open and requires new trials and continuing studies focusing on the impact of gender factor on the long-term survival.

Keywords:	ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, female gender, long-term results, long-term survival.
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:	Poteev M.A., Stogniy N.Yu. Long-term results of coronary artery bypass grafting in men and women: Impact of gender factor (Review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):35–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-35-44 .

По статистике, от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации ежегодно умирают около 1 млн человек. Так, смертность за 2018 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила порядка 856 тыс. человек или 46,3% от всех причин смерти в России [1].

Показатель смертности от БСК в России по-прежнему остается одним из самых высоких в мире, несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению, наблюдающуюся в последнее десятилетие [2]. Стандартизованный коэффициент смертности за 2019 г. от БСК составил 308 женщин и 578 мужчин на 100 тыс. населения [3].

Актуальность изучения ишемической болезни сердца (ИБС) как составной части БСК обусловлена высокими показателями смертности и инвалидизации трудоспособного населения, что наносит социально-экономический ущерб населению как в России, так и в высокоразвитых зарубежных странах. Так, по данным Росстата, за 2018 г. удельный вес ИБС среди смертности от всех причин составлял 28,4%, а среди БСК на долю ИБС приходилась половина этих случаев [1].

Нельзя не отметить негативную тенденцию роста количества женщин, болеющих ИБС. Среди всех зарегистрированных случаев ИБС значительно повысился

удельный вес числа женщин. В России у каждой восьмой женщины в возрасте 45–54 лет выявляется клиническая картина ИБС, а после 65 лет клинические признаки ИБС отмечаются уже у 30% женщин [4].

Если обратить взор на ряд исследований, посвященных проблеме эпидемиологии ИБС, то по их прогнозам, начиная с 1950-х гг. будет отмечаться прогрессивное увеличение частоты ИБС среди лиц женского пола [5–7]. Причины столь стремительного роста ИБС среди женщин, к сожалению, остаются до конца не выясненными. Возможно, этот факт можно попытаться объяснить тем, что среди населения России в большом количестве увеличилось число лиц пожилого возраста, которые находятся в группе высокого риска по развитию ИБС, а соотношение среди лиц старше трудоспособного возраста между мужчинами и женщинами составляет примерно 1 : 2,5 [8]. Это связано с тем, что средняя продолжительность жизни мужчин составляет в среднем 68,1 лет, а лиц женского пола – 78,6 лет [3].

ИБС – одна из ведущих причин смерти у женщин в России. По данным Минздрава России, в 2019 г. почти каждая четвертая женщина (22,9%) трудоспособного возраста в нашей стране умерла от БСК, почти столько же, сколько унесли новообразования 23,8% [1].

В научной литературе, как в зарубежной, так и в отечественной, можно встретить огромное число работ, связанных с исследованием различных аспектов диагностики и лечения ИБС у женщин [4, 9]. Многие исследования говорят о том, что имеются половые различия в лечении и прогнозе ИБС, но в то же время между различными исследованиями существует много противоречий, поэтому до сих пор остается неясным, вызваны ли эти различия в результатах фактором пола, и является ли женский пол независимым фактором риска худшего исхода и худшего прогноза.

Хирургическое лечение острой и хронической форм ИБС направлено на снижение риска смерти и улучшение качества жизни пациентов. Превосходство операции коронарного шунтирования (КШ) перед медикаментозным лечением было установлено в метаанализе семи крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных более 20 лет назад [10].

Подтверждает эти выводы крупный метаанализ 2014 г. S. Windecker и соавт. на материале 100 клинических исследований с участием 93 553 пациентов, в ходе которого было выполнено сравнение стратегии начального медикаментозного лечения и проведения операции КШ. Авторам удалось показать снижение смертности (RR – от англ. «relative risk») 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,99, а также уменьшение риска развития инфаркта миокарда (RR 0,79; 95% ДИ 0,83–0,99) у пациентов из группы, где была выполнена операция КШ, по сравнению с группой, где проводилось медикаментозное лечение [11].

Согласно рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г., «реваскуляризация миокарда посредством коронарного вмешательства (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или КШ) более эффективно снижает тяжесть стенокардии, уменьшает потребность в антиангинальных средствах, а также улучшает переносимость физических нагрузок и увеличивает качество жизни по сравнению с только медикаментозным лечением, причем как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе». Таким образом, уменьшаются симптомы заболевания, улучшается прогноз [12].

Несмотря на доминирующую роль рентгенэндоваскулярных методов в лечении ИБС, операция КШ и по сей день является одним из главных способов реваскуляризации миокарда. Эта операция уже более полувека с успехом применяется хирургами по всему миру и является одной из наиболее часто выполняемых операций на «открытом» сердце как в России, так и в мире [2, 13].

Даже несмотря на успехи коронарной хирургии, есть различия в результатах операций у мужчин и женщин. Непосредственные результаты операции КШ при ИБС у женщин хуже, чем у мужчин. Начиная с первых публикаций, посвященных изучению результатов хирургического лечения ИБС [14–16], госпитальная летальность и количество осложнений среди женщин по сравнению с мужчинами спустя более чем три десятилетия остаются высокими [17–19].

Не вызывает разногласий заметная разница в непосредственных результатах КШ – у женщин выше госпитальная летальность. Это подтверждается данными крупных метаанализов, выполненных в первое десятилетие нынешнего столетия [20, 21], а также тем фактом, что женский пол как независимый предиктор летально-

го исхода включен в шкалу рисков кардиохирургических операций – Euroscore 1 и 2 [22].

Начиная с нулевых годов этого столетия, фокус исследовательских работ сместился в сторону сравнения результатов отдаленной выживаемости. Влияние женского пола на отдаленные результаты после КШ остается неясным, поскольку результаты разных исследований противоречат друг другу. В мировой литературе нет единого мнения относительно факторов, которые объясняют эту разницу в отдаленных результатах после КШ у пациентов разного пола.

Так, V. Guru и соавт. в 2004 г. после анализа выживаемости 54 425 пациентов из базы данных кардиологической помощи сообщили, что женщины имели худшие ближайшие (до года и менее) результаты отдаленной летальности (HR (от англ. «hazard ratio») 1,44 (95% ДИ 1,29–1,61; $p = 0,02$), однако через год и более женщины показывали равные или лучшие результаты в плане риска наступления летального исхода в отдаленном периоде наблюдения (HR 0,89 (95% ДИ 0,78,0; $p = 0,06$) [23].

Наши отечественные ученые также изучали этот вопрос и опубликовали собственные наблюдения. Так, О.А. Коваленко в своей диссертационной работе (2005) проследил отдаленную выживаемость у 163 выписанных из отделения женщин и 285 мужчин в сроки от 6 до 198 мес. (в среднем $52,4 \pm 2,7$ мес.) после операции изолированного КШ. За наблюдаемый период умерли 35 женщин и 63 мужчины. При анализе результатов изучаемых групп пациентов по годам было выявлено, что к 5-му году наблюдения летальность среди женщин была значительно меньше, чем среди мужчин и составила 7,4 и 12,6% ($p < 0,05$); через 10 лет – 21,5 и 22,1% соответственно ($p > 0,05$). Анализ выживаемости изучаемых групп показал, что через 10 лет после операции в живых остались 78,4% женщин и 77,8% мужчин ($p > 0,05$). При этом автор установил, что к 5-му году наблюдения выживаемость среди женщин составила 92,6 против 87,4% у мужчин ($p = 0,028$) [8].

В 2006 г. были опубликованы результаты бразильского исследования MASS II (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study), где были сравнены три стратегии лечения: медикаментозная и хирургическая (ЧКВ и КШ) у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Результаты лечения оценивались в течение года в мужской и женской группах. Конечными точками наблюдения были изолированное неблагоприятное событие либо достижение комбинированной точки наблюдения (инфаркт миокарда или новая операция по реваскуляризации миокарда). Не было выявлено статистической разницы в изолированных или комбинированных событиях между мужчинами и женщинами в трех вышеуказанных группах [9, 24].

При анализе данных мировой литературы за последнее десятилетие мы столкнулись с малым количеством систематических обзоров и метаанализов по результатам отдаленной выживаемости после операции КШ у мужчин и женщин. Так, в метаанализе 2013 г. M. Alam и соавт., включившем 20 исследований и 966 492 пациента, показано, что уровень летальности у женщин остается высоким по сравнению с мужчинами в 1-летнем (2,55 против 1,95%; $p < 0,0001$) и 5-летнем (9,26 против 8,16%; $p < 0,0001$) наблюдениях. Там же указана 10-летняя летальность (приведены данные одного исследования) – у женщин она была выше по сравнению с мужчинами

(14,78 против 12,76%). Так, было выяснено, что после КШ у женщин была значительно выше кратко-, средне- и долгосрочная летальность (OR (от англ. «odds ratio») 1,77; 95% ДИ 1,67–1,88; OR 1,31; 95% ДИ 1,18–1,45; OR 1,14; 95% ДИ, 1,08–1,20 соответственно). Также сообщается, что клинические исходы у женщин были хуже. Это выражалось в более высоком риске повторных госпитализации после КШ в основном из-за нестабильной стенокардии и застойной сердечной недостаточности [25].

В 2014 г. опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme), которое оценивало разницу в отдаленных результатах после КШ по фактору пола. В это исследование были включены 2 553 пациента. Женщины показали высокую частоту достижения конечной точки наблюдения (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, рецидив стенокардии, реваскуляризация миокарда и застойная хроническая сердечная недостаточность) по сравнению с мужчинами – 18 против 12% ($p = 0,007$), однако в многофакторном регрессионном анализе Кокса женский пол не был связан с повышением риска достижения конечной точки наблюдения (HR 1,26; 95% ДИ 0,92–1,72) [26].

Необходимо отметить, что в последние несколько лет все чаще стали встречаться работы, которые свидетельствуют об обратных результатах – женщины показывают лучшую или сопоставимую долговременную выживаемость, либо женский пол не является фактором риска наступления летального исхода.

В 2016 г. J. Wang и соавт. после анализа 35 173 пациентов сообщили, что 3-летняя летальность у женщин была достоверно выше – 10,2 против 7,3% у мужчин ($p < 0,0001$). Однако многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что женский пол не является независимым фактором риска для отдаленной летальности (HR 1,294; 95% ДИ 0,955–1,755; $p = 0,096$), в то время как возраст, инфаркт миокарда в анамнезе и операция в условиях искусственного кровообращения (ИК) были статистически значимо связаны с отдаленной летальностью. В этом же исследовании две когорты пациентов, разделенных по принципу пола, после процедуры «псевдорандомизации» – propensity score matching (PSM) не показали статистически значимой разницы в 3-летней летальности (9,1 против 8,2% у женщин и мужчин соответственно; $p = 0,2608$) [27].

T. Attia и соавт. из Cleveland Clinic в 2016 г. попытались определить связанные с полом различия в факторах риска и стратегиях реваскуляризации у 57 943 пациентов (19% женщин), перенесших первичное изолированное КШ. При отслеживании результатов было выявлено, что женщины имели худшие результаты выживаемости (65 против 31% – через 10 лет и 74 против 41% – через 20 лет; $p < 0,0001$) даже после коррекции рисков. Авторы связывают полученные результаты с неполной реваскуляризацией (26 и 22% у женщин и мужчин соответственно; $p < 0,0001$), а также с более редким использованием стратегии использования двух внутренних грудных артерий – BITA (от англ. «bilateral internal thoracic artery») (4,8% у женщин против 12% у мужчин; $p < 0,0001$) [28].

F. Nicolini и соавт. (2016) после анализа 7 308 пациентов сделали вывод о независимых факторах риска 5-летней летальности. В многофакторном регрессионном

анализе Кокса женский пол не был связан и не являлся независимым предиктором смерти в отдаленном периоде наблюдения в отличие таких факторов, как возраст 70–80 лет, возраст старше 80 лет, хронические заболевания легких, уровень креатинина крови более 2 мг/дл, фракция выброса (ФВ) 30–50% и наличие сахарного диабета [29].

В систематическом обзоре R. Hessian и соавт. (2018) были приведены данные базы данных помощи кардиологическим больным по 52 425 пациентам, которые перенесли операцию КШ. Анализ базы показал, что увеличение у женщин риска летального исхода ограничено одним годом наблюдения (HR 1,44; 95% ДИ 1,29–1,61; $p = 0,02$), после года наблюдения риск летального исхода уже не увеличивается (HR 0,89; 95% ДИ 0,78–1,02; $p = 0,06$), а становится эквивалентным результатам мужчин через 4 года. Остальные результаты отдаленной выживаемости через 3, 5 и 10 лет не различаются по летальности у пациентов разного пола [30].

В работе A. Nuru и соавт. (2019) при анализе 4 044 пациентов не было выявлено различия в отдаленной выживаемости через 1, 5 и 10 лет в зависимости от пола ($p = 0,74$), однако разница проявлялась при многофакторном регрессионном анализе Кокса — женщины показывали лучшую выживаемость (HR 0,73; 95% ДИ 0,6–0,9; $p = 0,0037$) [13].

Из исследований, которые были проведены за последние несколько лет, стоит упомянуть некоторые из них. Так, в труде канадского коллектива авторов (A. Johnston и соавт.) была дана оценка половых различий в результатах лечения, отслежена отдаленная выживаемость у 72 824 пациентов, которым была выполнена кардиохирургическая операция. Медиана наблюдения составила 5 лет. Среди пациентов, перенесших изолированное КШ, 52 546 (из них женщин – 10 743) человек показывали худшие отдаленные результаты (кумулятивная доля умерших у женщин составила 35,2% (95% ДИ 33,6–36,9) по сравнению с мужчинами 26,5% (ДИ 25,8–27,3); $p < 0,001$) [31].

В ретроспективном анализе (V. Kytö и соавт., 2021) были проанализированы данные о 14 681 пациенте из Национального регистра Финляндии, которым было выполнено первичное изолированное КШ при хронической ИБС. Медиана наблюдения составила 10 лет. Результаты показали, что женский пол не является независимым фактором риска наступления больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга или смерть от иных кардиальных причин) в отдаленном периоде наблюдения (44,5% у мужчин против 49,9% у женщин, HR 0,98; $p = 0,633$). Было установлено, что у мужчин выше была общая летальность (48,5 против 46,0% у женщин (HR 1,20; 95% ДИ 1,11–1,30; $p < 0,0001$), а у женщин чаще случался инфаркт миокарда после операции (20,0% у мужчин против 23,6% у женщин; HR 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95; $p = 0,005$) [32].

Основные недостатки опубликованных работ по данной тематике – это ретроспективный характер анализируемых данных, а также тот факт, что число анализируемых женщин, как правило, в несколько раз меньше числа мужчин в сравниваемых совокупностях.

Первые крупные РКИ, посвященные КШ, включали только мужчин [33, 34]. Позже, в 1970-х гг., доля женщин, которым проведено КШ, составляла 13–16% [14, 35]. Процентное соотношение оперированных женщин выросло в

начале 1990-х гг. и стало достигать 30%, однако мужской пол по-прежнему продолжал превалировать [27, 36]. Следовательно, описываемые результаты и значимые отличия, вероятно, могут быть обусловлены превалирующим числом мужчин. Полученные выводы в этих исследованиях могут быть неверными в отношении женщин.

Большинство исследователей показывают, что у пациентов женского пола выше степень коморбидности. У них чаще превалируют факторы риска ССЗ – диабет, гипертония, заболевания периферических артерий и дислипидемия. Это зачастую приводит к объяснению причин различий между мужчинами и женщинами этим фактом [25, 37]. Другим фактором риска является возраст – женщины попадают на операционный стол в более старшем возрасте [38].

Исследования показывают, что патофизиология ишемии миокарда у женщин чаще связана с коронарной гиперреактивностью, отклонениями нейрогуморального сосудистого ответа, микрососудистой дисфункцией, эрозией атеросклеротических бляшек и дистальной микроэмболизацией по сравнению с мужчинами [37, 39–41].

Новые данные по патофизиологии свидетельствуют о роли женских и мужских гормонов, их влиянии на развитие и прогрессирование атеросклероза через гормональные сигналы. Рецепторы таких гормонов, как эстроген, прогестерон и тестостерон были выявлены в кровеносных сосудах. Они вызывают стимуляцию эндотелий-зависимых механизмов релаксации сосудов и угнетение механизмов сокращения гладкой мускулатуры сосудов. Это может быть причиной различия в сосудистом тоне у пациентов разного пола, хотя механизмы действия и эффекты этого процесса до сих пор неясны [41].

В дополнение к различиям в факторах риска женщины имеют меньший диаметр коронарных артерий независимо от площади поверхности тела. Данные многих исследований свидетельствуют о том, что площадь поверхности тела у женщин меньше, соответственно, диаметр коронарных артерий меньше, и выполнять шунтирование целевых коронарных артерий с таким редуцированным диаметром технически затруднительно [9, 30]. Это влечет за собой отказ от шунтирования мелких артерий, меньший индекс реваскуляризации, а значит, и неполную реваскуляризацию миокарда. Полная реваскуляризация миокарда положительно влияет на благоприятный прогноз у оперированных пациентов [12, 42]. Так, по данным метаанализа S. Garcia и соавт. (2013), у пациентов с полной реваскуляризацией установлено снижение смертности, частоты инфарктов миокарда и необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с группой больных, которым не была проведена полная реваскуляризация [43].

Другое научное изыскание 2013 г. международного коллектива авторов (V. Fagoog и соавт.), где был выполнен *post hoc*-анализ исследования SYNTAX (от англ. «In the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery»), говорит о том, что если была выполнена анатомически неполная реваскуляризация миокарда, то это ведет к худшему прогнозу у пациентов после КШ и ЧКВ. У пациентов в группе с неполной коронарной реваскуляризацией была статистически значимо выше 4-летняя летальность, более частая необходимость в повторной реваскуляризации, больше частота тромбозов стентов и ниже свобода от больших сердеч-но-сосудистых неблагоприятных событий [44].

Необходимо упомянуть о другом крупном многоцентровом, рандомизированном исследовании The SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival), выполненном международным коллективом авторов (H. Hara и соавт., 2020). Исследование проводилось на 1 800 пациентах, ранее включенных в исследование SYNTAX, с трехсосудистым поражением и/или поражением ствола левой коронарной артерии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 «сердечной командой» (Heart Team) для получения коронарной реваскуляризации посредством ЧКВ или КШ. Оценивалась выживаемость через 5 и 10 лет в разных группах в зависимости от пола и метода реваскуляризации миокарда. Доля летальных случаев у мужчин через 5 лет была выше (10,3 против 12,3% у женщин, $p = 0,446$), однако через 10 лет преимущество в выживаемости после КШ было уже на стороне мужчин (32,5% у женщин против 22,5% (нескорректированный HR 1,45 (ДИ 1,071,96); $p = 0,017$). Однако после коррекции на основные характеристики женский пол не был связан и не являлся независимым фактором летальности от всех причин в период 10-летнего наблюдения (скорректированный HR 0,96 (ДИ 0,61–1,50); $p = 0,860$) [45].

В доказательство того, что женщины получают меньшее количество шунтов, приведем публикацию 2017 г., в которой анализируются результаты трех крупных РКИ, таких как SYNTAX, PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) и BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease), где сравнивались разные стратегии лечения (ЧКВ против КШ) у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий – у женщин был ниже индекс реваскуляризации – 2,6 против 2,8 у мужчин ($p < 0,001$) [46]. Помимо этого, женщины могут иметь мелкий размер большой подкожной вены, что создает дополнительные хирургические трудности [47].

Женщины реже получают мультиартериальное шунтирование (МАШ) по сравнению с мужчинами. Анализ данных Национальной кардиологической базы общества торакальных хирургов США (Society of Thoracic Surgeons (STS) National Cardiac Database) определил женский пол как независимый предиктор неиспользования артериальных графтов [48]. H. Jabagi и соавт. в исследовании на 19 557 пациентах сообщили, что использование двух внутренних грудных артерий недостаточно часто встречается у женщин (OR для мужчин по сравнению с женщинами 1,68; 95% ДИ 1,16–2,39; $p = 0,005$). Годовой прирост использования мультиартериальных графтов у женщин был значительно ниже, чем у мужчин (0,73 против 1,16% в год соответственно, $p < 0,001$) [49].

Стратегия выполнения ВІТА показывает повышение долгосрочной выживаемости в когортных исследованиях [50–52]. Несмотря на хорошую проходимость таких шунтов (более 90%), в отдаленном периоде наблюдения эта стратегия используется редко в большинстве центров, особенно у женщин. Возможный отказ от использования двух грудных артерий в качестве графтов связан с более медленной и тщательной подготовкой кондуитов (их забором), что удлиняет сложность и длительность операции, а также с опасением риска возникновения раневых проблем и глубокой стерильной инфекции, особенно у пациентов с диабетом, хроническими заболеваниями легких и ожирением, очень часто встречающимися у лиц

женского пола. Отсутствие крупных РКИ, посвященных этому вопросу, также не способствует смене парадигмы.

P.A. Kurlansky и соавт. в 2013 г. после анализа 4 584 пациентов показали, что отдаленная выживаемость по истечении 20 лет была $31,3 \pm 3,6\%$ у мужчин и $30,1 \pm 3,6\%$ у женщин после использования ВТА ($p = 0,790$) [50]. Другой анализ этой же группы больных продемонстрировал, что 15-летняя выживаемость ($53,7\%$ у женщин против $50,9\%$ у мужчин, $p = 0,218$), свобода от стенокардии и необходимость в повторной реваскуляризации (ЧКВ или КШ) были сопоставимыми у мужчин и женщин. Также было обнаружено, что свобода от MACE (от англ. «major adverse cardiovascular events») не отличалась у мужчин и женщин ($p = 0,084$) в отдаленном периоде наблюдения. Однако было замечено, что в отдаленном периоде инфаркт миокарда встречался у женщин чаще ($1,8$ против $0,6\%$; $p = 0,021$) [51].

Результаты опубликованного в 2014 г. метаанализа H. Takagi и соавт., включившего в себя 20 обсервационных исследований использования одной или двух грудных артерий у пациентов обоих полов, показали, что использование ВТА лучше влияет на долгосрочную выживаемость (OR 0,80; 95% ДИ 0,77–0,84) [52].

В систематическом обзоре M. Gaudino и соавт. сравнивалось МАШ с использованием двух и трех артериальных графтов у пациентов обоих полов. Было показано, что риски летального исхода в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, получивших три артериальных графта, были ниже (OR 0,8; 95% ДИ 0,750,87; $p < 0,001$), не регистрировалось повышение летальности на ранних сроках наблюдения (37,2 до 196,8 мес.) [53].

Хотя данные наблюдений демонстрируют лучшие клинические исходы и проходимость трансплантата при использовании мультиартериальных графтов при КШ [54–56], польза МАШ у женщин оценивалась в немногих исследованиях, а их результаты были противоречивыми [49, 55–58]. Несмотря на теоретическую пользу этого подхода (МАШ), отсутствуют отдаленные данные о долгосрочных исходах в разрезе половых различий [30]. Так, в скорректированном обсервационном исследовании 6 384 пациентов после КШ T.A. Schwann и соавт. обнаружили, что отдаленная летальность значительно ниже у женщин, получивших мультиартериальные графты, по сравнению с одиночными артериальными трансплантатами ($13,6$ против $28,5\%$ соответственно; RR 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99) [55]. В аналогичном исследовании K.R. Dimitrova и соавт. сообщили об ожидаемой выживаемости женщин по Каплану – Мейеру, получивших мультиартериальные графты против одиночных артериальных трансплантатов через 1, 5, 10 и 15 лет как 99, 93, 80 и 70% против 97, 87, 72 и 58% соответственно ($p = 0,01$) [56]. Однако стоит упомянуть исследование M. Pullan и соавт. (13 369 пациентов, средний срок наблюдения – 7 лет), в котором была обнаружена сопоставимая выживаемость между женщинами, подвергавшимися шунтированию мультиартериальными графтами и одиночными артериальными трансплантатами [57], а также исследование M. Gaudino и соавт., результаты которого были опубликованы в 2020 г. В последнем указывается, что женщины (24% от 63 402 пациентов), которым выполнялось МАШ либо шунтирование единственным артериальным графтом, продемонстрировали схожие результаты в анализе летальности по данным 7-летнего наблюдения (HR 0,99; 95% ДИ 0,84–1,15) [58].

На наш взгляд, стоит сделать оговорку, что у пациентов с редуцированным диаметром целевых артерий, диффузным характером поражения коронарных сосудов, выполнение МАШ более затруднительно, в этих обстоятельствах приходится использовать альтернативные стратегии (кондуиты).

Существует мнение, что использование техники КШ без ИК – OPCAB (от англ. «off-pump coronary artery bypass») у женщин улучшает результаты. В ретроспективном обзоре клинических исходов 11 413 пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию, среди женщин OPCAB был связан со значительным снижением смертности (OR 0,39; $p = 0,001$), инсульта (OR 0,43; $p = 0,002$) и больших неблагоприятных сердечных событий (OR 0,43; $p < 0,001$) [59]. В аналогичном исследовании с участием 17 052 пациентов J.F. Ter Woorst и соавт. обнаружили, что 120-дневная летальность была значительно ниже после OPCAB-хирургии по сравнению с КШ на ИК у женщин (OR 0,356; 95% ДИ 0,1440,882; $p = 0,026$), но не у мужчин [60].

В заключение не можем не остановиться на своей работе, посвященной теме обзора. В ходе этого исследования мы анализировали отдаленные результаты выживаемости после операции изолированного КШ у 1 742 пациентов. Было выяснено, что как 5-летняя, так и в целом кумулятивная доля выживших за весь период наблюдения у женщин была выше (86%), чем у мужчин (74%; $p = 0,042$). Значимое влияние на отдаленную выживаемость оказывает, помимо прочих факторов, женский пол. Было выявлено, что женский пол снижает риск наступления летального исхода в отдаленном периоде наблюдения в 1,85 раза (HR 0,538; 95% ДИ 0,334–0,867; $p = 0,01$) при однофакторном и в 2,18 раза (HR 0,458; 95% ДИ 0,292–0,768; $p = 0,002$) – при многофакторном регрессионном анализе Кокса соответственно. Таким образом, наши данные повторяют выводы многих недавних исследований, что женский пол не является независимым фактором риска летального исхода после КШ в отдаленном периоде наблюдения [61].

Подытоживая результаты всех приведенных выше исследовательских работ, можно утверждать, что выводы относительно разницы в отдаленной выживаемости у пациентов разного пола по-прежнему остаются противоречивыми.

Таким образом, на сегодняшний день большинство данных о половых различиях после КШ основаны на исследованиях с преобладанием мужчин, и из-за этого становится неясно, в какой степени полученные результаты справедливы для лиц женского пола. Текущая диагностика и алгоритмы лечения по этой причине смещены в сторону оценки ИБС у мужчин, что потенциально может привести к неверной диагностике или интерпретации существующего заболевания и неправильно выбранной тактике лечения у лиц женского пола.

Еще одно ключевое ограничение опубликованных доказательств – качество анализируемых данных. Большинство исследований были основаны на ретроспективно собранных клинических данных или регистрах, поэтому степень детализации и качество этих баз данных могли быть недостаточными для выполнения эффективной оценки всех рисков, поскольку в исходных характеристиках между мужчинами и женщинами существуют важные отличия.

Мы не преследуем цель дать окончательный ответ и поставить точку в данном вопросе, однако наш обзор может способствовать пополнению общей базы знаний о долговременной выживаемости после КШ. С пополнением копилки знаний по обозначенной проблеме открываются новые возможности по улучшению

как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

Понимание влияния пола и прочих факторов на результаты исходов после КШ имеет большое значение для выбора оптимальной хирургической стратегии и тактики ведения пациентов разного пола.

Литература

- Здравоохранение в России. 2019: статистический сборник. М.: Росстат; 2019:170.
- Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2019. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020:294.
- Женщины и мужчины России. 2020: статистический сборник. М.: Росстат; 2020:239.
- Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. *Русский Медицинский Журнал*. 2011;2(19):79–83.
- Elveback L.R., Connolly D.C., Melton L.J. Coronary heart disease in resident of Rochester, Minnesota. VII. Incidence, 1950 through 1982. *Mayo Clin. Proc.* 1986;61(11):896–900. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62612-3.
- Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2007;9(5):44–48.
- Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547–1557. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)04021-0.
- Коваленко О.А. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005:306.
- Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин. *Трудный пациент*. 2006;12(4):5–11.
- Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8992):563–570. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91963-1.
- Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Di Nisio M. et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151–226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Nuru A., Weltzien J.A.H., Sandvik L., Tønnessen T., Bjørnstad J.L. Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age. *Scand. Cardiovasc. J.* 2019;53(6):342–347. DOI: 10.1080/14017431.2019.1646430.
- Bolooki H., Vargas A., Green R., Kaiser C A., Chahramani A. Results of direct coronary artery surgery in women. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975;69(2):271–277.
- Kennedy J.W., Kaiser G.C., Fisher L.D., Fritz J.K., Myers W., Mudd J.G. et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation*. 1981;63(4):793–802. DOI: 10.1161/01.cir.63.4.793.
- Fisher L.D., Kennedy J.W., Davis K.B., Maynard C., Fritz J.K., Kaiser G. et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982;84(3):334–341.
- Edwards F.H., Carey J.S., Grover F.L., Bero J.W., Hartz R.S. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66(1):125–131. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)00358-0.
- Abramov D., Tamariz M.G., Sever J.Y., Christakis G.T., Bhatnagar G., Heenan A.L. et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;70(3):800–805. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01563-0. PMID: 11016313.
- Vaccarino V., Abramson J.L., Veledar E., Weintraub W.S. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation*. 2002;105(10):1176–1181. DOI: 10.1161/hc1002.105133.
- Nalysnyk L., Fahrbach K., Reynolds M.W., Zhao S.Z., Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart*. 2003;89(7):767–772. DOI: 10.1136/heart.89.7.767.
- Takagi H., Manabe H., Umemoto T. A contemporary meta-analysis of gender differences in mortality after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(9):1367. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.07.019.
- Roques F., Nashef S.A., Michel P., Gauducheau E., de Vincentis C., Baudet E., et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19,030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999;15(6):816–822. DOI: 10.1016/s1010-7940(99)00106-2.
- Guru V., Fremes S.E., Tu J.V. Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: A population-based study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;127(4):1158–1165. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.12.008.
- Soares P.R., Hueb W.A., Gersh B.J., Favarato D., Lopes N.H., Cesar L.A.M. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): Comparative analyzes in male and female populations during the first year follow-up. *Eur. Heart J.* 2004;25 (Abstract Supp.):304–309.
- Alam M., Bandle S.J., Kayani W.T., Ahmad W., Shahzad S.A., Jneid H. et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(3):309–317. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
- Den Ruijter H.M., Haitjema S., van der Meer M.G., van der Harst P., Rouleau J.L., Asselbergs F.W. et al. Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):284–288. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
- Wang J., Yu W., Zhao D., Liu N., Yu Y. In-hospital and long-term mortality in 35,173 Chinese patients undergoing coronary artery bypass grafting in Beijing: Impact of sex, age, myocardial infarction, and cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017;31(1):26–31. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.08.004.
- Attia T., Koch C.G., Houghtaling P.L., Blackstone E.H., Sabik E.M., Sabik J.F. Does a similar procedure result in similar survival for women and men undergoing isolated coronary artery bypass grafting? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153(3):571–579. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.033.
- Nicolini F., Vezzani A., Fortuna D., Contini G.A., Pacini D., Gabbieri D. et al. Gender differences in outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: Long-term results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016;11(1):144. DOI: 10.1186/s13019-016-0538-4.
- Hessian R., Jabagi H., Ngu J.M.C., Rubens F.D. Coronary surgery in women and the challenges we face. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(4):413–421. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.01.087.
- Johnston A., Mesana T.G., Lee D.S., Edeeen A.B., Sun L.Y. Sex Differences in Long-Term Survival after Major Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(17):e013260. DOI: 10.1161/JAHA.119.013260.
- Kytö V., Sipilä J., Tornio A., Rautava P., Gunn J. Sex-based outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2021;S0003-4975(21)00093-X. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.014.
- Murphy M.L., Hultgren H.N., Detre K., Thomsen J., Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1977;297(12):621–627. DOI: 10.1056/NEJM197709222971201.
- Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2(8309):1173–1180.
- Tyras D.H., Barner H.B., Kaiser G.C., Codd J.E., Laks H., Willman V.L. Myocardial revascularization in women. *Ann. Thorac. Surg.* 1978;25(5):449–453. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63583-7.
- Parolari A., Dainese L., Naliato M., Polvani G., Loardi C., Trezzi M. et al. Do women currently receive the same standard of care in coronary artery bypass graft procedures as men? A propensity analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(3):885–890. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.022.
- Guru V., Fremes S.E., Austin P.C., Blackstone E.H., Tu J.V. Gender differences in outcomes after hospital discharge from coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2006;113:507–516. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576652.
- Von Mering G.O., Arant C.B., Wessel T.R., McGorray S.P., Bairey Merz C.N., Sharaf B.L. et al. Abnormal coronary vasomotion as a

- prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109(6):722–725. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115525.92645.16.
39. Burke A.P., Virmani R., Galis Z., Haudenschild C.C., Muller J.E. Task force #2 – What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(6):1874–1886.
 40. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N., Slater J.N., Mancini G.B., Feit F. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414–1425. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
 41. Boese A.C., Kim S.C., Yin K.J., Lee J.P., Hamblin M.H. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;313:H524–545.
 42. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 43. Garcia S., Sandoval Y., Roukoz H., Adabag S., Canoniero M., Yannopoulos D. et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):1421–1431. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.033.
 44. Farooq V., Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Zhang Y., Bourantas C.V., Holmes D.R. et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(3):282–294.
 45. Hara H., Takahashi K., van Klaveren D., Wang R., Garg S., Ono M. et al.; SYNTAX Extended Survival Investigators. Sex differences in all-cause mortality in the decade following complex coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(8):889–899. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.066.
 46. Sotomi Y., Onuma Y., Cavalcante R., Ahn J.M., Lee C.W., van Klaveren D. et al. Geographical Difference of the Interaction of Sex with Treatment Strategy in Patients with Multivessel Disease and Left Main Disease: A Meta-Analysis From SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) Randomized Controlled Trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2017;10(5):e005027. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005027.
 47. Bolooki H. The controversy in clinical results among men and women after coronary bypass operation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(14):1559–1560. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.053.
 48. Tabata M., Grab J.D., Khalpey Z., Edwards F.H., O'Brien S.M., Cohn L.H. et al. Prevalence and variability of internal mammary artery graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation*. 2009;120(11):935–940. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832444.
 49. Jabagi H., Tran D.T., Hessian R., Glineur D., Rubens F.D. Impact of gender on arterial revascularization strategies for coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(1):62–68. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.054.
 50. Kurlansky P.A., Traad E.A., Dorman M.J., Galbut D.L., Zucker M., Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting reverses the negative influence of gender on outcomes of coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;44(1):54–63. DOI: 10.1093/ejcts/ezs683.
 51. Kurlansky P.A., Traad E.A., Galbut D.L., Singer S., Zucker M., Ebra G. Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1517–1525. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03712-8.
 52. Takagi H., Goto S.N., Watanabe T., Mizuno Y., Kawai N., Umemoto T. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(4):1282–1290. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.010.
 53. Gaudino M., Puskas J.D., Di Franco A., Ohmes L.B., Iannaccone M., Barbero U. et al. Three Arterial Grafts Improve Late Survival: A Meta-Analysis of Propensity-Matched Studies. *Circulation*. 2017;135(11):1036–1044. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025453.
 54. Samadashvili Z., Sundt T.M., Wechsler A., Chikwe J., Adams D.H., Smith C.R. et al. Multiple versus Single Arterial Coronary Bypass Graft Surgery for Multivessel Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(10):1275–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.067.
 55. Schwann T.A., Engoren M., Bonnell M., Clancy C., Habib R.H. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;94(5):1485–1491. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.029.
 56. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Ko W., Lucido D.J., Dincheva G.R. et al. Radial artery grafting in women improves 15-year survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;146(6):1467–1473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.004.
 57. Pullan M., Kirmani B.H., Conley T., Oo A., Shaw M., McShane J. et al. The effect of patient sex on survival in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery receiving a radial artery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;47(2):324–330. DOI: 10.1093/ejcts/ezu100.
 58. Gaudino M., Samadashvili Z., Hameed I., Chikwe J., Girardi L.N., Hannan E.L. Differences in long-term outcomes after coronary artery bypass grafting using single vs multiple arterial grafts and the association with sex. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):401–409. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6585.
 59. Puskas J.D., Kilgo P.D., Kutner M., Pusca S.V., Lattouf O., Guyton R.A. Off-pump techniques disproportionately benefit women and narrow the gender disparity in outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2007;116(11 Suppl.):I192–I199. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678979.
 60. Ter Woorst J.F., Hoff A.H.T., Haanschoten M.C., Houterman S., van Straten A., Soliman-Hamad M.A. Do women benefit more than men from off-pump coronary artery bypass grafting? *Neth. Heart J.* 2019;27(12):629–635. DOI: 10.1007/s12471-019-01333-9.
 61. Потеев М.А., Якубов Р.А., Хайсанов А.Г. Влияние пола и возраста пациентов на отдаленные результаты изолированного коронарного шунтирования. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(2):167–175. DOI: 10.17816/KMJ2021-167.

References

1. Healthcare in Russia. 2019: statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019:170 (In Russ.).
2. Bokeriya L.A. (red.). 2019. Cardiovascular Surgery – 2019. Moscow: NMITSSKh im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii; 2020:294 (In Russ.).
3. Women and men of Russia. 2020: statistical collection. Moscow: Rosstat; 2020:239 (In Russ.).
4. Dvoretzkiy L.I., Gibradze N.T., Cherkasova N.A. Ischemic heart disease in women. *Russian Medical Journal*. 2011;2(19):79–83 (In Russ.).
5. Elveback L.R., Connolly D.C., Melton L.J. Coronary heart disease in resident of Rochester, Minnesota. VII. Incidence, 1950 through 1982. *Mayo Clin. Proc.* 1986;61(11):896–900. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)62612-3.
6. Makolkin V.I. Optimizing treatment for stable angina. *Consilium Medicum*. 2007;9(5):44–48 (In Russ.).
7. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M., Tolonen H., Ruokokoski E., Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547–1557. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)04021-0.
8. Kovalenko O.A. Surgical treatment of coronary heart disease in women: dis. ... Dr. Med. Sci. Moscow; 2005:306 (In Russ.).
9. Gurevich M.A., Mravyan S.R., Grigor'eva N.M. Ischemic heart disease in women. *Difficult Patient*. 2006;12(4):5–11 (In Russ.).
10. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8992):563–570. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91963-1.
11. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G., da Costa B.R., Rutjes A.W., Di Nisio M. et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859.
12. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151–226 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.

13. Nuru A., Weltzien J.A.H., Sandvik L., Tønnessen T., Bjørnstad J.L. Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age. *Scand. Cardiovasc. J.* 2019;53(6):342–347. DOI: 10.1080/14017431.2019.1646430.
14. Bolooki H., Vargas A., Green R., Kaiser C.A., Chahramani A. Results of direct coronary artery surgery in women. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975;69(2):271–277.
15. Kennedy J.W., Kaiser G.C., Fisher L.D., Fritz J.K., Myers W., Mudd J.G. et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation.* 1981;63(4):793–802. DOI: 10.1161/01.cir.63.4.793.
16. Fisher L.D., Kennedy J.W., Davis K.B., Maynard C., Fritz J.K., Kaiser G. et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982;84(3):334–341.
17. Edwards F.H., Carey J.S., Grover F.L., Bero J.W., Hartz R.S. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66(1):125–131. DOI: 10.1016/s0003-4975(98)00358-0.
18. Abramov D., Tamariz M.G., Sever J.Y., Christakis G.T., Bhatnagar G., Heenan A.L. et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;70(3):800–805. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01563-0. PMID: 11016313.
19. Vaccarino V., Abramson J.L., Veledar E., Weintraub W.S. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation.* 2002;105(10):1176–1181. DOI: 10.1161/hc1002.105133.
20. Nalysnyk L., Fahrback K.L., Reynolds M.W., Zhao S.Z., Ross S. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart.* 2003;89(7):767–772. DOI: 10.1136/heart.89.7.767.
21. Takagi H., Manabe H., Umemoto T. A contemporary meta-analysis of gender differences in mortality after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(9):1367. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.07.019.
22. Roques F., Nashef S.A., Michel P., Gauducheau E., de Vincentis C., Baudet E., et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19,030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999;15(6):816–822. DOI: 10.1016/s1010-7940(99)00106-2.
23. Guru V., Fremes S.E., Tu J.V. Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: A population-based study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;127(4):1158–1165. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.12.008.
24. Soares P.R., Hueb W.A., Gersh B.J., Favarato D., Lopes N.H., Cesar L.A.M. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): Comparative analyzes in male and female populations during the first year follow-up. *Eur. Heart J.* 2004;25 (Abstract Supp.):304–309.
25. Alam M., Bandeali S.J., Kayani W.T., Ahmad W., Shahzad S.A., Jneid H. et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(3):309–317. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
26. Den Ruijter H.M., Haitjema S., van der Meer M.G., van der Harst P., Rouleau J.L., Asselbergs F.W. et al. Long-term outcome in men and women after CABG; results from the IMAGINE trial. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):284–288. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
27. Wang J., Yu W., Zhao D., Liu N., Yu Y. In-hospital and long-term mortality in 35,173 Chinese patients undergoing coronary artery bypass grafting in Beijing: Impact of sex, age, myocardial infarction, and cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017;31(1):26–31. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.08.004.
28. Attia T., Koch C.G., Houghtaling P.L., Blackstone E.H., Sabik E.M., Sabik J.F. Does a similar procedure result in similar survival for women and men undergoing isolated coronary artery bypass grafting? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153(3):571–579. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.033.
29. Nicolini F., Vezzani A., Fortuna D., Contini G.A., Pacini D., Gabbieri D. et al. Gender differences in outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: Long-term results. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016;11(1):144. DOI: 10.1186/s13019-016-0538-4.
30. Hessian R., Jabagi H., Ngu J.M.C., Rubens F.D. Coronary surgery in women and the challenges we face. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(4):413–421. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.01.087.
31. Johnston A., Mesana T.G., Lee D.S., Eddeen A.B., Sun L.Y. Sex Differences in Long-Term Survival after Major Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(17):e013260. DOI: 10.1161/JAHA.119.013260.
32. Kytö V., Sipilä J., Tornio A., Rautava P., Gunn J. Sex-based outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2021;S0003-4975(21)00093-X. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.014.
33. Murphy M.L., Hultgren H.N., Detre K., Thomsen J., Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1977;297(12):621–627. DOI: 10.1056/NEJM197709222971201.
34. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet.* 1982;2(8309):1173–1180.
35. Tyras D.H., Barner H.B., Kaiser G.C., Codd J.E., Laks H., Willman V.L. Myocardial revascularization in women. *Ann. Thorac. Surg.* 1978;25(5):449–453. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63583-7.
36. Parolari A., Dainese L., Naliato M., Polvani G., Loardi C., Trezzi M. et al. Do women currently receive the same standard of care in coronary artery bypass graft procedures as men? A propensity analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008;85(3):885–890. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.022.
37. Guru V., Fremes S.E., Austin P.C., Blackstone E.H., Tu J.V. Gender differences in outcomes after hospital discharge from coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2006;113:507–516. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576652.
38. Von Mering G.O., Arant C.B., Wessel T.R., McGorray S.P., Bairey Merz C.N., Sharaf B.L. et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(6):722–725. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115525.92645.16.
39. Burke A.P., Virmani R., Galis Z., Haudenschild C.C., Muller J.E. Task force #2 – What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(6):1874–1886.
40. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N., Slater J.N., Mancini G.B., Feit F. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414–1425. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
41. Boese A.C., Kim S.C., Yin K.J., Lee J.P., Hamblin M.H. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;313:H524–545.
42. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
43. Garcia S., Sandoval Y., Roukoz H., Adabag S., Canoniero M., Yannopoulos D. et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(16):1421–1431. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.033.
44. Farooq V., Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Zhang Y., Bourantas C.V., Holmes D.R. et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(3):282–294.
45. Hara H., Takahashi K., van Klaveren D., Wang R., Garg S., Ono M. et al.; SYNTAX Extended Survival Investigators. Sex differences in all-cause mortality in the decade following complex coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(8):889–899. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.066.
46. Sotomi Y., Onuma Y., Cavalcante R., Ahn J.M., Lee C.W., van Klaveren D. et al. Geographical Difference of the Interaction of Sex with Treatment Strategy in Patients with Multivessel Disease and Left Main Disease: A Meta-Analysis From SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) Randomized Controlled Trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2017;10(5):e005027. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005027.
47. Bolooki H. The controversy in clinical results among men and women after coronary bypass operation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(14):1559–1560. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.053.
48. Tabata M., Grab J.D., Khalpey Z., Edwards F.H., O'Brien S.M., Cohn L.H. et al. Prevalence and variability of internal mammary artery graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation.* 2009;120(11):935–940. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832444.

49. Jabagi H., Tran D.T., Hessian R., Glineur D., Rubens F.D. Impact of gender on arterial revascularization strategies for coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(1):62–68. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.054.
50. Kurlansky P.A., Traad E.A., Dorman M.J., Galbut D.L., Zucker M., Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting reverses the negative influence of gender on outcomes of coronary artery bypass grafting surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;44(1):54–63. DOI: 10.1093/ejcts/ezs683.
51. Kurlansky P.A., Traad E.A., Galbut D.L., Singer S., Zucker M., Ebra G. Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1517–1525. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)03712-8.
52. Takagi H., Goto S.N., Watanabe T., Mizuno Y., Kawai N., Umemoto T. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;148(4):1282–1290. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.010.
53. Gaudino M., Puskas J.D., Di Franco A., Ohmes L.B., Iannaccone M., Barbero U. et al. Three Arterial Grafts Improve Late Survival: A Meta-Analysis of Propensity-Matched Studies. *Circulation.* 2017;135(11):1036–1044. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025453.
54. Samadashvili Z., Sundt T.M., Wechsler A., Chikwe J., Adams D.H., Smith C.R. et al. Multiple versus single arterial coronary bypass graft surgery for multivessel disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(10):1275–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.067.
55. Schwann T.A., Engoren M., Bonnell M., Clancy C., Habib R.H. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;94(5):1485–1491. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.029.
56. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Ko W., Lucido D.J., Dincheva G.R. et al. Radial artery grafting in women improves 15-year survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;146(6):1467–1473. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.004.
57. Pullan M., Kirmani B.H., Conley T., Oo A., Shaw M., McShane J. et al. The effect of patient sex on survival in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery receiving a radial artery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;47(2):324–330. DOI: 10.1093/ejcts/ezu100.
58. Gaudino M., Samadashvili Z., Hameed I., Chikwe J., Girardi L.N., Hannan E.L. Differences in long-term outcomes after coronary artery bypass grafting using single vs multiple arterial grafts and the association with sex. *JAMA Cardiol.* 2021;6(4):401–409. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6585.
59. Puskas J.D., Kilgo P.D., Kutner M., Pusca S.V., Lattouf O., Guyton R.A. Off-pump techniques disproportionately benefit women and narrow the gender disparity in outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl.):I192–I199. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678979.
60. Ter Woort J.F., Hoff A.H.T., Haanschoten M.C., Houterman S., van Straten A., Soliman-Hamad M.A. Do women benefit more than men from off-pump coronary artery bypass grafting? *Neth. Heart J.* 2019;27(12):629–635. DOI: 10.1007/s12471-019-01333-9.
61. Poteev M.A., Yakubov R.A., Khaisanov A.G. Impact of gender and age on long-term outcomes of isolated coronary bypass surgery. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(2):167–175 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2021-167.

Информация о вкладе авторов

Потеев М.А. – руководство работой, идея исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, формулировка выводов.

Стогний Н.Ю. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Information on author contributions

Poteev M.A. – study supervision, research idea, review of publications on the topic of article, writing and editing the manuscript, and formulating the conclusions.

Stogniy N.Yu. – review of publications and editing the article.

Сведения об авторах

Потеев Мансур Алиевич, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Больница скорой медицинской помощи. ORCID 0000-0002-8362-5676.

E-mail: poteev-astra@mail.ru.

Стогний Никита Юрьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением кардиохирургии № 1, Областная клиническая больница № 1. ORCID 0000-0003-3210-8174.

E-mail: stogniinkita@gmail.com.

Information about the authors

Mansur A. Poteev, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Emergency Hospital. ORCID 0000-0002-8362-5676. E-mail: poteev-astra@mail.ru.

Nikita Yu. Stogniy, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Chief of Department of Cardiovascular Surgery, Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID 0000-0003-3210-8174.

E-mail: stogniinkita@gmail.com.

 **Потеев Мансур Алиевич**, e-mail: poteev-astra@mail.ru.

 **Mansur A. Poteev**, e-mail: poteev-astra@mail.ru.

Поступила 04.05.2021

Received May 04, 2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>

УДК 616.12-008.46-036.12-009.86-07-092

Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса

Н.В. Шляхтина^{1,2}, Е.А. Антоненко¹, А.О. Галанцев¹

¹ Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,

630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница,

630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Обзор литературы посвящен новому разделу классификации хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (ХСНпрФВ). Анализируются особенности патогенеза, клинического течения ХСНпрФВ. Освещаются современные подходы к терапии ХСНпрФВ.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, диастолическая дисфункция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Шляхтина Н.В., Антоненко Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):45–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50 .

Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction

Natalya V. Shlyakhtina^{1,2}, Ekaterina A. Antonenok¹, Alexander O. Galantsev¹

¹ V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital,

130, Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation

Abstract

The literature review is devoted to a new class of chronic heart failure, namely: chronic heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). In this article, we aim to clarify the existing literature on the clinical characteristics and pathophysiology of this newly-defined group of patients. Modern approaches to the therapy of HFmrEF are analyzed.

Keywords:	chronic heart failure, left ventricular, ejection fraction, diastolic dysfunction.
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.

Шляхтина Наталья Викторовна, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

For citation:

Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):45–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>.

Введение

Прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тактика лечения, согласно рекомендациям, прежде всего, определяются значением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Разделение пациентов на фенотипические группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ обосновано различием в сопутствующих заболеваниях, клинических проявлениях, основной патологии, прогнозом и исходом заболевания, а также терапией.

Традиционно пациентов с ХСН относили к двум основным группам: со сниженной (ХСНнФВ) и с сохраненной ФВ (ХСНсФВ). Впервые определение сердечной недостаточности с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ) прозвучало в 2013 г. в рекомендациях АСС/АНА (термин «серая зона» появился в исследованиях OPTIMIZE – HF и ADHERE). В 2016 г. Европейское общество кардиологов определило сердечную недостаточность с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ) как ФВ от 40 до 49%. Этот диапазон ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН изучен меньше по сравнению с группой пациентов с ХСНсФВ. Предполагается, что пациенты «серой зоны» имеют важные отличия от двух других групп, свои требования к терапии и свой прогноз.

Выделение больных с промежуточной ФВ в отдельную группу послужило стимулом к проведению научных исследований в отношении их групповых особенностей, закономерностей патофизиологии и специфики лечения. Однако клиническая, лабораторная и патофизиологическая характеристика подобной группы на сегодняшний день ограничена [1, 2].

Клинические особенности

По данным авторов, процент встречаемости ХСНпрФВ среди пациентов с ХСН составляет от 14 до 24%. Проведенный в США анализ распространенности ХСН (реестр GWTG-HF) показал относительно стабильное количество пациентов с ХСНпрФВ в период с 2005 по 2010 гг. – 13–15%, в то время как количество пациентов с ХСНсФВ увеличилось с 33 до 39%, а с ХСНнФВ оно снизилось с 52 до 47% [3].

Согласно данным большинства проведенных научных исследований, данная группа занимает промежуточное положение между больными с ХСНнФВ и ХСНсФВ по ряду параметров (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний). В исследовании CHARM было доказано, что больные с ХСНпрФВ по полу, возрасту, анамнезу ишемической болезни сердца (ИБС) были ближе к ХСНнФВ, чем к ХСНсФВ [4].

В метаанализе, проведенном J. Lauristen и соавт. в 2018 г., определены некоторые характеристики больных с ХСНпрФВ (средний возраст – $73,6 \pm 9,8$ лет): они старше, чем пациенты с ХСНнФВ ($72,6 \pm 9,8$ лет) и моложе, чем пациенты с ХСНсФВ ($77,6 \pm 7,2$ лет). ХСНнФВ и ХСНпрФВ чаще регистрируются у мужчин (68,5 и 59%), тогда как ХСНсФВ – у женщин (60%) [5].

Необходимо отметить, что ИБС встречается при ХСНпрФВ так же часто, как и при ХСНнФВ, а согласно некоторым проведенным метаанализам, доля ИБС среди

изучаемой группы даже больше. В ESC Long Term пациенты с ХСНпрФВ аналогичны пациентам с ХСНнФВ по частоте встречаемости ИБС, тогда как в CHART-2 эта когорта имела промежуточные клинические характеристики между ХСНнФВ и ХСНсФВ [6].

В американском реестре PINNACLE отмечено, что у пациентов с промежуточной ФВ фибрилляция предсердий встречалась чаще, чем у пациентов со сниженной ФВ [3]. Сходные данные получены относительно хронической болезни почек и употребления табака [7].

Согласно данным Шведского регистра по ХСН, распространенность сахарного диабета, ИБС, клапанных болезней сердца, а также частота приема статинов и антиагрегантов у пациентов с ХСНпрФВ была сходна с таковой у пациентов с ХСНнФВ. По другим характеристикам, таким как класс ХСН по NYHA, частота развития острой сердечной недостаточности, частота приема диуретиков, такой закономерности не наблюдалось [8].

K.W. Streng и соавт. проанализировали распространенность некардиальной коморбидной патологии у 3 499 пациентов из регистра исследования BIOSTAT-CHF. Распространенность сахарного диабета, дисфункции щитовидной железы, инсульта, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии, ожирения и заболевания периферических артерий у пациентов с ХСНпрФВ также была промежуточной по сравнению с частотой встречаемости этих заболеваний у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ [9].

В исследовании OPTIMIZE – HF получены данные, указывающие на схожесть пациентов с ХСНпрФВ и с ХСНсФВ по ряду параметров. У пациентов с ХСНпрФВ чуть реже, чем у пациентов с ХСНсФВ, но значительно чаще, чем при ХСНнФВ встречаются гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет. Неконтролируемая артериальная гипертензия чаще является причиной госпитализации больных с сердечной недостаточностью именно в группе с ХСНпрФВ [2, 10].

Исследование В. Bhambhani и соавт. в 2018 г. дополнило имеющиеся данные по группе больных с ХСНпрФВ указанием на меньший процент распространения ожирения и более низкий индекс массы тела в целом по группе в сравнении с пациентами с ХСНсФВ.

У больных ХСНпрФВ декомпенсация ИБС была причиной госпитализации в 54% случаев, тогда как при ХСНнФВ – в 53%, а при ХСНсФВ – в 42% случаев. На основании полученных данных было сделано предположение о едином механизме развития дисфункции миокарда у пациентов с ХСНпрФВ и ХСНнФВ, которые находятся лишь на разных стадиях развития ишемической кардиомиопатии и снижения сократительной способности ЛЖ [11].

По результатам 5 исследований были предоставлены данные о смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с ХСНнФВ смертность составила 13%, с ХСНпрФВ – 9,7%, с ХСНсФВ – 12,8%. Метаанализ показал значительно более низкий риск смерти у пациентов с ХСНпрФВ, чем у пациентов с ХСНнФВ, ОР = 0,81 (0,73–0,91; 95% ДИ). По сравнению с ХСНсФВ более низкая смертность от всех причин при ХСНпрФВ может быть

объяснена заметно меньшим количеством сопутствующих заболеваний, более молодым возрастом и, возможно, более частым назначением бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [6, 12, 13].

Патофизиология

Изначально считалось, что ХСНнФВ имеет под собой нарушение систолической функции миокарда, а ХСНсФВ – лишь диастолической. Согласно рекомендациям ESC, для пациентов с ХСНпрФВ присуще нарушение как систолической, так и диастолической функций одновременно, и вопрос лишь в том, является ли эта группа обособленной или же представляет собой переходную форму, характеризующую прогрессирование заболевания [4, 5].

P. Rickenbacher и соавт. использовали эхокардиографические параметры для характеристики всех классов ХСН (TIME-CHF). Согласно их данным, размер полости ЛЖ увеличивался, а систолическая функция ухудшалась от ХСНсФВ к ХСНпрФВ и далее к ХСНнФВ. Во всех трех когортах у пациентов регистрировалось повышение конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ и гипертрофия миокарда ЛЖ. Однако у пациентов с ХСНпФВ и ХСНпрФВ чаще отмечалась концентрическая, а с ХСНнФВ – эксцентрическая ГЛЖ. Значимого различия нарушения диастолической функции ЛЖ среди обследованных больных выявлено не было [14].

Представляет интерес исследование уровня BNP и NT-proBNP у пациентов с ХСНнФВ и ХСНпрФВ. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. показана тесная корреляционная связь между давлением заполнения ЛЖ (ДЗЛЖ), характеризующую диастолическую функцию ЛЖ, и повышением уровня сывороточного BNP и NT-proBNP [26]. Авторы отмечают повышение уровня NT-proBNP, в первую очередь, при увеличении ДЗЛЖ, независимо от ФВ ЛЖ. Ю.В. Дуболазова и соавт. также не обнаружили значимой взаимосвязи между средним уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ [27]. Однако выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем сывороточного NT-proBNP и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА).

Следует заметить, что авторы изучали в основном пациентов с ХСНсФВ. В более поздних работах, включавших пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (менее 49%), была выявлена корреляция между уровнем NT-pro BNP и величиной ФВ ЛЖ. В.И. Подзолков и соавт. [28] отмечали повышение уровня NT-proBNP как у пациентов с ХСНпрФВ, так и с ХСНнФВ. Однако при ХСНнФВ он был статистически значимо выше, чем при ХСНпрФВ (433,05 пг/мл в сравнении с 289,97 пг/мл при ХСНпрФВ, $p < 0,05$).

У пациентов с ХСНпрФВ были более высокие уровни креатинина и Тропонина Т в сравнении с пациентами с ХСНсФВ. В исследовании SHOP (Singapore Heart Failure Outcomes and Phenotypes) также выявлено повышение Тропонина Т при ХСНпрФВ в сравнении с ХСНсФВ [15]. Уровень Тропонина Т был промежуточным между ХСНнФВ и ХСНсФВ.

При анализе нейроэндокринного профиля пациентов с ХСН при ХСНнФВ отмечен более высокий уровень NTproBNP, альдостерона, норадреналина и соотношения ренин/альдостерон, чем при ХСНпрФВ и ХСНсФВ. Возможно, увеличение NTproBNP при низкой и промежуточной ФВ связано с преимущественно ишемической этиологией сердечной недостаточности в этих группах [16].

При ХСН происходит снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). Снижение ТФН при ХСНсФВ и

ХСНпрФВ может быть ассоциировано с «периферическими» факторами (недостаточной оксигенацией), в то время как снижение ТФН при ХСНнФВ связано с недостаточным увеличением ударного объема (УО).

У. Topilsky и соавт. исследовали независимые предикторы снижения ТФН у пациентов с ХСНпрФВ [17]. Оценивались следующие показатели: конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, УО и ФВ ЛЖ, степень митральной регургитации, нарушение диастолической функции ЛЖ – конечно-диастолическая и конечно-систолическая площадь правого желудочка (ПЖ).

Снижение ТФН, хронотропная недостаточность и увеличение давления наполнения ЛЖ у больных ХСНпрФВ практически не отличаются от этих показателей при ХСНсФВ и ХСНнФВ, тогда как развитие систолической дисфункции ПЖ при ХСНпрФВ выражено более значительно, чем при ХСНсФВ.

Митральная недостаточность, индуцированная физической нагрузкой, отмечалась чаще и имела большую выраженность при ХСНпрФВ, чем в других группах. Таким образом, хронотропная недостаточность, диастолическая дисфункция, ограничение прироста УО и ухудшение сократительной способности ПЖ могут привести к снижению ТФН при ХСНпрФВ.

Снижение резервов УО ЛЖ при физической нагрузке у пациентов с ХСНпрФВ, вероятно, связано с диастолической дисфункцией ЛЖ, снижением сократимости ПЖ, митральной регургитацией. Увеличение степени митральной регургитации во время нагрузочного теста препятствует адекватному увеличению УО, что является одним из механизмов снижения ТФН [17, 18].

Согласно исследованию А. Rastogi и соавт., фенотип ХСНпрФВ неоднороден и делится на подгруппы: пациенты с предшествующей ФВ < 40% (восстановленная ХСНпрФВ), пациенты с предшествующей ФВ > 50% (нарушенная ХСНпрФВ) и неизменная ХСНпрФВ. Процентное соотношение в группах – 73, 17 и 10% соответственно. На фоне лечения происходит переход пациентов из более тяжелой категории в менее тяжелую [19].

К. Tsuji и соавт. более 3 лет наблюдали больных ХСНпрФВ и пришли к выводу, что ХСНпрФВ представляет собой переходный статус между ХСНнФВ и ХСНсФВ, а не самостоятельный синдром. Однако следует отметить, что это касалось преимущественно пациентов с ишемической этиологией ХСН. На фоне проводимой терапии улучшение состояния пациентов и уменьшение степени тяжести ХСН являются логичными [1, 6]. С другой стороны, у пациентов с ХСНпрФВ преимущественно неишемической этиологии (дилатационная кардиомиопатия – ДКМП) переход пациентов из одной категории в другую регистрировался значительно реже.

Более вероятно, что пациенты с ХСНпрФВ являются гетерогенной категорией, включающей пациентов с различными клиническими профилями, которых можно отнести к ХСН с улучшающейся, стабильной и ухудшающейся ФВ [20, 21].

Лечение пациентов с ХСНпрФВ

Крупнейшим исследованием, изучающим прогностическое влияние бета-блокаторов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагониста минералокортикоидных рецепторов альдостерона (АМР), диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и

статинов на ХСНпрФВ, является CHART-2 [6]. Важным наблюдением стало наличие статистически значимого динамического перехода значений ФВ ЛЖ между группами пациентов с ХСНпрФВ и ХСНнФВ. Так, ХСНпрФВ через 1 год в 44% случаев трансформировалась в ХСНсФВ и в 16% в ХСНнФВ. Через 3 года ХСНсФВ регистрировалась у 45%, а ХСНнФВ – у 21% наблюдаемых пациентов. Аналогичная достоверная трансформация отмечалась в группе пациентов с ХСНнФВ. Напротив, ХСНсФВ переходила в другую группу значительно реже – 8 (ХСНпрФВ) и 2% (ХСНнФВ) через год, 8 и 4% через 3 года соответственно. Исходя из этих результатов, во-первых, можно сделать косвенный вывод об эффективности комплексной терапии ХСНпрФВ препаратами, доказавшими свою эффективность у пациентов с ХСНнФВ, во-вторых, о том, что ХСНпрФВ является переходным звеном, и вовремя начатое лечение может способствовать улучшению прогноза. Исследование показало положительное влияние бета-блокаторов на снижение смертности в группе пациентов с ХСНпрФВ, сравнимое с группой с ХСНнФВ. Прием диуретиков негативно влиял на смертность в группах с ХСНпрФВ и ХСНнФВ, но не в группе с ХСНсФВ. Прием статинов ассоциировался со снижением смертности в группе с ХСНсФВ, но не в группах с ХСНнФВ и ХСНпрФВ.

J.G.F. Cleland и соавт. в крупном метаанализе выявили статистически значимые различия эффективности бета-блокаторов в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо у пациентов с ФВ ЛЖ < 50% и синусовым ритмом. Смерть от всех причин составила 7,2% в группе лечения бета-блокаторами и 12,4% – в группе плацебо, смертность от сердечно-сосудистых причин – 4,5 и 9,2% соответственно [22].

В крупном регистре SwedeHF терапия бета-блокаторами у пациентов с коронарной болезнью сердца была ассоциирована со значимым уменьшением смертности в течение 1 года ($p = 0,01$; HR = 0,74), но не уменьшала риск госпитализации по поводу ХСН [8].

Один из препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) кандесартан в исследовании CHARM-Preserved в группе пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% доказал значимое по сравнению с плацебо снижение числа госпитализаций, связанных с ХСН. Однако число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалось между группами. В другом исследовании I-PRESERVE (ирбесартан для лечения пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ > 45%) положительных эффектов использования ирбесартана не наблюдалось, однако средняя ФВ ЛЖ была выше по сравнению с CHARM-Preserved – 54 и 59% соответственно [23].

На сегодняшний день не ясен механизм развития сердечной недостаточности у пациентов с промежуточной и сохранной ФВ, поиск точки приложения идет путем исследования препаратов, доказавших свою эффективность при ХСНнФВ. Относительно новым препаратом, подтвердившим положительное влияние на сердечно-сосудистую смертность и снижение частоты госпитализаций

по поводу ХСНнФВ, является сакубитрил-валсартан. Он доказал свое превосходство над эналаприлом у пациентов с ХСНнФВ. В исследовании PARAGON-HF данный препарат изучался среди пациентов с ХСНпрФВ (ФВ ЛЖ > 45%). Сакубитрил-валсартан достоверно не снижал сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Однако прием сакубитрил-валсартана был ассоциирован с улучшением течения сердечной недостаточности, повышением ТФН [24].

Исследованием, оценивавшим влияние спиронолактона у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ > 40% на конечные точки – сердечно-сосудистую смертность, внезапную сердечную смерть и госпитализацию по поводу ХСН, было исследование TOPCAT. Прием спиронолактона не был ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смертности, однако достоверно уменьшал частоту госпитализаций по поводу ХСН, особенно выраженная польза наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ 45–50% [25].

Большинство фармакологических агентов показали эффективность в отношении прогноза у пациентов с ХСНнФВ (< 40%). ХСНсФВ и ХСНпрФВ являются отдельными формами ХСН со схожим симптомокомплексом. Клинические испытания проводились на больных ХСНпрФВ и ХСНсФВ с надеждой на улучшение прогноза, как и у пациентов с ХСНнФВ. К сожалению, результаты оказались не такими, как ожидалось, и до сих пор нет доказательной терапии, влияющей на прогноз для этой категории больных.

Таким образом, неблагоприятным эффектам процессов ремоделирования противодействует улучшающий эффект современных методов лечения. Предположительно, лечение оказывает решающее влияние на динамику ФВ ЛЖ и переход пациентов из более тяжелой категории в менее тяжелую.

Заключение

ХСНпрФВ характеризуется меньшей сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин в сравнении с ХСНнФВ. Вопрос о том, является ли ХСНпрФВ отдельной клинической единицей или переходной фазой между ХСНнФВ и ХСНсФВ, остается открытым. Важным прогностическим фактором представляется клинический фенотип ХСН (ишемический или неишемический). Кроме того, появились другие параметры, характеризующие ХСН, помимо ФВ. К ним относятся циркулирующие биомаркеры (BNP и NT-proBNP), эхокардиографические характеристики объема левого предсердия, глобальная продольная деформация миокарда, процент рубцовой ткани миокарда, измеренный с помощью магнитно-резонансной томографии. Эти показатели являются столь же важными прогностическими предикторами, которые могут влиять на тактику ведения больных с ХСН. Необходимы новые исследования, направленные на выявление предикторов неблагоприятного течения ХСН и улучшение результатов лечения этой когорты пациентов.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную группу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4–10. DOI: 10.18087/cardio.2609.
2. Hsu J.J., Ziaean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: Clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017;5(11):763–771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013.
3. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P., Doros G., Russo P., Ponirakis A. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: Characterization of patients from the PINNACLE registry(R). *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784–792.
4. Srivastava P.K., Hsu J.J., Ziaean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2020;17(1):1–8. DOI: 10.1007/s11897-019-00451-0.

5. Lauritsen J., Gustafsson F., Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):685–694. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
6. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(10):1258–1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
7. Boulet J., Massie E., Rouleau J.L. Heart Failure with mid-range ejection fraction – what is it, if anything? *Can. J. Cardiol.* 2020;37(4):585–594. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.013.
8. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups. J. Med. Sci.* 2019;124(1):65–69. DOI: 10.1080/03009734.2018.1490831.
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K. et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018;271:132–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
10. Mesquita E.T., dos Santos Barbeta L.M., de Oliveira Correia E.T. Heart failure with mid-range ejection fraction – state of the art. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;112(6):784–790. DOI: 10.5935/abc.20190079.
11. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M., Anker S.D., Crespo-Leiro M.G., Harjola V.P. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1574–1585. DOI: 10.1002/ehf.813.
12. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A., Bhatt D.L., Eapen Z.J. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am. Heart J.* 2014;168(5):721–730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
13. Gomez-Otero I., Ferrero-Gregori A., Varela Roman A., Seijas Amigo J., Pascual-Figal D.A., Delgado Jimenez J. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017;70(5):338–346. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.016.
14. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T., Bernheim A., Goetschalckx K., Pfister O. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1586–1596. DOI: 10.1002/ehf.798.
15. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., den Ruijter H., deKleijn D.P.V., Sim D. et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1638–1647. DOI: 10.1002/ehf.911.
16. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J., O'Connor C.M., Metra M., Ditttrich H.C. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
17. Topilsky Y., Rozenbaum Z., Khoury S., Pressman G.S., Gura Y., Sherez J. et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with heart failure borderline ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(3):416–442. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.026.
18. Pugliese N.R., Fabiani I., Santini C., Rovai I., Pedrinelli R., Natali A. et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(7):828–836. DOI: 10.1093/ehjci/jez014.
19. Rastogi A., Novak E., Platts A.E., Mann D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ehf.879.
20. Branca L., Sbolli M., Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: Pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381–399. DOI: 10.1002/ehf2.12586.
21. Vatutin N., Shevelok A., Venzheha V. Position of patients with mid-range ejection fraction in the general chronic heart failure population. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(2):111–121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121.
22. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Coats A.J.S. et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur. Heart J.* 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
23. Lund L.H., Claggett B., Liu J. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(8):1230–1239. DOI: 10.1002/ehf.1149.
24. Riello R.J., Pitt B. ARNI and MRA Combination in PARAGON-HF: Odd couple or dynamic duo? *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):25–27. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.005.
25. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
26. Агеев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010;9(7):97–104.
27. Дуболозова Ю.В., Драпкина О.М. Применения галектина-3 и NT-проBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):95–101. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
28. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русин И.С. Ассоциации уровней NT-проBNP и гелсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2587. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2587.

References

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart failure with mid-range ejection fraction: Are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? *Kardiologija.* 2018;58(12S):4–10 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2609.
2. Hsu J.J., Ziaiean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: Clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017;5(11):763–771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013.
3. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P., Doros G., Russo P., Ponirakis A. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: Characterization of patients from the PINNACLE registry(R). *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784–792.
4. Srivastava P.K., Hsu J.J., Ziaiean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2020;17(1):1–8. DOI: 10.1007/s11897-019-00451-0.
5. Lauritsen J., Gustafsson F., Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):685–694. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
6. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(10):1258–1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
7. Boulet J., Massie E., Rouleau J.L. Heart Failure with mid-range ejection fraction – what is it, if anything? *Can. J. Cardiol.* 2020;37(4):585–594. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.013.
8. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups. J. Med. Sci.* 2019;124(1):65–69. DOI: 10.1080/03009734.2018.1490831.
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K. et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018;271:132–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
10. Mesquita E.T., dos Santos Barbeta L.M., de Oliveira Correia E.T. Heart failure with mid-range ejection fraction – state of the art. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;112(6):784–790. DOI: 10.5935/abc.20190079.
11. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M., Anker S.D., Crespo-Leiro M.G., Harjola V.P. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1574–1585. DOI: 10.1002/ehf.813.
12. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A., Bhatt D.L., Eapen Z.J. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am. Heart J.* 2014;168(5):721–730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.

13. Gomez-Otero I., Ferrero-Gregori A., Varela Roman A., Seijas Amigo J., Pascual-Figal D.A., Delgado Jimenez J. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017;70(5):338–346. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.016.
14. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T., Bernheim A., Goetschalckx K., Pfister O. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1586–1596. DOI: 10.1002/ejhf.798.
15. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., den Ruijter H., de Kleijn D.P.V., Sim D. et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1638–1647. DOI: 10.1002/ejhf.911.
16. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J., O'Connor C.M., Metra M., Dittrich H.C. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
17. Topilsky Y., Rozenbaum Z., Khoury S., Pressman G.S., Gura Y., Sherez J. et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with heart failure borderline ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(3):416–442. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.026.
18. Pugliese N.R., Fabiani I., Santini C., Rovai I., Pedrinelli R., Natali A. et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(7):828–836. DOI: 10.1093/ehjci/jez014.
19. Rastogi A., Novak E., Platts A.E., Mann D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ejhf.879.
20. Branca L., Sbolli M., Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: Pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381–399. DOI: 10.1002/ehf2.12586.
21. Vatutin N., Shevelok A., Venzheha V. Position of patients with mid-range ejection fraction in the general chronic heart failure population. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(2):111–121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121.
22. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Coats A.J.S. et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur. Heart J.* 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
23. Lund L.H., Claggett B., Liu J. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(8):1230–1239. DOI: 10.1002/ejhf.1149.
24. Riello R.J., Pitt B. ARNI and MRA Combination in PARAGON-HF: Odd couple or dynamic duo? *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):25–27. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.005.
25. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
26. Ageev F.T. Modern concept of diastolic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(7):97–104 (In Russ.).
27. Dubolazova Yu.V., Drapkina O.M. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):95–101 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
28. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2587 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2587.

Информация о вкладе авторов

Шляхтина Н.В. предложила концепцию обзора, доработала основной вариант рукописи.

Антоненко Е.А. проанализировала исследования, касающиеся патогенеза ХСНпрФВ, вместе со Шляхтиной Н.В. написала первую версию рукописи.

Галанцев А.О. проанализировал современные методы терапии ХСНпрФВ.

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

Шляхтина Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; врач, Государственная Новосибирская областная клиническая больница. ORCID 0000-0002-9521-4030.

E-mail: natashanvkz@mail.ru.

Антоненко Екатерина Александровна, ординатор второго года по специальности «Кардиология», Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. ORCID 0000-0001-9218-9979.

E-mail: katya.antonenok@mail.ru.

Галанцев Александр Олегович, ординатор первого года по специальности «Кардиология», Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. ORCID 0000-0002-8353-052X.

E-mail: a.galantsev@g.nsu.ru.

 Шляхтина Наталья Викторовна, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

Information on author contributions

Shlyakhtina N.V. proposed the concept of the review and finalized the main version of the manuscript.

Antonenko E.A. analyzed studies related to the pathogenesis of HFmrEF. Together with Shlyakhtina N.V., she wrote the first version of the manuscript.

Galantsev A.O. analyzed modern methods of therapy for HFmrEF.

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

Information about the authors

Natalya V. Shlyakhtina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; Physician, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID 0000-0002-9521-4030.

E-mail: natashanvkz@mail.ru.

Ekaterina A. Antonenok, Second-Year Medical Resident in Cardiology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0001-9218-9979.

E-mail: katya.antonenok@mail.ru.

Alexander O. Galantsev, First-Year Medical Resident in Cardiology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-8353-052X.

E-mail: a.galantsev@g.nsu.ru.

 Natalya V. Shlyakhtina, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

Received May 16, 2021

Поступила 16.05.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-51-58>

УДК 616.1-037:616.379-008.64]-053.81:616.12-073.86-073.756.8

Возможности прогнозирования доклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при помощи магнитно-резонансной томографии сердца

К.А. Попов^{1, 2}, И.З. Бондаренко¹, Е.В. Бирюкова², О.А. Шацкая¹,
Н.В. Тарбаева¹, А.В. Воронцов¹, М.В. Шестакова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Аннотация

Цель: выявить, какие показатели магнитно-резонансной томографии сердца (МРТС) имеют прогностическую ценность в индивидуальной оценке сердечно-сосудистого прогноза у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Материал и методы. В исследование включены 60 (29 мужчин, 31 женщина) пациентов в возрасте от 18 до 36 лет со стажем заболевания СД1 от 5 до 16 лет, которым выполнено МРТС с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ). Рассчитаны параметры механического напряжения – стрейна левого желудочка (ЛЖ) – циркулярный стрейн, индекс релаксации стрейна (ИРС), пиковая скорость раннего диастолического стрейна (ПСРДС), толщина эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО), индексы КДО (иКДО) и КСО (иКСО), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Проведены: эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ, тредмил-тест, оценка NT-proBNP в крови для исключения патологии сердца. Применена статистическая обработка данных с целью выявления связи между изменениями магнитно-резонансных параметров ЛЖ и ЭЖТ со стажем заболевания, компенсацией углеводного (HbA1c) и показателями липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП).

Результаты. При применении непараметрического U-теста Манна – Уитни выявлено статистически значимое отличие показателей УО, КДО, иКДО, ММЛЖ в группах по стажу заболевания: 5–10 и 11–16 лет соответственно. При помощи ранговой корреляции Спирмена установлены отрицательные корреляционные связи между показателями УО, иКДО, КСО, иКСО, КДО, ММЛЖ и стажем СД1, между показателем циркулярного стрейна (Стрейн) и уровнем HbA1c в крови, между УО, иКДО, иКСО, КСО, КДО, ММЛЖ и уровнем ОХ, ЛПНП в крови, между УО, иКДО, иКСО, КСО, КДО, ММЛЖ и средним значением толщины ЭЖТ в проекции ЛЖ.

Выводы. Оценка показателей стрейна с помощью МРТС сердца может стать «ключом» в индивидуальном выявлении лиц с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов с СД1. Толщина и распределение ЭЖТ у молодых пациентов с СД1 может иметь предсказательную ценность в вероятности развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, что влияет на стратегию первичной профилактики в этой популяции.

Ключевые слова:	сахарный диабет, магнитно-резонансная томография сердца, эпикардиальная жировая ткань, стрейн.
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 Государственного задания «Выявление иммуногистохимических и патофизиологических механизмов поражения сосудистой стенки и кальцификации артерий, а также механизмов развития микрососудистой ишемии у больных сахарным диабетом».

✉ Попов Кирилл Андреевич, e-mail: mbinfakare@mail.ru.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 2 от 08.02.2017 г.).
Для цитирования:	Попов К.А., Бондаренко И.З., Бирюкова Е.В., Шацкая О.А., Тарбаева Н.В., Воронцов А.В., Шестакова М.В. Возможности прогнозирования доклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа при помощи магнитно-резонансной томографии сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):51–58. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-51-58 .

Possibilities of predicting preclinical forms of cardiovascular diseases in young patients with type 1 diabetes mellitus using cardiac magnetic resonance imaging

Kirill A. Popov^{1,2}, Irina Z. Bondarenko¹, Elena V. Biryukova², Olga A. Shatskaya¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Alexander V. Vorontsov¹, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Center,
11, Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

Abstract

Aim. To identify the indicators of cardiac magnetic resonance (CMR), which have diagnostic value in the individual assessment of the cardiovascular prognosis in young patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Material and Methods. The study included a total of 60 patients (29 men and 31 women) aged 18 to 36 years with a history of T1DM from 5 to 16 years, who underwent contrast-enhanced CMR. Circular strain, strain relaxation index (SRI), peak early diastolic strain rate (SRe), epicardial fat thickness (EFT), ejection fraction (EF), stroke volume (SV), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and left ventricular mass (LVM) were assessed. Echocardiography, 24-h electrocardiography (ECG), treadmill test, and NT-proBNP blood test were performed to exclude heart pathology. Statistical data processing was used to identify the relationships of changes in CMR parameters of the left ventricle and epicardial adipose tissue with disease duration, carbohydrate metabolism compensation (HbA1c), total cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL).

Results. Using the nonparametric Mann – Whitney U-test, the study showed the presence of significant differences in the values of SV, EDV, end-diastolic volume index (EDVI), and LVM in the groups of 5–10- and 11–16-year duration of disease, respectively. The assessment of Spearman's rank correlation coefficients revealed negative correlations between the values of SV, ESV, ESV index (ESVI), EDV, and LVM and T1DM duration; between the index of circular strain and blood level of HbA1c; between the values of SV, EDVI, ESVI, EDV, ESV, and LVM and blood levels of total cholesterol and LDL; between SV, EDVI, ESVI, EDV, ESV, and LVM and mean EFT in the left ventricular projection.

Conclusion. The CMR-based evaluation of strain parameters may become a key in personalized identification of young T1DM patients with a high risk of adverse cardiovascular events. The thickness and distribution of epicardial adipose tissue in young patients with T1DM may have predictive value for risk stratification of developing diseases associated with atherosclerosis and chronic heart failure, which will affect the primary prevention strategy in this population.

Keywords: diabetes mellitus, magnetic resonance imaging of the heart, epicardial adipose tissue, strain.

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 carried out within the framework of the State Task "Identification of immunohistochemical and pathophysiological mechanisms of vascular wall damage and arterial calcification, as well as mechanisms of microvascular ischemia in patients with diabetes mellitus".

Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Endocrinology Research Center (protocol No. 2 from 08.02.2017).
For citation:	Popov K.A., Bondarenko I.Z., Biryukova E.V., Shatskaya O.A., Tarbaeva N.V., Vorontsov A.V., Shestakova M.V. Possibilities of predicting preclinical forms of cardiovascular diseases in young patients with type 1 diabetes mellitus using cardiac magnetic resonance imaging. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):51–58. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-51-58 .

Введение

Кардиальная дисфункция при сахарном диабете (СД) ассоциирована с изменениями структуры и функции сердца. Она проявляется в виде формирования фиброза и гипертрофии миокарда, что в конечном итоге приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Впервые это явление было изучено в 1970-х гг. при вскрытии четырех умерших больных СД без анамнеза артериальной гипертензии, заболеваний коронарных артерий и других факторов сердечно-сосудистого риска [1, 2].

Повышение уровня глюкозы в крови считается ключевым фактором в развитии метаболических, структурных и функциональных нарушений сердца при СД [3]. Роль гипергликемии в развитии сердечной недостаточности изучалась в различных исследованиях [4–6]: к механизмам патогенеза относят накопление конечных продуктов гликирования, отложение кальция, увеличение активных форм кислорода (АФК) и активацию ренин-ангиотензиновой системы [7].

Сердечная недостаточность остается одним из самых тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследовании с участием почти 50 000 пациентов с СД было продемонстрировано, что на каждый 1% повышения уровня HbA1C на 8% увеличивался риск развития сердечной недостаточности [8]. Интересно, что этот эффект наблюдался независимо от наличия артериальной гипертензии [1, 2]. В другом исследовании с включением 20 985 относительно молодых пациентов с СД1 (средний возраст – 38,6 лет) и с 9-летним периодом наблюдения было показано, что на каждый 1% прироста HbA1C на 30% повышался риск развития ХСН [9]. В исследовании с участием 33 915 пациентов с СД1 (средний возраст – 35,8 лет), которое продолжалось в течение 8-летнего периода, выявлено увеличение риска смертности от ССЗ в 10,5 раза у пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена (средние значения HbA1C $\geq 9,7\%$) в сравнении с популяцией без СД. В этом же исследовании показано, что у больных СД1 и с хорошим гликемическим контролем (средние значения HbA1C $\leq 6,9\%$) риск заболеть ССЗ был все равно повышен почти в 3 раза в сравнении со здоровой популяцией [9]. Исходно пациенты с СД1 не имели факторов риска ССЗ, характерных для СД2, таких как ожирение и артериальная гипертензия. Вероятно, существуют другие факторы сердечно-сосудистого риска, характерные для СД1, что требует более глубокого анализа этой проблемы [10].

Фиброз миокарда является как причиной, так и следствием ХСН. Фиброз миокарда может возникнуть на макроскопическом (замещающий или очаговый фиброз миокарда) или на микроскопическом уровнях (реактивный или инфильтративный интерстициальный фиброз, наблюдаемый в том числе при СД) [11]. Существуют различ-

ные способы визуализации фиброза миокарда, такие как эхокардиография (ЭхоКГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ). Тем не менее именно магнитно-резонансная томография сердца (МРТС) с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) является «золотым стандартом» для визуализации миокардиального фиброза [12].

Помимо оценки фиброзной ткани, МРТС позволяет измерить толщину ЭЖТ правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ), оценить практически все определяемые параметры и индексы, доступные методу ЭхоКГ [12, 13]. В то же время МРТС, в отличие от других методов визуализации, позволяет объективно прогнозировать развитие сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий у больных без сердечно-сосудистой патологии при помощи расчета раннего показателя диастолической дисфункции (индекс релаксации стрейна) [14], что может быть весьма актуальным для молодых пациентов с СД1.

За последнее десятилетие отмечается растущий интерес к изучению эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). В настоящее время считается, что ЭЖТ выполняет эндокринные и паракринные функции в виде синтеза активных веществ, которые играют существенную роль в развитии ожирения, метаболического синдрома, заболеваний миокарда, в том числе ХСН. Предполагается, что качественная и количественная оценка ЭЖТ может быть полезной в первичной профилактике ССЗ, а также способна менять стратегию терапии у таких пациентов [15].

Эпикард – это внутренний серозный слой перикарда, образованный мезотелиальными клетками и располагающийся непосредственно на миокарде. Коронарные артерии покрыты эпикардиальным жиром, который в норме выполняет протективную роль против возможных «повреждений» коронарных артерий, вызванных артериальной пульсовой волной. Другими словами, ЭЖТ можно сравнить с «подушкой», благодаря которой коронарные артерии остаются интактными [16]. ЭЖТ также участвует в гомеостазе жирных кислот в миокарде [17], что позволяет ей служить локальным хранилищем энергии при повышении нагрузки на миокард. Вероятно и непосредственное влияние ЭЖТ на процессы ремоделирования коронарных артерий [18]. Таким образом, есть убедительные данные, что ЭЖТ сердца является независимым предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [19–21].

Интересен и тот факт, что именно для молодых пациентов с СД1 без явной сердечно-сосудистой патологии был описан феномен внезапной гибели – «смерть в постели», когда при патологоанатомическом вскрытии отсутствовали несовместимые с жизнью изменения [22, 23]. Феномен до сих пор не объяснен. И в этой связи

инновационные способы визуализации миокарда представляются крайне важными.

Материал и методы

Объект исследования

В исследование были включены молодые пациенты в возрасте от 18 до 36 лет со стажем заболевания СД1 от 5 до 16 лет. Критериями исключения являлись выраженные нарушения электролитного состава крови, хроническая печеночная недостаточность, нарушение функции почек (СКФ (ЕРІ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м²), нарушения функции щитовидной железы, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), ранее диагностированные ССЗ (сердечная недостаточность II–III функционального класса – ФК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, клинически значимые нарушения ритма, противопоказания к выполнению МРТ.

Фокус научной работы был направлен на обследование молодых больных СД1, поэтому возраст и стаж заболевания в исследовании ограничен (до 36 и 16 лет соответственно). Оценка изменений функции миокарда посредством МРТ подразумевалась на фоне отсутствия вышеописанных факторов (критерии исключения), которые могли привести к недостоверности полученных результатов.

Условия проведения

Лабораторно-инструментальная диагностика проводилась по специализированному протоколу в отделении МРТ и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся с сентября 2017 г. На момент написания статьи в исследование были включены 60 пациентов.

Дизайн исследования

МРТ сердца проводилась с целью расчета показателей стрейна – количественной оценки параметров глобальной и сегментарной сократимости стенки ЛЖ – стрейн, индекс релаксации стрейна (ИРС), пиковая скорость релаксации стрейна (ПСРДС), измерения толщины эпикардального жира желудочков, а также расчета стандартных показателей ЛЖ (фракция выброса – ФВ, ударный объем – УО, конечно-диастолический – КДО и конечно-систолический объемы – КСО, индексы КДО (иКДО) и КСО (иКСО), масса миокарда (ММЛЖ)).

Выполнено суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-тест, определение уровня N-концевого проВ-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови для исключения сердечно-сосудистой патологии, в том числе сердечной недостаточности. Определены уровни гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови для оценки компенсации углеводного и липидного обмена.

Статистическая оценка и субъективная визуализация зон фиброза в данном исследовании не проводились в связи с отсутствием возможности количественно измерить зоны фиброза, сопоставить с другими лабораторно-инструментальными параметрами.

Описание медицинского вмешательства посредством МРТ

Магнитно-резонансные исследования сердца (томограф General Electric Optima MR 450 w GEM 1,5 T, Аме-

рика) проводились с использованием поверхностной кардиальной катушки, с применением парамагнитных контрастных препаратов с содержанием активного вещества 1 ммоль/мл, в дозировке 0,15 мл/кг – Гадовист (Bayer, Германия). Синхронизация с сердечным ритмом осуществлялась по сигналу ЭКГ в стандартных отведениях. Исследование выполнялось в стандартных анатомических плоскостях (2- и 4-камерной, по короткой оси) с применением последовательностей с кино-петлей во время задержек дыхания пациентами.

Для расчета стандартных функциональных показателей ЛЖ (ФВ, УО, КДО и КСО, индексы КСО (иКСО) и КДО (иКДО)), ММЛЖ использовалась программа постобработки МР-изображений CardioVX. Референсные значения стандартных показателей ЛЖ использовались на основании рекомендаций [24].

В связи с отсутствием общепризнанных референсных значений толщины ЭЖТ ПЖ и ЛЖ в этом исследовании измерение эпикардального жира проводилось на уровне 3 сегментов (базальный, средний, верхушечный) 4-камерной проекции сердца с дальнейшим получением 2 параметров: максимального значения (МЗ) и среднего значения (СЗ) толщины ЭЖТ.

Показатели стрейна (ИРС, ПСРДС, Стрейн) ЛЖ рассчитывались по авторской методике [14].

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи программы статистической обработки данных IBM SPSS STATISTICS v. 26. Нормальность распределений исследуемых показателей проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались первым, вторым и третьим квартилями. Категориальные данные описывались частотами (n) и процентами (%). Для выявления статистически значимых различий показателей в двух независимых группах пациентов был использован непараметрический U-тест Манна – Уитни. Для анализа связей между количественными показателями применялся коэффициент корреляции Спирмена. Все статистические гипотезы проверялись по уровню значимости 0,05.

Результаты

Генеральная совокупность пациентов разбивалась на 2 группы по стажу заболевания: 5–10 лет и 11–16 лет (табл. 1). На момент исследования 2 пациента со стажем заболевания СД1 ≥ 10 лет имели целевые значения ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, 12 пациентов со стажем заболевания СД1 < 10 лет имели целевые значения ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л, только 1 пациент имел целевые значения гликированного гемоглобина – 6,4% ($< 6,5\%$). Целевые значения показателей углеводного и липидного обмена оценивались согласно Национальным рекомендациям [25].

Всем больным проведены: суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-тест, определен уровень NT-proBNP в крови. Данных за наличие сердечно-сосудистой патологии, в том числе сердечной недостаточности, получено не было (табл. 2). Параметры МРТ сердца у пациентов представлены первым, вторым и третьим квартилями (Q_1 , Q_2 , Q_3), таблица 3. Результаты сравнения 2 групп больных по стажу заболевания на основании непараметрического U-теста Манна – Уитни, где p – уровень значимости различий, приведены в таблице 4.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатели	Квартили Quartiles		
	Q ₁	Q ₂ (медиана) (median)	Q ₃
Возраст, лет Age, years	22,00	25,00	27,25
Стаж СД T1DM duration	7,00	10,00	14,00
ИМТ Body mass index	20,275	22,05	23,95
СКФ Glomerular filtration rate	94,75	107,00	118,25
ОХ Total cholesterol	4,43	5,145	5,5425
ЛПНП Low-density lipoprotein	2,4375	3,11	3,75625
НbA1c	7,65	8,8	9,9
NT-proBNP	11,825	22,5	34,375
Пол: м., n (%) ж., n (%) Gender m, n (%) f, n (%)		29 (48,33) 31 (51,67)	
Стаж заболевания: 5–10 лет (%) 11–16 лет (%) Disease duration 5–10 years (%) 11–16 years (%)		32 (53,33) 8 (46,67)	

Таблица 2. Количественные параметры эхокардиографии, суточного мониторинга, электрокардиографии, тредмил-теста у пациентов (представлены квартилями Q₁, Q₂, Q₃)

Table 2. Parameters of echocardiography, 24-hour electrocardiography, and treadmill test in patients (presented as quartiles Q₁, Q₂, Q₃)

Показатели Parameters	Квартили Quartiles		
	Q ₁	Q ₂ (медиана) (median)	Q ₃
ФВ EF	57	60	64,25
КДО EDV	60,75	68,5	84,25
КСО ESV	23	27	34
КДР EDD	42	44	46
ЗС ЛЖ LVPW	8	9	9
МЖП IVS	7	8	9
PQ	148,75	160	166,25
Средняя ЧСС, день Mean HR, day	84	89	95
Средняя ЧСС, ночь Mean HR, night	61,75	69	76,25
Средняя ЧСС за все время Mean HR, 24-h	76	81	86
Максимальная ЧСС Maximum HR	143,75	152	163
Минимальная ЧСС Minimum HR	43	46	48,25
Общее время нагрузки, мин Total load time, min	16	19	20,25
METS	8,3	8,7	10,2
Максимальная ЧСС при нагрузке Maximum HR during exercise	161	166,5	175

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: EF – ejection fraction, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, EDD – end-diastolic dimension, LVPW – left ventricular posterior wall, IVS – interventricular septum, PQ – the time for conduction from the sinus node across the atrioventricular node and His-Purkinje system, HR – heart rate, METS – metabolic equivalents.

Таблица 3. Количественные параметры магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов (представлены квартилями Q₁, Q₂, Q₃)

Table 3. Cardiac magnetic resonance parameters in patients (presented as quartiles Q₁, Q₂, Q₃)

Показатели Index	Квартили Quartiles		
	Q ₁	Q ₂ (медиана) (median)	Q ₃
ФВ EF	60	66	71
УО SV	55,5	66,4	79,475
КДО EDV	88,725	101,5	115,25
иКДО EDVI	51,075	58,3	63,7
КСО ESV	27,725	33,1	43,525
иКСО SDVI	16	18,55	25,05
ММЛЖ LVM	92,75	107	134,25
ПСРДС SRe	0,0977525	0,116015	0,1493125
ИРС SRI	0,724956675	1,056141071	1,66692343
Стрейн Strain	17,62093	20,5625	23,11738
СЗЭПЖ Mean RVEFT	1,4167	2,3333	2,9167
МЗЭПЖ Maximum RVEFT	2,0000	3,0000	4,0000
СЗЭЛЖ Mean LVEFT	0,3333	0,6667	1,3333
МЗЭЛЖ Maximum LVEFT	1,0000	2,0000	2,7500

Примечание: здесь и далее в таблицах: СЗЭПЖ – среднее значение эпикардального жира в проекции правого желудочка, МЗЭПЖ – максимальное значение эпикардального жира в проекции правого желудочка, СЗЭЛЖ – среднее значение эпикардального жира в проекции левого желудочка, МЗЭЛЖ – максимальное значение эпикардального жира в проекции левого желудочка.

Note: EDV – end-diastolic volume, EDVI – end-diastolic volume, LVEFT – left ventricular epicardial fat thickness, LVM – left ventricular mass, RVEFT – right ventricular epicardial fat thickness, ESVI – end-systolic volume index, SRe – peak early diastolic strain rate, SRI – strain relaxation index, SV – stroke volume.

Таблица 4. Сравнение 2 групп больных по показателям магнитно-резонансной томографии и стажу заболевания на основании непараметрического U-теста Манна – Уитни (p – уровень значимости различий)

Table 4. Comparison of two groups of patients by cardiac magnetic resonance parameters and disease duration based on nonparametric Mann – Whitney U-test (p is significance level)

Показатели Index	Стаж 5–10 лет 5–10-year disease duration	Стаж 11–16 лет 11–16-year disease duration	p
ФВ EF	67,5 [61,25; 70,75]	63,5 [59,25; 71]	0,49
УО SV	70,15 [63,05; 84,25]	59,7 [53,225; 74,775]	0,011
КДО EDV	110 [93,175; 123,75]	96,45 [81,125; 106,75]	0,022
иКДО EDVI	61,65 [52,95; 69,925]	54,8 [48,025; 59,575]	0,017
КСО ESV	34,05 [28,575; 45,025]	31,15 [24,675; 42,975]	0,239
иКСО ESVI	19,6 [16,8; 25,6]	18,2 [14,525; 24,4]	0,114

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Index	Стаж 5–10 лет 5–10-year disease duration	Стаж 11–16 лет 11–16-year disease duration	<i>p</i>
ММ ЛЖ LVM	119 [98; 138,5]	94 [78; 118]	0,005
ПСРДС SRe	0,1172 [0,0973; 0,1484]	0,1140[0,0979; 0,1516]	0,965
ИРС SRI	0,9201 [0,6839; 1,6130]	1,2432[0,8349; 1,7694]	0,159
Стрейн Strain	20,4666 [17,5070;22,3167]	21,3897[17,3963; 23,5500]	0,678
СЗЭПЖ Mean RVEFT	2,5 [1,0833; 3,1667]	2,6667 [1,75; 3,25]	0,578
МЗЭПЖ Maximum RVEFT	3 [1,25; 3,75]	3 [2; 4,75]	0,501
СЗЭЛЖ Mean LVEFT	1,8333 [1,0833; 2]	1 [0,75; 1,6667]	0,136
МЗЭЛЖ Maximum LVEFT	2 [2; 3,75]	2 [1; 2,75]	0,209

Таблица 5. Результаты сравнения 2 групп больных по стажу заболевания и показателям тредмил-теста с помощью непараметрического U-теста Манна – Уитни (*p* – уровень значимости различий)

Table 5. Comparison of two groups of patients by disease duration and parameters of treadmill test based on nonparametric Mann – Whitney U-test (*p* is significance level)

Показатели Parameters	Стаж 5–10 лет 5–10-year disease duration	Стаж 11–16 лет 11–16-year disease duration	<i>p</i>
Общее время нагрузки, мин Total load time, min	19,738 [16,606; 21,305]	16,744 [14,627; 21,32]	0,304
METS	9,5 [8,571; 10,1]	8,572 [7,786; 9,036]	0,089
Максимальная ЧСС при нагрузке Maximum heart rate during exercise	157,5 [142,25; 186,13]	153,4 [138,75; 184,77]	0,672

Для определения взаимосвязи между показателями МРТ и другими клинико-лабораторными характеристиками молодых пациентов с СД1 был использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Отмечались следующие статистические значимые отрицательные зависимости:

- между показателем УО и уровнями общего холестерина (ОХ) [$r = -0,341$; $p = 0,004$], ЛПНП [$r = -0,328$; $p = 0,005$], НбА1с [$r = -0,253$; $p = 0,025$] в крови, СЗЭЛЖ [$r = -0,261$; $p = 0,022$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,333$; $p = 0,005$];

- между показателем иКДО и уровнями ОХ [$r = -0,444$; $p = 0,000$], ЛПНП [$r = -0,0400$; $p = 0,001$], НбА1с [$r = -0,217$; $p = 0,048$] в крови, показателем СЗЭЛЖ [$r = -0,231$; $p = 0,038$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,389$; $p = 0,001$];

- между показателем иКСО и уровнями ОХ [$r = -0,355$; $p = 0,003$], ЛПНП [$r = -0,289$; $p = 0,013$] в крови, СЗЭЛЖ [$r = -0,310$; $p = 0,008$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,233$; $p = 0,036$];

- между показателем КДО и уровнями ОХ [$r = -0,460$; $p = 0,000$], ЛПНП в крови [$r = -0,421$; $p = 0,000$], СЗЭЛЖ [$r = -0,250$; $p = 0,027$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,337$; $p = 0,004$];

- между показателем КСО уровнями ОХ [$r = -0,362$; $p = 0,002$], ЛПНП в крови [$r = -0,288$; $p = 0,013$], СЗЭЛЖ [$r = -0,233$; $p = 0,037$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,253$; $p = 0,026$];

- между показателем ММЛЖ уровнями ОХ [$r = -0,375$; $p = 0,002$], ЛПНП [$r = -0,313$; $p = 0,007$] в крови, СЗЭЛЖ [$r = -0,349$; $p = 0,003$], стажем заболевания СД1 [$r = -0,330$; $p = 0,005$];

- между показателем стрейна и уровнем НбА1с в крови [$r = -0,257$; $p = 0,024$];

- между показателями ИРС и СЗЭПЖ [$r = -0,251$; $p = 0,027$];

- между показателем МЗЭЛЖ и стажем заболевания СД1 [$r = -0,242$; $p = 0,031$].

Обсуждение

Новые методы визуализации миокарда дали толчок к исследованиям в области физиологии сердца, позволили проводить раннюю диагностику и осуществлять контроль сердечной недостаточности, определять систолическую и диастолическую функцию миокарда, проводить дифференциальный диагноз кардиомиопатий, а также болезней накопления миокарда. В рутинной практике у больных с СД1 для скрининга патологии миокарда проводится ЭхоКГ, однако детальная оценка эпикардиальной и фиброзной ткани в миокарде – маркеров неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза – в полном объеме может быть выполнена при МРТС (в том числе рутинные показатели ЭхоКГ – ФВ, УО, КДО, КСО, иКСО, иКДО, ММЛЖ). Метод МРТС также важен при количественной оценке эпикардиальной и фиброзной ткани в миокарде.

МРТС сердца проводилась у 60 молодых больных СД1 с целью выявления ранних функциональных изменений миокарда; 98,3% обследуемых пациентов были декомпенсированы по состоянию углеводного обмена, 80% имели нарушения липидного обмена. В свою очередь, у обследованных лиц не было явных ССЗ, нарушений функции почек, ожирения, что позволило минимизировать влияние сопутствующих факторов на исследуемые показатели.

В ходе исследования клинически значимых отклонений от нормы рутинных показателей МРТ сердца выявлено не было (ФВ, УО, КДО, КСО, иКСО, иКДО, ММЛЖ соответствовали нормальным показателям, указанным в последних Рекомендациях [24]). При применении непараметрического U-теста Манна – Уитни, где уровень значимости $p > 0,05$, пациенты в группах, разделенных по стажу СД1 (5–10 и 11–16 лет), статистически значимо отличались по показателям УО, КДО, иКДО, ММЛЖ, но не различались по клиническим проявлениям дисфункции миокарда: у пациентов обеих групп оставалась высокая толерантность к физической нагрузке (см. табл. 5). При применении ранговой корреляции Спирмена отмечалась отрицательная корреляция между стандартными показателями ремоделирования ЛЖ (УО, иКДО, иКСО, КСО, КДО) и стажем СД1. Снижение вышеуказанных показателей, по всей видимости, является начальным проявлением дисфункции миокарда и указывает на формирование доклинической стадии ХСН. В качестве дополнительного патологического фактора, влияющего на снижение показателей УО, иКДО, иКСО, КСО, КДО, ММЛЖ, можно отнести повышение уровня ОХ, ЛПНП в крови, статистически доказанное при помощи ранговой

корреляции Спирмена (отрицательная корреляционная связь). Вероятно, нарушение липидного обмена в условиях повышенных показателей гликемии и нарушения синтеза природного вазодилатора монооксида азота приводит к формированию жесткой сосудистой стенки и меняет геометрию сердца. Выявлены отрицательные корреляции между стандартными показателями ЛЖ (УО, КДО), показателями стрейна (Стрейн) и уровнем HbA1c в крови. Чем более выражена декомпенсация углеводного обмена, тем хуже функциональные возможности ЛЖ, что подтверждает отрицательную зависимость показателей ремоделирования миокарда от колебания уровня гликемии, а также от стажа СД1. Показатели стрейна также закономерно зависели от уровня гликемии. В то же время показатели стрейна, отражающие количественную глобальную и сегментарную сократимость миокарда, не коррелировали со стажем СД1. Стрейн существенно зависит от кислородной задолженности: чем больше сердечная мышца потребляет кислород, тем выше показатели стрейна, т. е. повышение скорости этого показателя, увеличение «ротации» миокарда и/или так называемое «скручивание миокарда» (разнонаправленная ротация базальных и верхушечных сегментов ЛЖ) являются компенсаторным механизмом в ответ на начальные проявления ХСН. Наиболее вероятно, что отсутствие динамики стрейна по мере увеличения стажа СД1 сохраняется, пока длительность нарушения углеводного обмена небольшая и пациенты не имеют значимых факторов риска ССЗ. Снижение этого показателя может свидетельствовать о необратимых изменениях геометрии сердца.

ЭЖТ – самостоятельный эндокринный орган, влияющий на усугубление сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД, особенно имеющих ожирение. В этой связи его количественная оценка у молодых пациентов с СД1, не имеющих ожирения, может существенно повлиять на стратегию первичной профилактики ССЗ.

Литература / References

- Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
- Regan T.J., Lyons M.M., Ahmed S.S., Levinson G.E., Oldewurtel H.A., Ahmad M.R. et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1977;60(4):885–899. DOI: 10.1172/jci108843.
- Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol. Ther.* 2014;142(3):375–415. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
- Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: Evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2014;25(4):543–567. DOI: 10.1210/er.2003-0012.
- Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115(25):3213–3223. DOI: 10.1161/circulationaha.106.679597.
- Bugger H., Abel E.D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57(4):660–671. DOI: 10.1007/s00125-014-3171-6.
- Ritchie R.H., Zerenturk E.J., Prakoso D., Calkin A.C. Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy. *J. Mol. Endocrinol.* 2017;58(4):225–240. DOI: 10.1530/jme-16-0249.
- Iribarren C., Karter A.J., Go A.S., Ferrara A., Liu J.Y., Sidney S. et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001;103(22):2668–2673. DOI: 10.1161/01.cir.103.22.2668.
- Lind M., Svensson A.M., Kosiborod M., Gudbjörnsdóttir S., Pivodic A., Wedel H. et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(21):1972–1982. DOI: 10.1056/nejmoa1408214.
- Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.* 2010;74(2):213–220. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0706.
- Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., Bluemke D., Lima J.A. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(8):891–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
- Ambale-Venkatesh B., Lima J.A. Cardiac MRI: A central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(1):18–29. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.159.
- Ganame J., Messalli G., Masci P.G., Dymarkowski S., Abbasi K., Van de Werf F. et al. Time course of infarct healing and left ventricular remodeling in patients with reperfused ST segment elevation myocardial infarction using comprehensive magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2011;21(4):693–701. DOI: 10.1007/s00330-010-1963-8.
- Ambale-Venkatesh B., Armstrong A.C., Liu C.Y., Donekal S., Yoneyama K., Wu C.O. et al. Diastolic function assessed from tagged MRI predicts heart failure and atrial fibrillation over an 8-year follow-up period: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2014;15(4):442–449. DOI: 10.1093/ehjci/etj189.
- Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007;153(6):907–917. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.019.
- Keegan J., Gatehouse P.D., Yang G.Z., Firmin D.N. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: Correction for through plane motion using selective fat only excitation. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004;20(6):953–960. DOI: 10.1002/jmri.20208.
- Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: The effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids *in vitro*. *Int. J. Obes.* 1990;14(12):1013–1022.
- Arora R.C., Waldmann M., Hopkins D.A., Armour J.A. Porcine intrinsic cardiac ganglia. *Anat. Rec.* 2003;271A(1):249–258. DOI: 10.1002/ar.a.10030.

Толщина эпикардального жира вариабельна в зависимости от сегментарной пространственной локализации. Сложность интерпретации этих данных заключается в отсутствии общепризнанных референсных значений. В ходе исследования выявлена отрицательная корреляция между СЗЭЛЖ и стандартными показателями ЛЖ (УО, иКДО, иКСО, КСО, КДО, ММЛЖ), максимальным значением эпикардального жира и стажем заболевания СД1, средним значением эпикардального жира в проекции ПЖ и индексом релаксации Стрейна. Утолщение ЭЖТ на фоне снижения вышеописанных показателей, вероятно, связано с особенностями компенсаторного ремоделирования миокарда при начальных проявлениях его дисфункции и, как следствие, ведет к усугублению локального гомеостаза триглицеридов. Учитывая вариабельность распределения ЭЖТ, мы рекомендуем оценивать как среднее, так и максимальное значение толщины ЭЖТ в проекции ПЖ и ЛЖ.

Интерпретация зон накопления контрастного препарата в отсроченную фазу имеет определенные трудности, в первую очередь, связанные с тем, что визуализация сама по себе является субъективной оценкой, не может быть статистически оценена, поэтому результаты определения интенсивности накопления парамагнетика в миокарде у обследуемых больных не проведены в данной работе.

Выводы

Оценка показателей стрейна с помощью МРТС может стать «ключом» в индивидуальном выявлении лиц с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у молодых пациентов с СД1.

Толщина и распределение ЭЖТ у молодых пациентов с СД1 может иметь предсказательную ценность в отношении развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом и ХСН, что, вероятно, повлияет на стратегию первичной профилактики в этой популяции.

19. Mahabadi A.A., Massaro J.M., Rosito G.A., Levy D., Murabito J.M., Wolf P.A. et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J.* 2009;30(7):850–856. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn573.
20. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Ruberg F.L., Mahabadi A.A., Vasan R.S. et al. Clinical perspective. *Circulation.* 2008;117(5):605–613. DOI: 10.1161/circulationaha.107.743062.
21. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B., Liu Y., Kritchevsky S.B., Szklo M. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90(3):499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
22. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52(1):42–45. DOI: 10.1007/s00125-008-1177-7.
23. Hsieh A., Twigg S.M. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2014;28(5):585–587. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.005.
24. Kawel-Boehm N., Maceira A., Valsangiacomo-Buechel E.R., Vogel-Claussen J., Turkbey E.B., Williams R. et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2015;17(1):17–29. DOI: 10.1186/s12968-015-0111-7.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017;20(1S):1–121. DOI: 10.14341/dm20171s8.
26. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1S):1–121 (In Russ.). DOI: 10.14341/dm20171s8.

Информация о вкладе авторов

Попов К.А., Бондаренко И.З., Бiryukova Е.В., Шацкая О.А., Тарбаева Н.В., Воронцов А.В., Шестакова М.В. внесли существенный вклад в концепцию, дизайн, получение, анализ и интерпретацию данных, приняли участие в написании черновика рукописи, переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы, выполнении операций.

Сведения об авторах

Попов Кирилл Андреевич, врач-эндокринолог, отделение профилактики и терапии эндокринопатий, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5673-2652.
E-mail: mbinfakare@mail.ru.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отдел кардиологии и сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5178-6029.
E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Бiryukova Елена Валерьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9007-4123.
E-mail: lena@obsudim.ru.

Шацкая Ольга Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел кардиологии и сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1831-8052.
E-mail: shatskaya@bk.ru.

Тарбаева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, заведующий отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7965-9454.
E-mail: ntarbaeva@inbox.ru.

Воронцов Александр Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2791-3278.
E-mail: mr2005i@mail.ru.

Шестакова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Института диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5057-127X.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

 **Попов Кирилл Андреевич**, e-mail: mbinfakare@mail.ru.

Information on author contributions

Popov K.A., Bondarenko I.Z., Biryukova E.V., Shatskaya O.A., Tarbaeva N.V., Vorontsov A.V., and Shestakova M.V. made the significant contributions to the study concept, study design, data acquisition, data analysis, data interpretation, writing the draft of the manuscript, revising the article, performing intellectually significant work, and performing the operations.

Information about the authors

Kirill A. Popov, Endocrinologist, Department of Prevention and Therapy of Endocrinopathy, Endocrinology Research Center; Postgraduate Student, Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0002-5673-2652.
E-mail: mbinfakare@mail.ru.

Irina Z. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of Cardiology and Vascular Surgery, Endocrinology Research Center. ORCID 0000-0002-5178-6029.
E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID 0000-0001-9007-4123.
E-mail: lena@obsudim.ru.

Olga A. Shatskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiology and Vascular Surgery, Endocrinology Research Center. ORCID 0000-0003-1831-8052.
E-mail: shatskaya@bk.ru.

Natalia V. Tarbaeva, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Endocrinology Research Center. ORCID 0000-0001-7965-9454.
E-mail: ntarbaeva@inbox.ru.

Alexander V. Vorontsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Diagnostic Radiology, Endocrinology Research Center. ORCID 0000-0002-2791-3278.
E-mail: mr2005i@mail.ru.

Marina V. Shestakova, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Deputy Director, Endocrinology Research Center; Director, Diabetes Institute. ORCID 0000-0002-5057-127X.
E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

 **Kirill A. Popov**, e-mail: mbinfakare@mail.ru.

Received June 30, 2021

Поступила 30.06.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67>

УДК 616.13-004.6:616.153.45:577.12

Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной гликемии

О.А. Кошельская¹, Н.В. Нарыжная¹, И.В. Кологривова¹, Т.Е. Суслова¹,
О.А. Харитоновна¹, В.В. Евтушенко¹, С.Л. Андреев¹, А.С. Горбунов¹,
А.А. Гудкова²

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

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

Аннотация

До настоящего времени механизмы окислительного стресса адипоцитов локальных жировых депо у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями исследованы в недостаточной степени.

Цель исследования: изучить уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в адипоцитах эпикардальной (ЭЖТ) и подкожной жировых тканей (ПЖТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью (ИБС) и выраженным коронарным атеросклерозом, исследовать потенциальные связи уровней выработки АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ с показателями ожирения, накоплением ЭЖТ, гликемией, дислипидемией.

Материал и методы. В исследование включены 19 пациентов (12 мужчин и 7 женщин, 6 пациентов (31,5%) с сахарным диабетом 2-го типа) в возрасте 53–72 лет со стабильной ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, у которых имелись показания для проведения хирургической операции аортокоронарного шунтирования. Материалом для исследования служили адипоциты ЭЖТ и ПЖТ, полученные ферментативным методом из интраоперационных эксплантов. Уровень АФК в адипоцитах определяли флуориметрически с помощью красителя 2,3-дигидрохлорфлуоресцеина диацетата. Оценивали антропометрические показатели ожирения и рассчитывали толщину ЭЖТ (тЭЖТ) с помощью эхокардиографии. Изучали состояние липидтранспортной функции крови и уровни базальной и постпрандиальной глюкозы (ППГ).

Результаты. Уровни выработки АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ в общей группе пациентов значимо не различались и составили 1710 (1608; 2079) и 1876 (1374; 2215) усл. ед. соответственно. Уровень продукции АФК адипоцитами ПЖТ не имел корреляционных связей с показателями ожирения, тЭЖТ и содержанием в крови изученных биомаркеров. Уровень выработки АФК в адипоцитах ЭЖТ демонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь со значениями ППГ ($r_s = 0,62$; $p < 0,05$), но не с показателями общего и абдоминального ожирения, тЭЖТ и дислипидемией. Установлено, что у пациентов со значениями ППГ $\geq 7,7$ ммоль/л уровень продукции АФК адипоцитами ЭЖТ ($n = 9$) превышал таковой у пациентов с более низким уровнем ППГ ($n = 10$): 2079 (1710; 2458) против 1625,5 (1332; 1699) усл. ед. ($p = 0,015$) соответственно.

Заключение. Наши данные впервые показывают, что уровень продукции АФК адипоцитами ЭЖТ у пациентов с хронической ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом имеет прямую связь с содержанием в крови ППГ. Наиболее высокий уровень выработки АФК в адипоцитах ЭЖТ у этой категории пациентов имеет место при уровне ППГ более 7,7 ммоль/л.

☐ Кошельская Ольга Анатольевна, e-mail: koshel@live.ru.

Ключевые слова:	активные формы кислорода, адипоциты, эпикардальная жировая ткань, постпрандиальная гликемия, коронарный атеросклероз.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию ААА-А-А15-115123110026-3.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016 г.).
Для цитирования:	Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Харитонов О.А., Евтушенко В.В., Андреев С.Л., Горбунов А.С., Гудкова А.А. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной гликемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):59–67. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67 .

The level of reactive oxygen species production by adipocytes of epicardial adipose tissue is associated with an increase in postprandial glycemia in patients with severe coronary atherosclerosis

Olga A. Koshelskaya¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Irina V. Kologrivova¹,
Tatiana E. Suslova¹, Olga A. Kharitonova¹, Vladimir V. Evtushenko¹,
Sergey L. Andreev¹, Alexander S. Gorbunov¹, Anastasia A. Gudkova²

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

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

Abstract

The mechanisms of oxidative stress in adipocytes of local fat depots in patients with cardiometabolic diseases have been studied insufficiently.

Purpose. To study the levels of reactive oxygen species (ROS) production in adipocytes of epicardial (EAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and severe coronary atherosclerosis who underwent coronary artery bypass grafting; to investigate the potential relationships between the levels of ROS production by EAT and SAT adipocytes and obesity parameters, EAT accumulation, basal and postprandial glycemia, and blood lipid transport function.

Material and Methods. The study included 19 patients (12 men and 7 women including 6 patients (31.5%) with type 2 diabetes mellitus) aged 53–72 years with stable CAD and severe coronary atherosclerosis. The material for the study was EAT and SAT adipocytes obtained by the enzymatic method from intraoperative explants. The ROS level in adipocytes was determined using the fluorimetry with 2,3-dihydrodichlorofluorescein diacetate. Anthropometric parameters of obesity and EAT thickness were studied using echocardiography. The blood lipid transport function and the levels of basal and postprandial glucose were assessed.

Results. The levels of ROS production by EAT and SAT adipocytes in the overall group of patients did not differ significantly and amounted to 1710 (1608; 2079) and 1876 (1374; 2215) arbitrary units, respectively. The level of ROS production by SAT adipocytes did not correlate with the parameters of obesity, EAT thickness, or biomarker levels. The level of ROS production by EAT adipocytes directly correlated with the level of postprandial glycemia ($r_s = 0.62$, $p < 0.05$), but did not correlate with measures of general and abdominal obesity, EAT thickness, and dyslipidemia. The level of ROS production by EAT adipocytes in patients with postprandial glycemia ≥ 7.7 mmol/L ($n = 9$) exceeded the corresponding value in patients with lower level of postprandial glycemia ($n = 10$): 2079 (1710; 2458) against 1625.5 (1332; 1699) arbitrary units ($p = 0.015$), respectively.

Conclusion. We showed for the first time that the level of ROS production by EAT adipocytes in CAD patients with severe coronary atherosclerosis was directly associated with the level of postprandial glycemia. The highest level of ROS production in EAT adipocytes occurred in these patients when the level of postprandial glycemia exceeds 7.7 mmol/L.

Keywords:	reactive oxygen species, adipocytes, epicardial adipose tissue, postprandial glycemia, coronary atherosclerosis.
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 study was carried out in the framework of the fundamental research No. AAAA-A15-115123110026-3.
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. 146 from 16.06.2016).
For citation:	Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Andreev S.L., Gorbunov A.S., Gudkova A.A. The level of reactive oxygen species production by adipocytes of epicardial adipose tissue is associated with an increase in postprandial glycemia in patients with severe coronary atherosclerosis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):59–67. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67 .

Введение

Как известно, окислительный стресс, характеризующийся чрезмерным образованием активных форм кислорода (АФК) и снижением антиоксидантной защиты, является ключевым звеном сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с метаболическими нарушениями, включая ожирение. Во многих клинических и экспериментальных исследованиях показано, что ожирение способствует развитию системного окислительного стресса [1, 2], однако лишь в единичных работах обсуждается взаимодействие последнего непосредственно с жировой тканью [3–5]. До настоящего времени механизмы окислительного стресса адипоцитов у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями окончательно не установлены; имеющиеся литературные сведения о способности адипоцитов эпикардиальной (ЭЖТ) и подкожной жировых тканей (ПЖТ) производить АФК у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) очень ограничены и противоречивы. В эксперименте установлено возрастание уровня продукции АФК в изолированных адипоцитах мышей с метаболическим синдромом в присутствии высоких доз глюкозы [6].

Цель настоящего исследования: изучить уровень продукции АФК в адипоцитах ЭЖТ и ПЖТ у пациентов со стабильной ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, подвергнутых операции коронарного шунтирования; исследовать потенциальные связи уровней выработки АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ с антропометрическими показателями ожирения, выраженностью накопления ЭЖТ, базальной и постпрандиальной гликемией и состоянием липидтранспортной функции крови.

Материал и методы

В настоящее пилотное исследование включены 19 пациентов (12 мужчин и 7 женщин) в возрасте 53–72 лет со стабильной ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, у которых имелись показания для проведения хирургической операции аортокоронарного шунтирования.

Исследование проведено 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 Министерства здраво-

охранения Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016 г.). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

Пациенты находились на регулярной медикаментозной терапии, приближающейся к оптимальной. Доля курильщиков и пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [7], была высокой. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критериями исключения являлись острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес., любое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек выше СЗб, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, а также изменение массы тела более чем на 3% за предыдущие 3 мес.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов ($n = 19$)

Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 19$)

Показатели Parameters	Значение Value
Пол (мужчины/женщины), n (%) Gender (m/f), n (%)	12 (63,2)/ 7 (36,8)
Возраст, лет Age, years	61 (56; 66)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	8 (42,1)
Пациенты с артериальной гипертензией, n (%) Hypertension, n (%)	19 (100)
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)	6 (31,5)
Длительность артериальной гипертензии, лет Duration of hypertension, years	14 (10; 20)
Длительность ишемической болезни сердца, лет Duration of coronary artery disease, years	2 (1; 7)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	136 (125;144)
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. Diastolic blood pressure, mmHg	80 (73;85)
Курильщики, n (%) Smoking, n (%)	9 (47,3)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Значение Value
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	30,2 (27,4; 31,5)
Пациенты с ожирением, n (%) Obesity, n (%)	9 (47,3)
Окружность талии, см Waist circumference, cm	104 (98; 110)
Индекс Gensini, баллы Gensini score, points	70,5 (33; 110)
Толщина ЭЖТ, мм Epicardial adipose tissue thickness, mm	4,7 (4,1; 5,6)

Примечание: здесь и далее: количественные данные представлены медианой *Me* и межквартильным интервалом (Q25%; Q75%).

Note: data are presented as median (*Me*) and interquartile interval (Q25%; Q75%).

Материалом для исследования явились экспланты ЭЖТ и ПЖТ массой 0,2–1 г, полученные в ходе операции аортокоронарного шунтирования. Эксплантаты были взяты из ЭЖТ, окружающей проксимальные части правой коронарной артерии. Электрокоагуляция и другие виды теплового и волнового воздействия на ткани для биопсии не применялись. Образцы помещали в среду M199 и в течение 15 мин доставляли в лабораторию. Выделение клеток жировой ткани осуществляли энзиматически, стерильно в ламинарном шкафу II класса защиты (БАВп-01-«Ламинар-с»-1,5, ЗАО «Ламинарные системы», Миасс, Россия) [8]. Ткань измельчали, инкубировали 35–40 мин при температуре 37 °С и постоянном мягком перемешивании (10 об./мин) в 5 мл стерильного раствора коллагеназы I типа («ПанЭко», Россия), 1 мг/мл в буфере Кребса – Рингера (2 mM D-глюкозы, 135 mM NaCl, 2,2 mM CaCl₂·2H₂O, 1,25 mM MgSO₄·7H₂O, 0,45 mM KH₂PO₄, 2,17 mM Na₂HPO₄, 25 mM HEPES, 3,5% BSA, 0,2 mM аденозина). Для нейтрализации коллагеназы добавляли буфер Кребса – Рингера в соотношении 1:1. Клеточную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр (Falcon™ Cell strainer, диаметр пор 100 мкм) и трехкратно промывали теплым буфером Кребса – Рингера.

Жизнеспособность культуры адипоцитов верифицировали при окраске Hoechst 33,342 (Invitrogen, 5 мкг/мл, окрашивает ядра жизнеспособных клеток) и пропидиум йодидом (Sigma-Aldrich, 10 мкг/мл, окрашивает ядра мертвых клеток) на флуоресцентном микроскопе Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany), рисунок 1 [9]. Культура с жизнеспособностью ниже 90% исключалась из исследования. Образцы остальных клеток существенно не различались по процентному содержанию жизнеспособных клеток.

Для изменения количества активных форм кислорода в ячейки 96-луночного планшета добавляли по 5 × 10⁵ адипоцитов в 200 μl раствора Кребса – Рингера (1,25 × 10⁶ cell/ml), которые инкубировали в течение 30 мин в присутствии 125 μM 2,3-дигидродихлорофлуоресцеина диацетата (DCF-DA) в микропланшетном ридере при 37 °С (INFINITE 200M microplate spectrophotometer; Tecan, Austria) [5]. Измеряли свечение DCF при длинах волн возбуждения/излучения λ_{ex} = 500 и λ_{em} = 530 соответственно. Накопление активных форм кислорода адипоцитами верифицировали микроскопически (см. рис. 1).

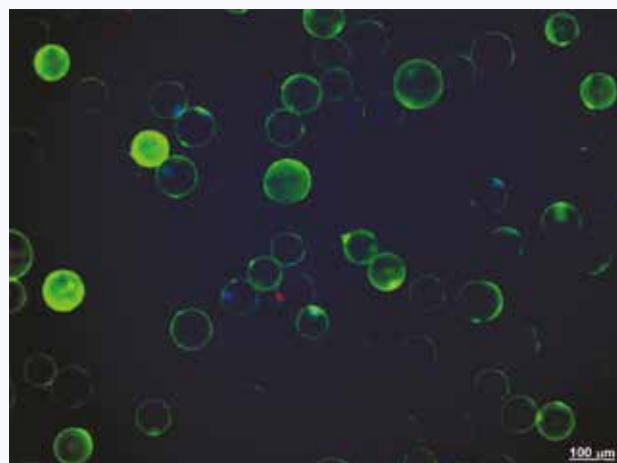


Рис. 1. Накопление активных форм кислорода и жизнеспособность адипоцитов в культуре клеток эпикардальной жировой ткани
Примечание: флуоресцентное окрашивание. Красители: зеленый – 2,3-дигидродихлорофлуоресцеин (АФК), красный – пропидиум йодид (мертвые клетки), синий – Hoechst 33,342 (жизнеспособные клетки). Увеличение × 200.

Fig. 1. Accumulation of reactive oxygen species and viability of adipocytes in epicardial adipose tissue culture

Note: fluorescent staining. Dyes: green – 2,3-dihydrodichlorofluorescein (reactive oxygen species), red – propidium iodide (dead cells), and blue – Hoechst 33342 (viable cells). Magnification × 200.

Степень общего ожирения оценивали по уровню индекса массы тела (ИМТ), наличие и выраженность абдоминального ожирения определяли с помощью измерения окружности талии (ОТ).

Толщину ЭЖТ определяли с помощью эхокардиографии из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы [10]. Измерения проводили в течение трех сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из трех последовательных величин.

Исследовали содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Концентрацию глюкозы определяли гексокиназным методом, процентное содержание HbA1c в крови иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., USA). Проверка нормальности распределения выборочных данных производилась по критерию Шапиро – Уилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовали медиану и межквартильный интервал. Категориальные данные описывались абсолютными (*n*) и относительными (%) частотами. Проверка значимости различий между количественными показателями в общей группе проводилась по критерию Уилкоксона. Для выявления статистически значимых различий в независимых группах использовался критерий Манна – Уитни для количественных показателей и хи-квадрат критерий Пирсона для категориальных показателей. Исследование корреляционных связей показателей проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Все статистические гипотезы проверялись при критическом уровне значимости *p* = 0,05.

Результаты

В таблице 2 представлены изученные показатели гликемии и липидтранспортной функции крови в общей группе пациентов.

Таблица 2. Биохимические параметры в общей группе пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом (n = 19)

Table 2. Biochemical parameters in the general group of patients with chronic coronary artery disease and coronary atherosclerosis (n = 19)

Показатели Parameters	Me (Q25%; Q75%)
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/L	5,75 (5,15; 6,21)
Постприандиальная гликемия, ммоль/л Postprandial glycemia, mmol/L	7,35 (5,70; 7,80)
НbA1c, %	6,35 (5,54; 6,92)
Общий холестерол, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,06 (3,22; 4,72)
Триацилглицеролы, ммоль/л Triacylglycerols, mmol/L	1,35 (1,09; 1,66)
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	2,12 (1,64; 2,67)
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,05 (0,95; 1,23)

Статистически значимых различий между уровнями продукции АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ не выявлено, медианы и межквартильные интервалы получились следующие: 1710 (1608; 2079) и 1876 (1374; 2215) усл. ед. соответственно (рис. 2).

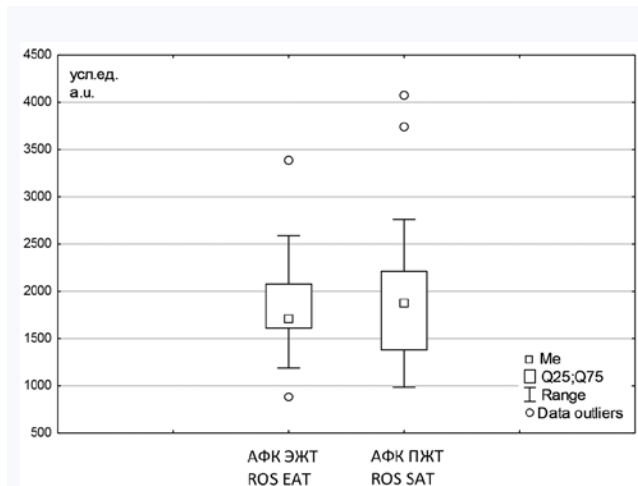


Рис. 2. Уровни продукции активных форм кислорода эпикардиальной и подкожной жировых тканей в общей группе пациентов с коронарным атеросклерозом (n = 19)

Fig. 2. The levels of reactive oxygen species production by epicardial adipose tissue (EAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) in the general group of patients with coronary atherosclerosis (n = 19)

Уровни продукции АФК адипоцитами ПЖТ не имели корреляционных связей с антропометрическими показателями ожирения, тЭЖТ и изученными биохимическими параметрами крови. Вместе с тем уровень выработки АФК адипоцитами ЭЖТ демонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь с постприандиальной гликемией

($r_s = 0,62; p < 0,05$, рис. 3), тогда как ассоциаций с ИМТ, ОТ, тЭЖТ и показателями липидтранспортной функции крови не определялось.

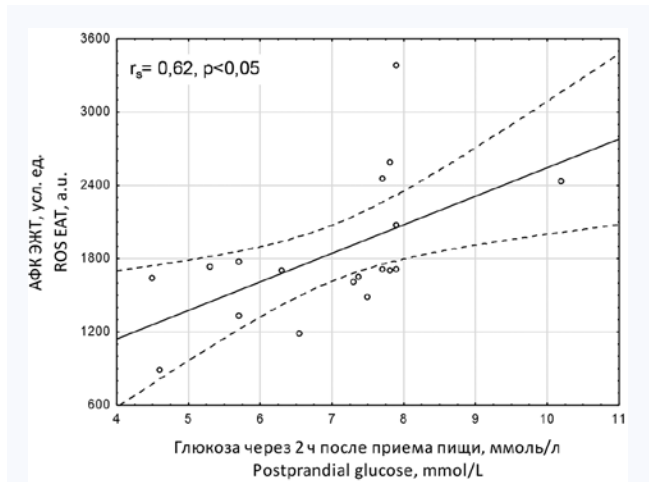


Рис. 3. Диаграмма рассеяния уровней продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардиальной жировой ткани относительно содержания в сыворотке крови постприандиальной глюкозы у пациентов с коронарным атеросклерозом

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена.

Fig. 3. Scattering diagram of the level of ROS production by adipocytes of EAT relative to the serum level of postprandial glucose in patients with coronary atherosclerosis

Note: r_s = Spearman's correlation coefficient.

При индивидуальном анализе было установлено, что у пациентов с уровнем постприандиальной гликемии выше 7,7 ммоль/л уровень продукции АФК адипоцитами ЭЖТ (n = 9) статистически значимо превышал таковой у пациентов с более низкими значениями постприандиальной гликемии (n = 10) ($p = 0,015$), рисунок 4.

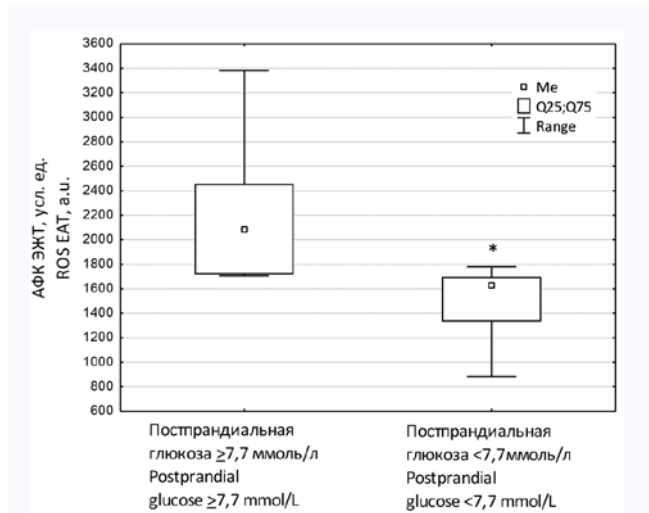


Рис. 4. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардиальной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от содержания в сыворотке крови постприандиальной глюкозы более (n = 9) и менее 7,7 ммоль/л (n = 10): 2079 (1710; 2458) усл. ед. vs 1625,5 (1332; 1699) усл. ед. (*p = 0,015)

Fig. 4. The level of reactive oxygen species production by adipocytes of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis, depending on whether the content of postprandial glucose in the blood serum is more (n = 9) or less than 7.7 mmol/L (n = 10): 2079 (1710; 2458) vs. 1625.5 (1332; 1699) arbitrary units (*p = 0.015)

Среди пациентов с уровнем постпрандиальной глюкозы крови $\geq 7,7$ ммоль/л имела место тенденция к более высокой доле больных сахарным диабетом 2-го типа, тог-

да как межгрупповых различий изученных нами показателей в зависимости от значений постпрандиальной гликемии выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение клинических и биохимических характеристик пациентов с постпрандиальной гликемией более и менее 7,7 ммоль/л
Table 3. Comparison of clinical and biochemical characteristics in patients with postprandial glycemia of more and less than 7.7 mmol/L

Показатели Parameters	Пациенты с постпрандиальной гликемией $\geq 7,7$ ммоль/л (n = 9) Patients with postprandial glycemia ≥ 7.7 mmol/L (n = 9)	Пациенты с постпрандиальной гликемией < 7,7 ммоль/л (n = 10) Patients with postprandial glycemia < 7.7 mmol/L (n = 10)	p
Муж./жен., n (%) Gender (m/f), n (%)	6 (66,7)/3 (33,3)	8 (80)/2 (20)	0,628
Возраст, лет Age, years	66 (62; 67)	59 (55; 64)	0,173
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	5 (83,3)	1 (16,7)	0,057
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31,3 (28,4; 33,3)	29,1 (27,4; 31,2)	0,374
Окружность талии, см Waist circumference, cm	109 (102,5; 117)	102,5 (92; 109)	0,139
Толщина ЭЖТ, мм Epicardial adipose tissue thickness, mm	4,9 (4,3; 5,6)	4,53 (4,35; 5,10)	0,374
Базальная гликемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/L	6,0 (5,7; 6,6)	5,5 (5,1; 5,8)	0,208
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л Postprandial glycemia, mmol/L	7,85 (7,75; 7,90)	6,30 (5,30; 7,30)	< 0,001
Триацилглицеролы, ммоль/л Triacylglycerols, mmol/L	1,37 (1,09; 1,78)	1,17 (1,05; 1,32)	0,214
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,02 (0,80; 1,23)	1,05 (0,96; 1,18)	0,859
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,68 (1,60; 2,0)	2,27 (1,75; 2,71)	0,173

Обсуждение

Патогенетические механизмы окислительного стресса адипоцитов у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями сложны, многокомпонентны и до настоящего времени изучены недостаточно. Аномальное образование АФК и окислительный стресс в жировой ткани рассматриваются в качестве одного из ключевых патологических звеньев в формировании и прогрессии сосудистой дисфункции и атеросклероза при ожирении.

В физиологических условиях АФК участвуют в гомеостатической передаче сигналов и опосредуют работу ключевых внутриклеточных сигнальных систем [11], а также обеспечивают постоянное обновление адипоцитов, принимая участие в процессах дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в зрелые адипоциты [12]. Имеются литературные данные и о двояком, разнонаправленном воздействии АФК в отношении функции и дисфункции адипоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Предполагается, что адипоциты способны приспосабливаться к динамическим изменениям уровней АФК и могут использовать их в качестве вторичных посредников. Так, например, пероксид водорода имитирует действие инсулина на адипоциты, что приводит к быстрой транслокации переносчиков глюкозы, увеличению поглощения глюкозы [13] и синтеза липидов [14], тогда как скорость липолиза снижается [15]. В исследовании К. Loh et al. (2009) сообщается о том, что АФК повышают чувствительность клеток к инсулину [16].

Связь ожирения и метаболического синдрома с развитием системного окислительного стресса продемонстрирована многими авторами в клинических и экспериментальных исследованиях [1–4]. Установлено, что уровень продукции АФК в адипоцитах висцерального жира пациентов с метаболическим синдромом был повышен в 5 раз в сравнении с группой контроля [3]. Авторы делают вывод о том, что метаболический синдром способствует окислительному стрессу в жировой ткани, главным образом, за счет активации уровня продукции АФК адипоцитами [3]. Вместе с тем установлено, что значительное возрастание интенсивности выработки АФК в изолированных адипоцитах мышей с метаболическим синдромом имеет место только в присутствии глюкозы. Этот факт не исключает того, что гипергликемия может являться одной из ведущих причин окислительного стресса клеток жировой ткани [5].

Предполагается, что вызванный ожирением окислительный стресс в жировой ткани имеет депо-специфические особенности, однако имеющиеся на этот счет ограниченные данные весьма противоречивы. Так, сообщается, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ЭЖТ, без фасций прилежащая к коронарным артериям и миокарду, вырабатывает более высокий уровень АФК, чем ПЖТ [17]. В ходе протеомного анализа белков, участвующих в процессах окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в адипоцитарной фракции ЭЖТ, в сравнении с таковой в ПЖТ, были обнаружены более высокий уровень продукции АФК и посттрансляционные модификации антиокси-

дантных ферментов, тогда как различий между обеими стромально-сосудистыми фракциями в жировых депо обнаружено не было [17]. Вместе с тем E. Diozio et al. (2014) при использовании метода электронного парамагнитного резонанса и электронной спектроскопии установили, что и у пациентов с ИБС и у пациентов с патологией клапанов сердца уровень продукции АФК был выше в ПЖТ, чем в ЭЖТ. А после коррекции данных на имеющиеся различия в зависимости от наличия ИБС уровень выработки АФК в ЭЖТ превышал таковой в ПЖТ только у пациентов с ИБС [18]. На основании генетического анализа ЭЖТ и ПЖТ, авторы установили, что увеличение интенсивности продукции АФК адипоцитами у пациентов с ИБС может иметь связь с транс-дифференцировкой от коричневой к белой жировой ткани.

Наше исследование показало, что интенсивность выработки АФК в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом не имела существенных различий, однако именно в адипоцитах эпикардиальной жировой депо уровень продукции АФК был взаимосвязан с ростом постпрандиальной гликемии, но не со степенью общего и абдоминального ожирения, а также с нарушениями липидтранспортной функции крови. Эти данные, впервые полученные нами в клинических условиях, подтверждаются результатами экспериментальных исследований. Так, I. Tallor et al. (2003) установили, что в присутствии глюкозы уровень продукции АФК адипоцитами мышей с метаболическим синдромом почти в 2 раза превышал таковой у контрольных животных [5]. Продемонстрировано, что гипергликемия способствует продукции супероксиданиона посредством активации метаболического пути внутри клетки, который включает диацилглицерол (ДАГ), протеинкиназу С и НАДФН-оксидазу (так называемый «опасный метаболический путь при диабете») [19]. Впоследствии супероксиданион, спонтанно или под влиянием супер-

оксиддисмутазы, превращается в перекись водорода, приобретая способность проникать через клеточную мембрану и выделяться в окружающую среду [20].

Хотя в ряде исследований сообщается об участии АФК в формировании резистентности к инсулину и нарушений захвата глюкозы в культуре адипоцитов [21, 22], до настоящего времени причинно-следственная связь между уровнем продукции АФК адипоцитами жировой ткани и гипергликемией не изучена. В дальнейших клинических исследованиях представляется важным оценить потенциально благоприятное влияние коррекции постпрандиальной гипергликемии с помощью сахароснижающей терапии на интенсивность продукции АФК адипоцитами висцеральной жировой ткани у пациентов с документированным атеросклерозом независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа, а также исследовать характер изменений метаболизма глюкозы и уровня продукции АФК адипоцитами под влиянием лечения антиоксидантами.

Заключение

Согласно полученным нами данным, у пациентов с хронической ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, подвергнутых операции коронарного шунтирования, интенсивность выработки АФК адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ существенно не различается. Впервые показано, что уровень продукции АФК адипоцитами ЭЖТ у пациентов с хронической ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом имеет прямую связь с постпрандиальной гликемией, но не с показателями общего, абдоминального ожирения и дислипидемией. Наиболее высокий уровень выработки АФК в адипоцитах ЭЖТ у пациентов с хронической ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом имеет место при значениях постпрандиальной гликемии выше 7,7 ммоль/л.

Литература / References

- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004;114(12):1752–1761. DOI: 10.1172/JCI21625.
- Wonisch W., Falk A., Sundl I., Winkhofer-Roob B.M., Lindschinger M. Oxidative stress increases continuously with BMI and age with unfavourable profiles in males. *Aging Male.* 2012;15(3):159–165. DOI: 10.3109/13685538.2012.66943.
- Hatami M., Saidijam M., Yadegarzari R. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression and its association with oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Chonnam Med. J.* 2016;52(3):201–206. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.3.201.
- Prokudina E.S., Maslov L.N., Ivanov V.V., Beshpalova I.D., Pismennyi D.S., Voronkov N.S. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of adipocyte dysfunction in metabolic syndrome. Prospects of pharmacological correction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):11–16. DOI: 10.15690/vramn798.
- Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Boshchenko A.A., Popov S.V., Ivanov V.V., Oeltgen P.R. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2019;15:1–5. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.001.
- Tallor I., Yarkoni M., Bashan N., Eldar-Finkelman H. Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC- δ activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003;285(2):E295–E302. DOI: 10.1152/ajpendo.00044.2003.
- Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Профилактическая медицина.* 2010;13(5):27–32.
- Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Preventive Medicine.* 2010;13(5):27–32 (In Russ.).
- Thalmann S., Juge-Aubry C.E., Meier C.A. Explant cultures of white adipose tissue. In: adipose tissue protocols. *Methods Mol. Biol.* 2008;456:195–199. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8_14.
- Suga H., Matsumoto D., Inoue K., Shigeura T., Eto H., Aoi N. et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;122(1):103–114. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31817742ed.
- Jacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res.* 2003;11(2):304–310. DOI: 10.1038/oby.2003.45.
- Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017;11:613–619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
- Lee H., Lee Y.J., Choi H., Ko E.H., Kim J. W. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J. Biol. Chem.* 2009;284(16):10601–10609. DOI: 10.1074/jbc.M808742200.
- Kono T., Robinson F.W., Blevins T.L., Ezaki O. Evidence that translocation of the glucose transport activity is the major mechanism of insulin action on glucose transport in fat cells. *J. Biol. Chem.* 1982;257(18):10942–10947. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)33914-0.
- May J.M., de Haen C. Insulin-stimulated intracellular hydrogen peroxide production in rat epididymal fat cells. *J. Biol. Chem.* 1979;254(7):2214–2220. DOI: 10.1016/S0021-9258(17)30209-0.
- Little S.A., de Haen C. Effects of hydrogen peroxide on basal and hormone-stimulated lipolysis in perfused rat fat cells in relation to the mechanism of action of insulin. *J. Biol. Chem.* 1980;255(22):10888–10895. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)70390-1.

16. Loh K., Deng H., Fukushima A., Cai X., Boivin B., Galic S. et al. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2009;10(4):260–272. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.009.
17. Salgado-Somoza A., Tejera-Fernández E., Luis Fernández Á., Ramón González-Juanatey J., Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;299(1):H202–H209. DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
18. Dozio E., Vianello E., Briganti S., Fink B., Malavazos A.E., Scognamiglio E.T. et al. Increased reactive oxygen species production in epicardial adipose tissues from coronary artery disease patients is associated with brown-to-white adipocyte trans-differentiation. *Int. J. Cardiol.* 2014;174(2):413–414. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.045.
19. Volpe C.M.O., Villar-Delfino P.H., dos Anjos P.M.F. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):119. DOI: 10.1038/s41419-017-0135-z.
20. Han C.Y. Roles of reactive oxygen species on insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes Metab. J.* 2016;40(4):272–279. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.4.272.
21. Monickaraj F., Aravind S., Nandhini P. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin resistance in adipocytes. *J. Biosci.* 2013;38(1):113–122. DOI: 10.1007/s12038-012-9289-0.
22. Houstis N., Rosen E.D., Lander E.S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944–948. DOI: 10.1038/nature04634.

Информация о вкладе авторов

Кошельская О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и проведение исследования, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кологривова И.В., Харитоновна О.А., Горбунов А.С., Гудкова А.А. – проведение исследований и интерпретация данных.

Суслова Т.Е. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Евтушенко В.В., Андреев С.Л. – забор интраоперационного материала, проведение исследований, интерпретация данных.

Information on author contributions

Koshelskaya O.A. – elaborated the concept and design of the study, analyzed and interpreted data, wrote the text of the manuscript, provided rationale for the manuscript, verified the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript for publication.

Naruzhnaya N.V. – elaborated the concept and design of the study, wrote the text of the manuscript, verified the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript.

Kologrivova I.V., Kharitonova O.A., Gorbunov A.S., and Gudkova A.A. – performed laboratory studies and interpreted data.

Suslova T.E. – elaborated the concept and design of the study, provided rationale for the manuscript, verified the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript for publication.

Evtushenko V.V. and Andreev S.L. – obtained intraoperative samples, performed tests, and interpreted data.

All the authors approved the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for their accuracy and impeccability.

Сведения об авторах

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6679-1269.
E-mail: koshel@live.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.
E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, старший ведущий научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.
E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Харитоновна Ольга Анатольевна, лаборант-исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2818-5882.
E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Евтушенко Владимир Валерьевич, д-р. мед. наук, врач отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский

Information about the authors

Olga A. Koshelskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6679-1269.
E-mail: koshel@live.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2264-1928.
E-mail: natalynar@yandex.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.
E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.
e-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Olga A. Haritonova, Research Assistant, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2818-5882.
E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Vladimir V. Evtushenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 1, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5537-0864.
E-mail: Evtushenko.vladimir@gmail.com.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery No. 1; Cardiology Research Institute,

центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5537-0864.

E-mail: Evtushenko.vladimir@gmail.com.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4049-8715.

E-mail: anselen@rambler.ru.

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Гудкова Анастасия Алексеевна, студентка, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7050-2212.

E-mail: anastasia_gudkova98@mail.ru.

 **Кошельская Ольга Анатольевна**, e-mail: koshel@live.ru.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4049-8725.

E-mail: anselen@rambler.ru.

Alexander S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5890-071X.

E-mail: barabator@sibmail.com.

Anastasia A. Gudkova, Medical Student, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-7050-2212.

E-mail: anastasia_gudkova98@mail.ru.

 **Olga A. Koshelskaya**, e-mail: koshel@live.ru.

Received July 08, 2021

Поступила 08.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-68-77>

УДК 616.12-005.4: 616.13-003.84:577.21

Взаимосвязь экспрессии генов адипоцитокинов и кальцификации коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.В. Груздева, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Н.К. Брель, А.Н. Коков, М.Ю. Синицкий, С.В. Иванов, В.В. Кашталап, О.Е. Авраменко, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Дисфункциональные изменения и ремоделирование жировой ткани (ЖТ) сопровождаются формированием микрокальцинатов в стенке сосудов. Биологически активные вещества, синтезируемые в ЖТ (адипоцитокины), могут выступать в качестве промоторов и ингибиторов развития кальцификации сосудов. Немногочисленные экспериментальные и клинические исследования не в полной мере объясняют возможные механизмы реализации этих эффектов.

Цель исследования: изучение взаимосвязи адипоцитокинового профиля адипоцитов эпикардальной (ЭЖТ) и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ) со степенью выраженности кальциноза коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 125 пациентов с ИБС в возрасте 59 (53, 66) лет. Для определения экспрессии генов и секреции адипонектина, лептина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) использованы изолированные адипоциты подкожной ЖТ (ПЖТ), ЭЖТ и ПВЖТ, полученные во время коронарного шунтирования. Экспрессию генов адипоцитокинов оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов в режиме реального времени, концентрацию адипоцитокинов в культуральной среде определяли с использованием тест-систем «R&D Systems» (Canada) методом иммуноферментного анализа. Оценку степени кальциноза КА проводили методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Кальциевый индекс КА определяли по методу Агатстона с использованием программного пакета «Sygno Calcium Scoring» (Siemens AG Medical Solution, ФРГ).

Результаты. Среди пациентов с ИБС наиболее высокую распространенность имел массивный коронарный кальциноз (КК) – 58,8%. Наибольший уровень экспрессии гена *ADIPOQ* во всех типах жировых депо наблюдался у пациентов с умеренным/средним КК по сравнению с лицами с массивным КК, максимальная экспрессия *ADIPOQ* отмечалась в культуре адипоцитов ПВЖТ. Экспрессия генов *LEP* и *IL6* при массивном КК была выше с максимальными значениями в культуре адипоцитов ЭЖТ относительно ПЖТ и ПВЖТ. Снижение уровня мРНК *ADIPOQ* и его секреции, увеличение уровня мРНК *LEP*, *IL6* и их секреции в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ ассоциировано с развитием КК у пациентов с ИБС.

Заключение. Провоспалительные адипокины, продуцируемые адипоцитами пациентов с ИБС при гипоксии, вызывают кальцификацию сосудов за счет стимуляции окислительного стресса, дифференцировки остеобластов, апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). Эндотелиальные клетки при стимуляции провоспалительными адипоцитокинами демонстрируют тенденцию к трансформации в остеобласты, что усугубляет степень сосудистого воспаления и кальцификации.

Ключевые слова:	экспрессия генов, адипоцитокины, коронарный кальциноз, ишемическая болезнь сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 07.11.2017 г.).

Белик Екатерина Владимировна, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Для цитирования:

Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А., Брель Н.К., Коков А.Н., Синицкий М.Ю., Иванов С.В., Кашталап В.В., Авраменко О.Е., Барбараш О.Л. Взаимосвязь экспрессии генов адипоцитокинов и кальцификации коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):68–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-68-77>.

Relationships between the expression of adipocytokine genes and the calcification of coronary arteries in patients with coronary artery disease

Olga V. Gruzdeva, Ekaterina V. Belik, Yulia A. Dyleva, Natalya K. Brel, Alexander N. Kokov, Maxim Yu. Sinitskiy, Sergey V. Ivanov, Vasily V. Kashtalap, Olesya E. Avramenko, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnovy blvd. Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Dysfunctional changes and remodeling of adipose tissue (AT) are associated with the formation of microcalcifications in the vascular wall. Biologically active substances synthesized by AT (adipocytokines) can act as promoters and inhibitors of vascular calcification development. The few available experimental and clinical studies do not fully explain the possible mechanisms of these effects.

Aim. To study the relationships between the adipocytokine profiles of adipocytes in epicardial and perivascular AT with the severity of coronary artery calcification in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and Methods. A total of 125 patients with CAD aged 59 (53; 66) years were examined. The isolated adipocytes of subcutaneous adipose tissue (SAT), epicardial adipose tissue (EAT), and perivascular adipose tissue (PVAT), obtained during coronary artery bypass grafting, were used to determine gene expression and secretion of adipocytokines (adiponectin, leptin, and IL-6). Expression of adipocytokine genes was assessed using quantitative PCR with detection of products in real time (real-time qPCR); the concentration of adipocytokines in the culture medium was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using R&D Systems kits (Canada). Coronary artery (CA) calcification degree was assessed by multislice spiral computed tomography (MSCT) method. The calcium index of CA was determined by the Agatston method using the Syngo Calcium Scoring software package (Siemens AG Medical Solution, Germany).

Results. Massive coronary calcification (CC) had the highest prevalence (58.8%) in patients with CAD. The highest level of expression of the *ADIPOQ* gene in all types of fat stores was observed in patients with moderate/medium CC compared to those with massive CC; the maximum expression of *ADIPOQ* was observed in the culture of PVAT adipocytes. Expression of the *LEP* and *IL6* genes in massive CC was higher, with the maximum values in the culture of EAT adipocytes relative to SAT and PVAT adipocytes. Decreases in the levels of *ADIPOQ* mRNA and its secretion, increases in the levels of mRNA of *LEP* and *IL6* and their secretion in adipocytes of the EAT and PVAT were associated with the development of CC in patients with CAD.

Conclusion. Proinflammatory adipokines produced by adipocytes of patients with CAD during hypoxia induced vascular calcification by stimulating oxidative stress, osteoblast differentiation, apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells. Endothelial cells, when stimulated with proinflammatory adipocytokines, tended to transform into osteoblasts, which further aggravated the degree of vascular inflammation and calcification.

Keywords:

gene expression, adipocytokines, coronary calcification, ischemic heart disease.

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 Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 10 from 07.11.2017).

For citation:

Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Y.A., Brel N.K., Kokov A.N., Sinitskiy M.Yu., Ivanov S.V., Kashtalap V.V., Avramenko O.E., Barbarash O.L. Relationships between the expression of adipocytokine genes and the calcification of coronary arteries in patients with coronary artery disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):68–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-68-77>.

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой распространенной причиной смерти в США и России, поэтому проблема прогнозирования течения и исхода ИБС остается одной из важнейших в современной кардиологии. Среди всех факторов риска ИБС ожирение остается самой быстрорастущей проблемой современного здравоохранения, благодаря тесной ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

До 40-х гг. прошлого века жировая ткань (ЖТ) рассматривалась как один из наименее сложных органов в организме человека. В течение многих лет в центре внимания исследователей были самые обычные функции ЖТ, такие как хранение нейтрального жира (триацилглицеролов), энергообеспечение (в ней организм нуждается в периоды голодания и длительного лишения пищи), механическая защита и терморегуляция [1]. Однако за последние 40 лет наши представления о ЖТ и ее биологических функциях радикально изменились, и кажущаяся простота сменилась постоянно растущей сложностью строения, функций и биологических эффектов ЖТ.

С конца 1980-х до середины 1990-х гг. было открыто множество факторов жирового происхождения (адипоцитокينات), в том числе лептин, адипонектин, интерлейкин-6 (ИЛ-6). Известно, что адипоцитокينات участвуют в регуляции различных физиологических процессов, включая поддержание гомеостаза структуры и функции сосудов, а также кардиомиоцитов [2]. В этой связи вполне закономерным является интерес исследователей к роли адипокинов в патогенезе ССЗ.

Кальцификация коронарных артерий (КА) рассматривается как патологический процесс эктопического отложения кальция и фосфора в стенке сосуда. При дисфункции ЖТ наблюдаются заметные изменения метаболизма кальция и фосфора в стенке сосудов с формированием микрокальцинатов. Более того, ремоделирование ЖТ, вызванное пролиферацией и гипертрофией адипоцитов, может приводить к окислительному стрессу и остеобластной дифференцировке гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. При этом адипоцитокينات могут иметь противоположные эффекты на развитие кальцификации сосудов, выступая в качестве промоторов или ингибиторов данного патологического процесса.

Немногочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о взаимосвязи локальных жировых депо сердца и сосудов с коронарным кальциозом (КК), но механизмы, посредством которых реализуется эта связь, неизвестны.

Цель исследования: изучение взаимосвязи адипоцитинового профиля адипоцитов эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ) со степенью выраженности кальциноза КА у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Обследованы 125 пациентов с ИБС в возрасте 59 (53; 66) лет, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты, включенные в исследование, получали стандартную антиангинальную и антиагрегантную терапию. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease

Показатели Parameters	Пациенты с ИБС (n = 125) Patients with CAD (n = 125)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	92 (73,6)
Возраст, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Age, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	59 (53; 66)
Индекс массы тела, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], кг/м ² BMI, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], kg/m ²	28,5 (25,3; 31,1)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	93 (74,4)
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	30 (24)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	48 (38,4)
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%) Family history of CAD, n (%)	23 (18,4)
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%) Clinic of angina before the development of MI, n (%)	59 (47,2)
ИМ в анамнезе, n (%) History of MI, n (%)	16 (12,8)
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) History of ACVA, TIA, n (%)	5 (4)
ХСН в анамнезе, n (%) History of CHF, n (%)	32 (25,6)
ХСН I ФК, n (%) CHF I FC, n (%)	7 (5,6)
ХСН II ФК, n (%) CHF II FC, n (%)	23 (18,4)
ХСН III ФК, n (%) CHF III FC, n (%)	2 (1,6)
ХСН IV ФК, n (%) CHF IV FC, n (%)	0 (0)
Атеросклероз других бассейнов, n (%) Atherosclerosis of other pools, n (%)	40 (32)
Нет стенокардии, n (%) No angina, n (%)	66 (52,8)
Стенокардия I ФК, n (%) Angina FC I, n (%)	22 (17,6)
Стенокардия II ФК, n (%) Angina FC II, n (%)	32 (25,6)
Стенокардия III ФК, n (%) Angina FC III, n (%)	3 (2,4)
Однососудистое поражение КА, n (%) One-vessel CAD, n (%)	48 (38,3)
Двухсосудистое поражение КА, n (%) Two-vessel CAD, n (%)	31 (24,4)
Многососудистое поражение КА, n (%) Multivessel CAD (three or more CA), n (%)	47 (37,3)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, CA – coronary arteries, ACVA – acute cerebrovascular accident, TIA – transient ischemic attacks, FC – functional class, CHF – chronic heart failure.

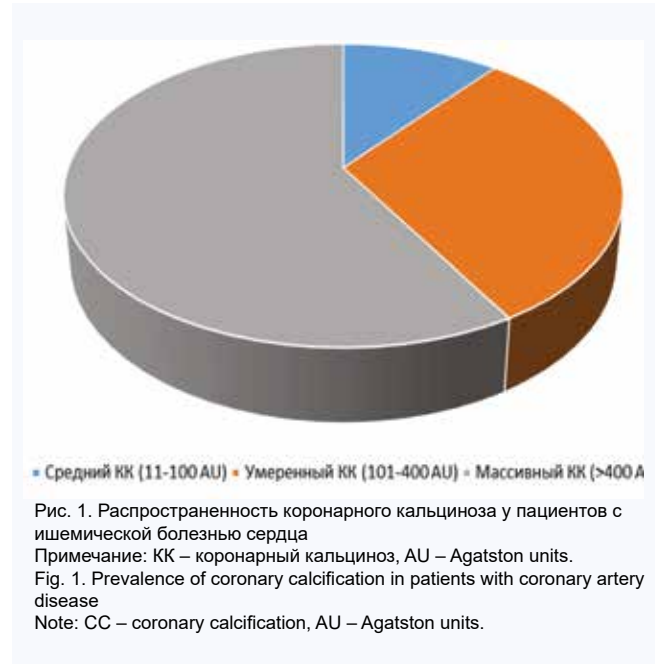
В анамнезе обследованных лиц преобладали артериальная гипертензия (74,4%), курение (38,4%), дислипидемия (24,0%). Для определения экспрессии генов и секреции адипоцитокينات были использованы изолированные адипоциты подкожной (ПЖТ), ЭЖТ и ПВЖТ,

полученных во время коронарного шунтирования. Образцы ЭЖТ забирали из правых отделов сердца (правого предсердия и правого желудочка), ПЖТ – из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ПВЖТ – из области ствола левой КА. Процедуру выделения адипоцитов из ЖТ осуществляли по методике, описанной ранее [1]. Экспрессию генов адипоцитокинов оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов по Pfaffl-методу и выражали на логарифмической (\log_{10}) шкале в виде кратного изменения относительно контрольных образцов [2]. Нормирование результатов проводили по трем референсным генам (*HPRT1*, *GAPDH* и *B2M*) в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Концентрацию адипонектина, лептина и ИЛ-6 в культуральной среде определяли с использованием тест-систем «Bender MedSystems GmbH» (Vienna, Austria), «Cloud-Clone Corp.» (USA) и «R&D Systems» (Canada) для иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя тест-систем. Для оценки степени кальциноза КА пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) области сердца с ЭКГ-синхронизацией на 64-срезовом спиральном компьютерном томографе «Siemens Somatom 64» (Siemens, ФРГ) по стандартной методике с пошаговым сканированием в краниокаудальном направлении. Область сканирования краниально была ограничена уровнем бифуркации трахеи, каудально – уровнем диафрагмы. Параметры сканирования: скорость вращения гентри – 1 с, толщина среза – 3 мм, напряжение на трубке – 120 мА, мощность – 120 кВт. Полученные нативные изображения в формате DICOM обрабатывались на мультимодальной рабочей станции «Leonardo» (Siemens, ФРГ). Кальциевый индекс (КИ) КА определялся по методу Агатстона с использованием программного пакета «Sygno Calcium Scoring» (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Полуавтоматически оценивался КИ для правой КА (CaScore RCA), ствола левой КА (CaScore LM), передней нисходящей (CaScore LAD) и огибающей (CaScore CX) артерий. Общий КИ (CaScore Total) определялся путем электронного маркирования участков плотностью более 130 ед. Хаусфилда (HU). На основании общего КИ по классификации Агатстона оценивались степени кальциноза КА: КИ = 0 – отсутствие кальциноза; КИ = 1–10 – минимальный кальциноз; КИ = 11–100 – средний кальциноз; КИ = 101–400 – умеренный кальциноз; КИ более 400 – массивный кальциноз.

В статистическом анализе полученных данных для описания количественных показателей использовались медиана (*Me*) и межквартильный интервал (Q_1 ; Q_3). Категориальные данные описывались абсолютными (*n*) и относительными (%) частотами. Проверка значимости различий между количественными показателями в общей группе проводилась по критерию Уилкоксона. Для выявления статистически значимых различий в независимых группах использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки влияния на возникновение КК уровня мРНК *ADIPOQ* и его секреции в адипоцитах ЭЖТ, уровня мРНК *LEP* и секреции лептина в ЭЖТ, экспрессии *IL6* и секреции ИЛ-6 в ПВЖТ применялась логистическая регрессия с вычислением отношения шансов (ОШ) и его 95%-го доверительного интервала (ДИ). Все статистические гипотезы проверялись при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты

Установлено, что кальциноз КА в разной степени выраженности встречается в 95,2% случаев (119 пациентов). В общей группе пациентов медиана общего КИ составила 538,5 (209; 881). Среди пациентов с ИБС наиболее высокую распространенность имел массивный КК (58,8%). Чуть более трети пациентов имели признаки умеренного КК, тогда как средний КК встречался у 10,9%, минимальный КК выявлен не был (рис. 1).



В зависимости от выраженности КК пациенты с ИБС были разделены на две группы: первая группа – пациенты со средним и умеренным КК ($n = 72$), вторая группа – с массивным КК ($n = 53$). Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности коронарного кальциноза

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease depending on the severity of coronary calcification

Показатели Parameters	Пациенты с умеренным и средним КК ($n = 72$) Patients with moderate and medium CC ($n = 72$)	Пациенты с массивным КК ($n = 53$) Patients with massive CC ($n = 53$)	<i>p</i>
	1	2	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	51 (70,8)	41 (77,3)	0,178
Возраст, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}], лет Age, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}], years	61 [54; 67]	66 [61; 71]	0,131
Индекс массы тела, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}], кг/м ² BMI, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}], kg/m ²	30,1 [26,4; 34]	29,7 [26; 30]	0,460
ОТ, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}], см Waist, [Q_{25} ; Q_{75}], cm	97 (88; 107)	95 (86; 105)	0,37

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Пациенты с умеренным и средним КК (n = 72) Patients with moderate and medium CC (n = 72)	Пациенты с массивным КК (n = 53) Patients with massive CC (n = 53)	p
	1	2	
ОТ/ОБ, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Waist/Hip Ratio, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0,98 (0,9; 1,1)	0,96 (0,89; 1)	0,28
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	55 (76,4)	38 (71,7)	0,478
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	16 (22,2)	8 (15)	0,24
Курение, n (%) Smoking, n (%)	27 (37,5)	21 (39,6)	0,422
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%) Family history of CAD, n (%)	4 (5,5)	3 (5,6)	0,34
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) History of ACVA, TIA, n (%)	1 (5,9)	4 (19)	0,155
ХСН в анамнезе, n (%) History of CHF, n (%)	21 (29,1)	11 (20,7)	0,16
Атеросклероз других бассейнов, n (%) Atherosclerosis of other pools, n (%)	24 (33,3)	16 (30,2)	0,093
Нет стенокардии, n (%) No angina, n (%)	38 (52,7)	25 (47,2)	0,400
Стенокардия I ФК, n (%) Angina I FC, n (%)	14 (19,4)	11 (20,8)	0,76
Стенокардия II ФК, n (%) Angina II FC, n (%)	19 (26,3)	14 (26,4)	0,27
Стенокардия III ФК, n (%) Angina III FC, n (%)	2 (2,7)	2 (3,7)	0,14
ХСН I ФК, n (%) CHF FC I, n (%)	4 (5,5)	3 (5,6)	0,41
ХСН II ФК, n (%) CHF FC II, n (%)	21 (29,1)	16 (30,2)	0,24
ХСН III ФК, n (%) CHF FC III, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	0,58
ХСН IV ФК, n (%) CHF FC VI, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Однососудистое поражение КА, n (%) One-vessel CAD, n (%)	26 (36,1)	22 (41,5)	0,18
Двухсосудистое поражение КА, n (%) Two-vessel CAD, n (%)	17 (23,6)	14 (26,4)	0,33
Многососудистое поражение КА, n (%) Multivessel CAD (three or more CA), n (%)	25 (34,7)	21 (39,6)	0,47

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ – объем талии, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, CA – coronary arteries, ACVA – acute cerebrovascular accident, TIA – transient ischemic attacks, FC – functional class, CHF – chronic heart failure.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также распространенности факторов риска. Кроме того, вне зависимости от степени выраженности

КК не было выявлено различий в частоте встречаемости ОНМК, ТИА, атеросклеротического поражения других бассейнов, а также стенокардии и ХСН. По данным коронароангиографии, распространенность одно-, двух- и трехсосудистого поражения КА в обеих группах не различалась.

При определении экспрессии *ADIPOQ* в различных типах ЖТ каждой из 2 групп пациентов было получено, что наибольший уровень экспрессии гена *ADIPOQ* во всех исследованных типах жировых депо наблюдался у пациентов с умеренным/средним КК по сравнению с лицами с массивным КК. Так, уровень мРНК адипонектина в культуре адипоцитов ПЖТ пациентов первой группы (с умеренным и средним КК) превышал показатели второй группы (с массивным КК) в 1,8 раза; в ЭЖТ – в 1,7 раза; в ПВЖТ – в 1,4 раза. Максимальная экспрессия *ADIPOQ* отмечалась в культуре адипоцитов ПВЖТ по сравнению с ПЖТ у лиц с умеренным/средним КК: уровень мРНК *ADIPOQ* в ПВЖТ превышал аналогичный показатель ПЖТ в 1,3 раза. Наименьшая медиана уровня экспрессии гена *ADIPOQ* наблюдалась в ЭЖТ относительно адипоцитов другой локализации как при умеренном/среднем КК, так и при массивном КК (рис. 2).

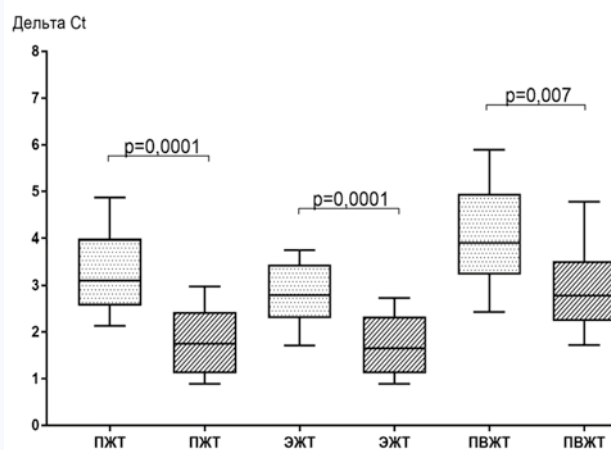


Рис. 2. Экспрессия *ADIPOQ* в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание: здесь и далее: p – уровень статистической значимости, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань,

□ – экспрессия адипоцитокинов у пациентов с умеренным/средним коронарным кальцинозом,

▨ – экспрессия адипоцитокинов у пациентов с массивным коронарным кальцинозом.

Fig. 2. Expression of *ADIPOQ* in various fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

Note: here and further: p – level of statistical significance, PVAT – perivascular adipose tissue, SAT – subcutaneous adipose tissue, EAT – epicardial adipose tissue,

□ – expression of adipocytokines in patients with moderate and medium coronary calcification,

▨ – expression of adipocytokines in patients with massive coronary calcification.

Содержание адипонектина в культуре адипоцитов ЭЖТ было ниже, чем в ПЖТ как у пациентов с умеренным/средним КК, так и с массивным КК (в 1,3 и 1,4 раза соответственно), что говорит о его низкой секреции эпикардиальными адипоцитами по сравнению с подкожными. При этом медиана данного показателя у пациен-

тов первой группы была выше, чем у пациентов второй группы (массивный КК) в 1,3 раза, что свидетельствует о снижении секреции адипонектина адипоцитами эпикардиальной локализации при увеличении степени КК. Секреция адипонектина адипоцитами ПВЖТ при массивном КК также была снижена относительно таковой при умеренном/среднем КК в 1,3 раза. Статистически значимых различий концентрации адипонектина в супернатанте культуры адипоцитов ПЖТ между группами пациентов выявлено не было (рис. 3).

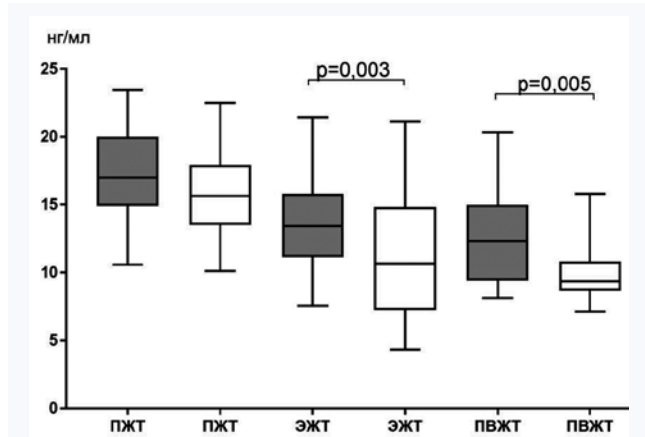


Рис. 3. Секреция адипонектина в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание:

■ – секреция адипоцитокинов у пациентов с умеренным/средним коронарным кальцинозом,

□ – секреция адипоцитокинов у пациентов с массивным коронарным кальцинозом.

Fig. 3. Secretion of adiponectin in various fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

Note:

■ – secretion of adipocytokines in patients with moderate and medium coronary calcification,

□ – secretion of adipocytokines in patients with massive coronary calcification.

При изучении экспрессии гена *LEP* максимальные значения медиан наблюдались у пациентов обеих групп в культуре адипоцитов ЭЖТ относительно ПЖТ и ПВЖТ, при этом у лиц с массивным КК данный показатель превышал таковой у пациентов с умеренным/средним КК в 1,2 раза. При умеренном/среднем КК уровень мРНК гена *LEP* в ЭЖТ превышал показатели ПЖТ в 1,8 раза и ПВЖТ – в 2,5 раза, а в группе с массивным КК – в 1,8 и в 1,2 раза соответственно. Экспрессия гена *LEP* в ПВЖТ при массивном КК была выше, чем при умеренном/среднем КК в 2,3 раза, тогда как в ПЖТ статистически значимо не различалась в зависимости от степени КК (рис. 4).

Медиана концентрации лептина в супернатанте клеточных культур адипоцитов ЭЖТ при умеренном/среднем КК была в 1,2 раза ниже, чем при массивном КК. Секреция лептина в культуре адипоцитов ПЖТ и ПВЖТ у пациентов статистически значимо не различалась в зависимости от степени КК (рис. 5).

Определение экспрессии гена *IL6* показало, что в ЭЖТ наблюдались максимальные уровни мРНК *IL6* по отношению к ПЖТ и ПВЖТ как при умеренном/среднем КК (в 2,4 и 1,3 раза соответственно), так и при массивном КК

(в 2,0 и 1,4 раза соответственно). При этом уровень мРНК *IL6* в адипоцитах ЭЖТ у лиц второй группы превышал таковой пациентов первой группы в 1,5 раза. Экспрессия гена *IL6* в периваскулярных адипоцитах при умеренном/среднем КК была в 1,4 раза ниже, чем при массивном КК. Подкожные адипоциты не отличались между собой по уровню экспрессии гена *IL6* (рис. 6).

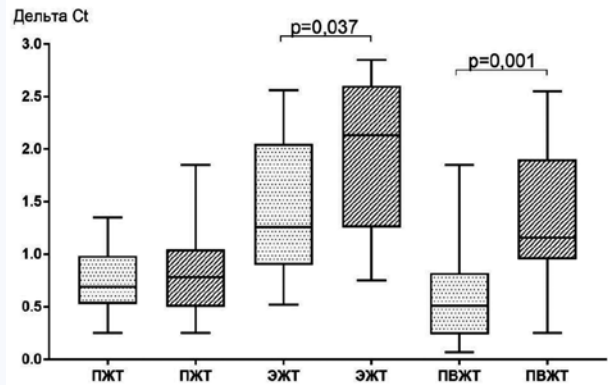


Рис. 4. Экспрессия *LEP* в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Fig. 4. Expression of *LEP* in different fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

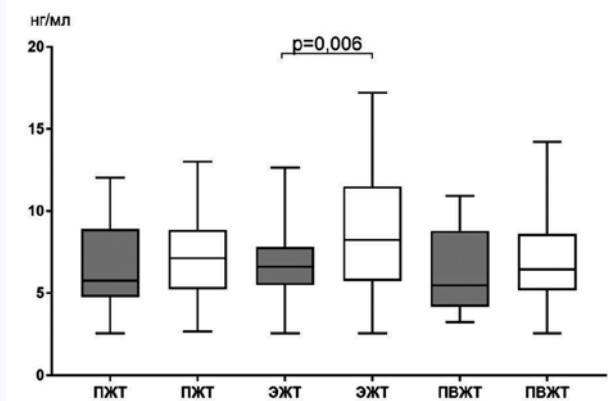


Рис. 5. Секреция лептина в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Fig. 5. Secretion of leptin in various fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

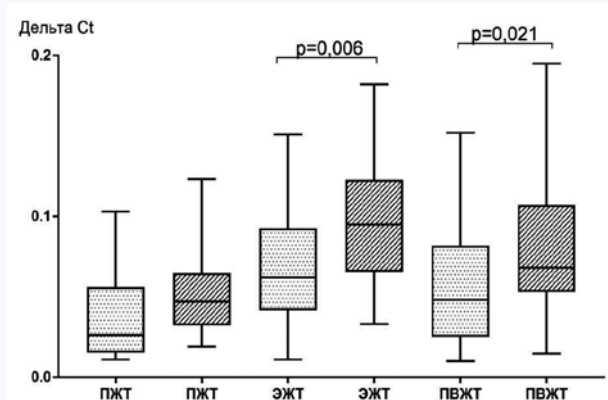


Рис. 6. Экспрессия *IL6* в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Fig. 6. Expression of *IL6* in various fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

Секреция ИЛ-6 адипоцитами ЭЖТ также превышала показатели других изучаемых жировых депо как у пациентов с умеренным/средним КК, так и с массивным КК. Так, у пациентов первой группы концентрация ИЛ-6 в супернатанте ЭЖТ была выше, чем в адипоцитах ПЖТ и ПВЖТ в 2,5 и 2,0 раза соответственно, а у больных с массивным КК – в 2,0 и 1,8 раза соответственно.

При этом значения во второй группе (массивный КК) превышали аналогичные показатели первой группы сравнения (умеренный/средний КК) в 1,1 раза. Секреция данного цитокина адипоцитами подкожной и периваскулярной локализации при массивном КК превышала таковую при умеренном/среднем КК в 1,4 и 1,3 раза соответственно (рис. 7).

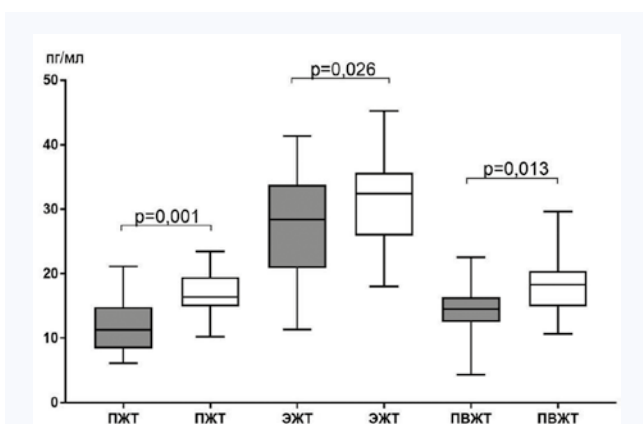


Рис. 7. Секреция интерлейкина-6 в различных жировых депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Fig. 7. Secretion of interleukin-6 in various fat depots depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

По данным логистического регрессионного анализа, снижение уровня мРНК *ADIPOQ* и его секреции в адипоцитах ЭЖТ увеличивало шансы наличия кальциноза КА у пациентов с ИБС в среднем в 2 раза, снижение аналогичных показателей в ПВЖТ – в 1,25 и 1,6 раза соответственно. Увеличение уровня мРНК *LEP* и секреции лептина в ЭЖТ повышало КК в 1,7 и 1,5 раза соответственно, секреции в ПВЖТ – в 1,4 раза. Повышение экспрессии *IL6* и секреции ИЛ-6 в ПВЖТ также увеличивало шансы наличия кальциноза КА в 1,2 и 1,3 раза соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости адипоцитокінов локальных жировых депо в оценке наличия массивного кальциноза коронарных артерий

Table 3. Logistic regression analysis results on prognostic significance of adipocytokines from local fat deposits in assessing the presence of massive coronary artery calcification

Показатели Parameters	Отношение шансов (ОШ) Odds ratio (OR)	95% ДИ 95% CI		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Экспрессия <i>ADIPOQ</i> в ЭЖТ <i>ADIPOQ</i> expression in EAT	0,5	0,18	0,79	< 0,001
Секреция адипонектина в ЭЖТ, мг/мл Secretion of adiponectin in EAT, mg/mL	0,6	0,20	0,85	< 0,001

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Parameters	Отношение шансов (ОШ) Odds ratio (OR)	95% ДИ 95% CI		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Экспрессия <i>ADIPOQ</i> в ПВЖТ <i>ADIPOQ</i> expression in PVAT	0,8	0,31	1,25	< 0,001
Секреция адипонектина в ПВЖТ, мг/мл Secretion of adiponectin in PVAT, mg/mL	0,6	0,19	0,87	< 0,001
Экспрессия <i>LEP</i> в ЭЖТ <i>LEP</i> expression in EAT	1,7	1,23	2,13	< 0,001
Секреция лептина в ЭЖТ, мг/мл Leptin secretion in EAT, mg/mL	1,5	1,17	1,84	< 0,001
Секреция лептина в ПВЖТ, мг/мл Leptin secretion in PVAT, mg/mL	1,4	1,07	1,83	< 0,001
Экспрессия <i>IL6</i> в ПВЖТ <i>IL6</i> expression in PVAT	1,2	1,03	1,75	< 0,001
Секреция ИЛ-6 в ПВЖТ, пг/мл <i>IL-6</i> secretion in PVAT, pg/mL	1,3	1,05	1,77	< 0,001

Обсуждение

В настоящее время ЖТ рассматривается как активный эндокринный орган, являющийся источником большого количества адипоцитокінов с различными биологическими эффектами. Появляется все больше данных о том, что адипоцитокіны могут быть связующим звеном между атеросклерозом и кальцинозом КА, выступая в качестве промоторов или ингибиторов данных патологических процессов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС, имеющих массивную степень кальциноза КА, наблюдались существенные отличия в экспрессии генов адипокинов (адипонектина и лептина) и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в адипоцитах эпикардальной и периваскулярной локализации. Вслед за экспрессией генов менялась и продукция адипоцитокінов; адипоциты эпикарда характеризовались усиленной продукцией ИЛ-6 и низким уровнем продукции адипонектина по сравнению с адипоцитами других жировых депо.

Существует несколько потенциальных механизмов, объясняющих данный феномен. Наиболее очевидная причина кроется в низком уровне оксигенации адипоцитов вследствие нарушения кровоснабжения миокарда (как известно, ЖТ сердца имеет общую циркуляцию с миокардом) у пациентов с ИБС. Гипоксия ЖТ, в свою очередь, индуцирует воспалительную реакцию и микрокальцификацию сосудистой стенки КА. Результаты иммуногистохимических исследований демонстрируют, что гипоксические области в ЖТ значительно обогащены макрофагами, что указывает на связь между низким парциальным давлением кислорода и накоплением иммунных клеток. Это предполагает непосредственную связь между гипоксией и активацией воспалитель-

ной реакции в ЖТ. Кроме того, в ответ на низкое парциальное давление O_2 в адипоцитах экспрессируются транскрипционные факторы (HIFs), запускающие синтез белков, участвующих в широком спектре клеточных функций, включая утилизацию глюкозы, ангиогенез, апоптоз, ремоделирование внеклеточного матрикса, воспаление и микрокальцификацию. В то же время экспрессия белков, обладающих кардиопротективными и антикальцифицирующими эффектами, уменьшается. К таким белкам относят адипонектин. Согласно данным В.-К. Сон и соавт., адипонектин является ингибитором патогенеза кальцификации сосудов как *in vitro*, так и *in vivo* [4]. Адипонектин *in vitro* ингибирует действие фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на фосфат-индуцированный апоптоз ГМК. Через активацию аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) адипонектин увеличивает экспрессию гена остановки роста-6 (Gas6) [4]. В свою очередь, внутриклеточный путь Gas6/Фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа-В усиливает фосфорилирование AMPK и потенцирует защитные эффекты адипонектина против кальцификации сосудов [4]. О положительном влиянии адипонектина на уменьшение кальцификации артерий свидетельствуют данные Х.Н. Луо и соавт. Так, у мышей с дефицитом адипонектина наблюдалась спонтанная артериальная кальцификация, повышенная экспрессия щелочной фосфатазы, остеокальцина и ключевого фактора транскрипции (Runx2), связанного с дифференцировкой ГМК в остеобласты. При восполнении дефицита адипонектина подобных эффектов не наблюдалось, и кальцификация артериальной стенки не развивалась. Эти результаты являются прямым доказательством того, что адипонектин является важным регулятором кальцификации сосудов. Молекулярные механизмы ингибирующего действия адипонектина на остеобластную дифференцировку ГМК реализуются за счет подавления экспрессии Runx2 повышенным фосфорилированием р38 митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) и ингибированием образования минеральных узелков внеклеточного матрикса [5]. Результаты, полученные нами ранее, свидетельствуют о критически низком уровне экспрессии гена адипонектина в изолированных адипоцитах ЭЖТ в сравнении с адипоцитами другой локализации у пациентов с ИБС [3].

В рамках настоящего исследования показано, что снижение уровня мРНК *ADIPOQ* и секреции адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ ассоциировано с массивным КК. При этом максимальная экспрессия *ADIPOQ* отмечалась в культуре адипоцитов ПВЖТ по сравнению с ПЖТ у лиц с умеренным/средним КК: уровень мРНК *ADIPOQ* в ПВЖТ превышал аналогичный показатель ПЖТ в 1,3 раза. Наименьший уровень экспрессии гена *ADIPOQ* наблюдался в ЭЖТ относительно адипоцитов другой локализации как при умеренном/среднем КК, так и при массивном КК (см. табл. 3, рис. 2).

Низкая экспрессия адипонектина в ЭЖТ является индуктором синтеза провоспалительного ИЛ-6, экспрессия и секреция которого, по-видимому, не контролируются факторами, индуцируемыми гипоксией (HIFs), и поэтому ИЛ-6 способен запускать эскалацию атеросклеротических процессов в КА. Кроме того, показано, что высокая концентрация ИЛ-6 сопровождается эктопической кальцификацией [6], которая сопряжена с хроническим воспалением. Уровень ИЛ-6 связан с увеличением шан-

сов наличия тяжелого КК с поправкой на возраст, пол, образ жизни, факторы риска ССЗ [7]. В проведенном нами исследовании экспрессия и секреция ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ были ассоциированы с массивным КК. Предполагается стимулирующее действие на кальцификацию сосудов ИЛ-6 за счет множества эффекторов [8]. *In vitro* ИЛ-6 может противодействовать влиянию антиостеогенных генов, например, матриксного Gla белка (MGP), на остеогенную активность костного морфогенетического белка (BMP), способствуя продукции белка теплового шока 70 (HSP70) в эндотелиальных клетках аорты, тем самым усиливая BMP-индуцированную кальцификацию сосудов [9].

Другим адипокином, потенцирующим эффекты ИЛ-6, является лептин [7, 10, 11]. Следует отметить, что лептин обладает собственной прокальцифицирующей активностью. В исследованиях как *in vitro* [12], так и *in vivo* [13] показано, что лептин, как и ИЛ-6, может активировать маркеры дифференцировки остеобластов, включая щелочную фосфатазу, остеокальцин и остеопонтин в ГМК, и сигнальный путь ERK1/2 митоген-активированных протеинкиназ, способствуя дифференцировке ГМК в остеобластоподобные клетки. Более того, лептин способен индуцировать окислительный стресс за счет увеличения экспрессии НАДФН-оксидазы и рецептора ангиотензина II типа-1 (AT1R) [14–16]. Было также установлено, что лептин оказывает свое биологическое действие на дифференцировку ГМК в остеобласты посредством генерации ФНО- α , ИЛ-6 и хемоаттрактантного белка моноцитов-1 [17–19]. Кроме того, активированный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа-В (PI3K/AKT) вносит существенный вклад в регуляцию экспрессии Runx2, повышая данный фактор транскрипции [20]. Эти факты убедительно указывают на то, что лептин оказывает прямое стимулирующее действие на дифференцировку и гипертрофию ГМК в остеобласты, что может способствовать патогенезу кальцификации сосудов. Полученные нами данные подтверждают наличие ассоциации высокого уровня лептина в ЖТ сердца и сосудов с КК.

Заключение

Среди пациентов с ИБС в условиях недостаточности кровоснабжения миокарда наблюдается ремоделирование ЖТ, что приводит к гипоксии адипоцитов и формированию провоспалительного фенотипа как самих адипоцитов, так и клеток микроокружения. Адипоциты в условиях гипоксии начинают усиленно секретировать хемокины, вызывающие инфильтрацию макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и тучных клеток, инициирующих каскад воспалительных сигналов, таких как ИЛ-6, что усугубляет сосудистую дисфункцию за счет активации эндотелиальных клеток и пролиферации ГМК [21, 22]. ГМК, в свою очередь, дифференцируются в остеобласты и в условиях гипоксии подвержены апоптозу. Кроме того, провоспалительные адипокины, продуцируемые адипоцитами при гипоксии, вызывают кальцификацию сосудов за счет стимуляции окислительного стресса, дифференцировки остеобластов, апоптоза и пролиферации ГМК. Эндотелиальные клетки при стимуляции провоспалительными адипоцитокинами демонстрируют тенденцию к трансформации в остеобласты, что еще более усугубляет степень сосудистого воспаления и кальцификации.

Литература / References

1. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):560–563. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.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 artery disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;163(5):608–611 (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
2. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Бородкина Д.А. и др. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Биомедицинская химия*. 2019;65(3):239–244. DOI: 10.18097/pbmc20196503239.
Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Borodkina D.A. et al. Gene expression and adiponectin content in adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Biomed. Khim.* 2019;65(3):239–244 (In Russ.). DOI: 10.3389/fimmu.2019.02163.
3. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Yu., Borodkina D., Akbasheva O., Antonova L. et al. Adipocytes directly affect coronary artery disease pathogenesis via induction of adipokine and cytokine imbalances. *Front. Immunol.* 2019;10:2163. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02163.
4. Son B.-K., Akishita M., Iijima K., Kozaki K., Maemura K., Eto M. et al. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor- α on vascular smooth muscle cell calcification: Regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *Endocrinology*. 2008;149(4):1646–1653. DOI: 10.1210/en.2007-1021.
5. Luo X.H., Zhao L.L., Yuan L.Q., Wang M., Xie H., Liao E.Y. Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: Adiponectin regulates arterial calcification. *J. Bone Miner. Res.* 2009;24(8):1461–1468. DOI: 10.1359/jbmr.090227.
6. Fukuyo S., Yamaoka K., Sonomoto K., Oshita K., Okada Y., Saito K. et al. IL-6-accelerated calcification by induction of ROR2 in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells is STAT3 dependent. *Rheumatology*. 2014;53(7):1282–1290. DOI: 10.1093/rheumatology/ket496.
7. Larsen B.A., Laughlin G.A., Cummins K., Barrett-Connor E., Wasse C.L. Adipokines and severity and progression of coronary artery calcium: Findings from the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis*. 2017;265:1–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.022.
8. Du B., Ouyang A., Eng J.S., Fleenor B.S. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 2015;308(11):H1382–H1390. DOI: 10.1152/ajpheart.00712.2014.
Yao Y., Watson A.D., Ji S., Bostrom K.I. Heat shock protein 70 enhances vascular bone morphogenetic protein-4 signaling by binding matrix Gla protein. *Circ. Res.* 2009;105(6):575–584. DOI: 10.1161/circresaha.109.202333.
10. Reilly M.P., Iqbal N., Schutta M., Wolfe M.L., Scally M., Localio A.R. et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(8):3872–3878. DOI: 10.1210/jc.2003-031676.
11. Qasim A., Mehta N.N., Tadesse M.G., Wolfe M.L., Rhodes T., Gorman C. et al. Adipokines, insulin resistance and coronary artery calcification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(3): 231–236. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.016.
12. Parhami F., Tintut Y., Ballard A., Fogelman A.M., Demer L.L. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ. Res.* 2001;88(9):954–960. DOI: 10.1161/hh0901.090975.
13. Zeadin M., Butcher M., Werstuck G., Khan M., Yee C.K., Shaughnessy S.G. Effect of leptin on vascular calcification in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(12):2069–2075. DOI: 10.1161/atvbaha.109.195255.
14. Dong F., Zhang X., Ren J. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPH oxidase pathway. *Hypertension*. 2006;47(2):222–229. DOI: 10.1161/01.hyp.0000198555.51645.f1.
15. Schroeter M.R., Stein S., Heida N.-M., Leifheit-Nestler M., Cheng I.-F., Gogiraju R. et al. Leptin promotes the mobilization of vascular progenitor cells and neovascularization by NOX2-mediated activation of MMP9. *Cardiovasc. Res.* 2012;93(1):170–180. DOI: 10.1093/cvr/cvr275.
16. Zeidan A., Purdham D.M., Rajapurhitam V., Javadov S., Chakrabarti S., Karmazyn M. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315(3):1075–1084. DOI: 10.1124/jpet.105.091561.
17. Fantuzzi G., Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J. Leukoc. Biol.* 2000;68(4):437–446.
18. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006;17(1):4–12.
19. Vaughan T., Li L. Molecular mechanism underlying the inflammatory complication of leptin in macrophages. *Mol. Immunol.* 2010;47(15):2515–2518. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.06.006.
20. Byon C.H., Javed A., Dai Q., Kappes J.C., Clemens T.L., Darley-Usmar V.M. et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J. Biol. Chem.* 2008;283(22):15319–15327. DOI: 10.1074/jbc.M800021200.
21. Szasz T., Bomfim G.F., Webb R.C. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vascular Health and Risk Management*. 2013;9:105–116. DOI: 10.2147/vhrm.s33760.
22. Fernandez-Alfonso M.S., Gil-Ortega M., Garcia-Prieto C.F., Aranguiz I., Ruiz-Gayo M., Somoza B. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:402053. DOI: 10.1155/2013/402053.

Информация о вкладе авторов

Груздева О.В. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

Белик Е.В. – изоляция и культивирование адипоцитов, подготовка клеток к выделению РНК, проведение лабораторных исследований (ИФА), статистическая обработка и анализ результатов, написание статьи.

Дылева Ю.А. – изоляция и культивирование адипоцитов, подготовка клеток к выделению РНК, проведение лабораторных исследований (ИФА), статистическая обработка и анализ результатов, написание статьи.

Брель Н.К. – сбор и обработка материалов, проведение МРТ и КТ.

Коков А.Н. – проведение МРТ и КТ.

Синицкий М.Ю. – выделение РНК из адипоцитов, синтез молекулы кДНК, оценка генной экспрессии.

Иванов С.В. – получение биоматериала (биоптатов жировой ткани) во время хирургического вмешательства.

Кашталал В.В. – концепция и дизайн исследования, клиническое сопровождение проекта.

Авраменко О.Е. – концепция и дизайн исследования, клиническое сопровождение проекта.

Барбараш О.Л. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Information on author contributions

Gruzdeva O.V. – concept and design of the study, analysis of obtained data, and writing the manuscript.

Belik E.V. – isolation and culturing of the adipocytes, preparing cells for RNA isolation, conducting laboratory research methods (ELISA), statistical processing and analysis of results, and writing the manuscript.

Dyleva Yu.A. – isolation and culturing of the adipocytes, preparing cells for RNA isolation, conducting laboratory research methods (ELISA), statistical processing and analysis of results, and writing the manuscript.

Brel N.K. – collection and processing of materials, MRI, and CT.

Kokov A.N. – MRI and CT.

Sinitskiy M.Yu. – isolation of RNA from adipocytes, synthesis of cDNA molecule, and assessment of gene expression.

Ivanov S.V. – obtaining biomaterial (adipose tissue biopsy) during surgery.

Kashtalal V.V. – concept and design of the study and clinical support of the project.

Avramenko O.E. – concept and design of the study and clinical support of the project.

Barbarash O.L. – concept and design of the study, critical intellectual content validation, and final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Брель Наталья Кирилловна, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-5643-4022.

E-mail: breink@kemcardio.ru.

Коков Александр Николаевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией лучевых методов диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-7573-0636.

E-mail: kokoan@kemcardio.ru.

Синицкий Максим Юрьевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Иванов Сергей Васильевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-9070-5527.

E-mail: ivansv@kemcardio.ru.

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий отделом клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-3729-616X.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Авраменко Олеся Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: avraoe@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

 **Белик Екатерина Владимировна**, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Information about the authors

Olga V. Gruzdeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7780-829X.

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Ekaterina V. Belik, Junior Research Scientist, Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3996-3325.

E-mail: sionina.ev@mail.ru.

Yulia A. Dyleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6890-3287.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

Natalya K. Brel, Doctor-Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-5643-4022.

E-mail: breink@kemcardio.ru.

Alexander N. Kokov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-7573-0636.

E-mail: kokoan@kemcardio.ru.

Maxim Yu. Sinitskiy, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4824-2418.

E-mail: sinitsky.maxim@gmail.com.

Sergey V. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Reconstructive Surgery of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-9070-5527.

E-mail: ivansv@kemcardio.ru.

Vasily V. Kashtalap, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-3729-616X.


E-mail: v_kash@mail.ru.

Olesya E. Avramenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

E-mail: avraoe@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: olb61@mail.ru.

 **Ekaterina V. Belik**, e-mail: sionina.ev@mail.ru.

Received June 02, 2021

Поступила 02.06.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86>

УДК 616.379-008.64-06:612.1/.2.014.422.087

Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Р.С. Кошарная,
М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Аннотация

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) инициирует нарушения в кислород-транспортной системе пациента. Максимальное потребление кислорода (VO_2 макс.) во время эргоспирометрии зависит от функциональных возможностей организма и композиционного состава тела и может рассматриваться как предиктор патологических изменений в сердечно-сосудистой системе (ССС).

Цель исследования: изучить взаимосвязь композиционного состава тела и функциональных показателей кардиореспираторной системы у молодых пациентов с СД 1.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с СД 1 (средний возраст – $25,5 \pm 8,1$ лет) и 10 пациентов контрольной группы (средний возраст – 27 ± 9 лет), которым была проведена эргоспирометрия по протоколу В. Вгусе и биоимпедансометрия на аппарате Inbody 770. В результате исследования выявлено, что анаэробный порог (АП) достигался быстрее ($p = 0,032$) у пациентов с СД 1, VO_2 макс. и выделение углекислого газа были достоверно более низкими по сравнению с лицами без диабета ($p = 0,021$; $p = 0,034$), при этом толерантность к физической нагрузке достоверно не отличалась от контрольной группы. Установлено, что у пациентов с более развитой мышечной массой (вес мышечной ткани в кг по данным биоимпедансометрии) отмечались более высокие показатели VO_2 макс. (л) как в группе контроля ($p = 0,017$), так и в группе пациентов с СД 1 ($p = 0,028$).

Выводы. У молодых пациентов с СД 1, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кардиореспираторная система существенно менее эффективная, чем у лиц без диабета. Быстрое достижение АП при сохраненной работоспособности является неблагоприятным прогностическим признаком. Индекс массы тела (ИМТ) и мышечная масса тела не оказывают достоверного влияния на показатели работоспособности у молодых пациентов с СД 1. Показатели эргоспирометрии могут быть использованы как скрининг для выделения группы молодых пациентов с СД 1 с высоким риском развития неблагоприятных ССЗ, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Ключевые слова:	сахарный диабет 1-го типа, эргоспирометрия, кислород-транспортная система, кардиореспираторная система, импедансометрия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	данное исследование выполнено в рамках государственного задания «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях».
Для цитирования:	Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Кошарная Р.С., Шестакова М.В. Взаимосвязь функциональных показателей кардиореспираторной системы и биоимпедансного анализа у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):78–86. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86 .

Relationships between parameters of cardiorespiratory function and bioimpedance analysis in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya,
Raisa S. Kosharnaya, Marina V. Shestakova

National Medical Research Center for Endocrinology,
11, D. Ulyanova str., Moscow, 117036, Russian Federation

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) triggers disruption of oxygen transport system in patients. The maximum oxygen consumption (VO_2 max) during spiroergometry depends on the functional capabilities and composition of the body. Moreover, VO_2 max may be considered a predictor of pathological changes in cardiovascular system.

Aim. The purpose of the study was to investigate the compositional body characteristics and functional cardiorespiratory parameters in T1DM patients.

Material and Methods. The study comprised 30 patients with T1DM (average age of 25.5 ± 8.1 years) and 10 patients of control group (average age of 27 ± 9 years). Patients received spiroergometry examination according to B. Bruce protocol and bioimpedansometry using the Inbody 770 apparatus. The study showed that T1DM patients reached anaerobic threshold faster ($p = 0.032$) and had significantly lower VO_2 max and carbon dioxide emission compared to patients without diabetes ($p = 0.021$; $p = 0.034$) whereas exercise tolerance did not significantly differ compared with the corresponding value in control group. Patients with higher muscle mass i.e. muscle tissue weight (kg) according to bioimpedance measurements had higher values of VO_2 max (L) in control group ($p = 0.017$) and in group of T1DM patients ($p = 0.028$).

Conclusions: Young T1DM patients without cardiovascular diseases had significantly less effective cardiorespiratory system compared with that in people without diabetes even in those with high exercise tolerance. Rapid achievement of anaerobic threshold with preserved performance efficiency was a sign of unfavorable prognosis. Body mass index and lean body mass did not significantly affect the performance parameters in young T1DM patients. Screening of spiroergometry parameters may be used for identification of young T1DM patients at high risk of unfavorable cardiovascular diseases including chronic heart failure.

Keywords:	type 1 diabetes mellitus, spiroergometry, oxygen transport system, cardio-respiratory system, impedance measurement.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	This study was carried out within the framework of the state task "Clinical and pathogenetic mechanisms and factors determining the development of cardiomyopathies in diabetes mellitus and other endocrinopathies."
For citation:	Vengrzhinovskaya O.I., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Kosharnaya R.S., Shestakova M.V. Relationships between parameters of cardiorespiratory function and bioimpedance analysis in young patients with type 1 diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):78–86. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-78-86 .

Введение

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой и одним из приоритетных направлений здравоохранения всего мира. В соответствии с данными Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на 2019 г. количество пациентов с СД по всему миру составляло около 463 млн, из них 352 млн пациентов находились в трудоспособном возрасте – от 20 до 64 лет, в том числе с СД 1 – 6% (27,7 млн пациентов). Осложнения, возникающие при СД, вызывают раннюю инвалидизацию населения и увеличивают риск преждевременной смерти. Российская Федера-

ция входит в топ 10 стран по заболеваемости СД среди взрослого населения (от 20 до 64 лет) [1]. Высокая распространенность СД и его осложнений обуславливает огромные экономические затраты и социальный ущерб. Кроме того, у пациентов с диабетом значительно более высокий риск возникновения коронарных событий, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) неиншемического генеза [2].

СД 1 – это аутоиммунное хроническое заболевание, сопровождающееся деструкцией β -клеток островков Лангерганса. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 1 достигает 39%, это более чем 1/3 от всех причин смертности в данной популяции [3].

У молодых пациентов с СД 1 чаще развиваются бессимптомные заболевания миокарда и артерий, не ассоциированные с атеросклерозом. Ранняя диагностика структурных нарушений сердца при СД 1 крайне важна. По данным когортного исследования, включающего 163 тыс. человек (из них 27 тыс. с СД 1), ожидаемая продолжительность жизни была ниже у пациентов с СД 1. В случае манифестации заболевания до 10-летнего возраста ожидаемая продолжительность жизни была меньше на 16 лет, а в случае манифестации после 20 лет – меньше на 10 лет [4]. Принимая во внимание существенное количество «потерянных лет потенциальной жизни», необходима более активная стратегия первичной профилактики в отношении этих пациентов.

Эргоспирометрия – метод измерения воздушного потока, углекислого газа и парциального напряжения кислорода в выдыхаемом воздухе посредством газоанализатора, а также регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и определения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в процессе выполнения пациентом дозированной физической нагрузки на тредмиле или велоэргометре. При эргоспирометрии анализируются следующие показатели: минутная вентиляция легких (VE л/мин) объем воздуха, который пациент выдыхает ежеминутно при нагрузке, потребление кислорода на пике нагрузки (VO_2 макс.), объем потребления кислорода в минуту (VO_2 мл/мин), объем выделения углекислого газа в минуту (VCO_2 , л/мин). Соотношение последних двух показателей является «дыхательным коэффициентом» ($RQ = VCO_2/VO_2$), который определяет анаэробный порог (АП) – переход аэробного окисления на анаэробное, с которого начинается развитие метаболического ацидоза, вызванного увеличением концентрации лактата в крови во время физической нагрузки [5]. Показатель эффективности кислород-транспортной системы – метаболический эквивалент (MET, мл/мин/кг) – выражение метаболических потребностей, который показывает, во сколько раз физическая нагрузка увеличивает базальный уровень потребления кислорода. Один MET эквивалентен потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг в минуту. Функциональная активность кислород-транспортной системы классифицируется как отличная при ≥ 10 MET, хорошая – 7–10 MET, умеренная – 4–7 MET, низкая – < 4 MET [6]. Эргоспирометрия может верифицировать кислородный долг организма в то время, когда ССЗ еще нет.

Показатели газообмена могут быть полезными в оценке продолжительности и качества жизни пациентов с СД 1. У большинства из них нарушается функция автономной нервной системы, что может быть причиной нарушений в кислород-транспортной системе. Кардиальная автономная нейропатия (КАН), оцениваемая по снижению вариабельности сердечного ритма, встречается у 20% пациентов с СД [7]. Она характеризуется повреждением вегетативных нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды. Нарушение вегетативной нервной системы приводит к нарушениям в контроле ЧСС и изменениям геометрии сердечной мышцы, ведущим к снижению толерантности к физическим нагрузкам, снижению периферического кровотока к скелетным мышцам, снижению сердечного выброса, что прогнозирует повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [8].

Другие механизмы, индуцирующие нарушения в кислород-транспортной системе при СД 1, менее изучены.

Уменьшение VO_2 макс. вызывает снижение перфузии и экстракции кислорода в активно работающих мышцах (из-за уменьшения чувствительности к вазодилатирующему действию инсулина и снижения диссоциации оксигемоглобина в работающей мышце), митохондриальную дисфункцию (увеличение продукции активных форм O_2 и окислительного стресса). В условиях тканевой гипоксии VCO_2 является своеобразным респираторным триггером, приводя к патологическому увеличению минутной вентиляции легких (VE) и быстрому достижению АП [9]. Раннее достижение АП является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10], а также повышенным риском послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах на сердце. Состояние углеводного обмена при СД 1, в свою очередь, может влиять на показатели кислород-транспортной системы: в одном из исследований при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена наблюдалось более выраженное снижение показателей газообмена в сравнении с пациентами с удовлетворительным уровнем гликемии [11].

Композиционный состав тела, возможно, влияющий на показатели работоспособности, оценивается с помощью биоимпедансометрии. Это контактный метод измерения электрической проводимости тканей для проведения определения биологических параметров организма. На этой основе рассчитываются: индекс массы тела (ИМТ), индивидуальное значение идеального веса, уровень основного метаболизма, количество жировой ткани, общее количество жидкости в организме; определяются: ИМТ, индивидуальный показатель идеального веса, уровень основного метаболизма, количество жидкости в организме, ее распределение, количество жировой и мышечной ткани в отношении к общему весу и их распределение по сегментам тела [12]. В настоящее время биоимпедансометрия используется в эндокринологии, кардиологии, реабилитации, фармакологии и многих других специальностях. Этот метод помогает оценить эффективность терапии (например, при отечном синдроме, ожирении или у пациентов на диализе), определить дальнейшую тактику лечения (мониторинг и планирование инфузионной терапии) и при прогнозировании распределения фармакологических препаратов в организме.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2020 по 2021 гг. Было набрано 2 группы пациентов, из них пациенты с СД 1 составили 30 человек. Критерии включения: возраст более 18 и менее 40 лет на момент включения в исследование, наличие СД 1, стаж диабета от 1 года и более, ИМТ от 18,5 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² или уровень креатинина выше 150 ммоль/л, наличие синдрома диабетической стопы, диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий, артериальная гипертензия 2-, 3-, 4-й степени, нарушения ритма сердца, ХСН любого функционального класса, ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки, ожирение II или III степени, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Контрольную группу составили 10 человек без нарушения углеводного обмена

в возрасте от 18 до 40 лет, ИМТ – от 18,5 до 29,9 кг/м², критерии исключения совпадали с группой исследования.

Анализ полученных данных производился с помощью пакетов программ IBM SPSS STATISTICS, версия 23, Microsoft Excel 2016. Количественные данные представлены в виде медианы (*Me*), интерквартильного промежутка [*Q*₁; *Q*₃]. Возраст пациентов описан средними значениями и стандартными отклонениями (*n* – объем подгруппы, *r* – коэффициент корреляции Спирмена, *p* – достигнутый уровень статистической значимости). Выявление статистически значимых различий частот в подгруппах оценивалось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Проверка статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей проводилась по критерию Манна – Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

План обследования групп пациентов с диабетом и контрольной группы наблюдения включал консультацию кардиолога, клинический и биохимический анализы крови, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ), биоимпе-

дансометрию (Inbody 770) и проведение эргоспирометрии (Shiller CS-200 Ganshorn LF8).

Цель исследования: оценить взаимосвязь композиционного состава тела и функциональных показателей кардиореспираторной системы у молодых пациентов с СД 1.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 30 пациентов с СД 1 (средний возраст 25,5 ± 8,1 лет) и 10 лиц без диабета – контрольная группа (средний возраст – 27 ± 9 лет). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, ЧСС, показателям общего клинического и биохимического анализов крови, показателям биоимпедансометрии, ЭхоКГ, эргоспирометрии и данным суточного мониторирования ЭКГ. Пациенты с диабетом не различались между собой по уровню физической активности, стажу заболевания, типу сахароснижающей терапии, выраженности микро- и макрососудистых осложнений СД, т. е. факторов, способных повлиять на показатели газообмена.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Показатели эргоспирометрии и гемодинамики в контрольной группе и у пациентов с СД 1 представлены в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов, *Me* [*Q*₁; *Q*₃]

Table 1. Characteristics of study patient groups, *Me* [*Q*₁; *Q*₃]

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 (<i>n</i> = 30) Group of T1DM patients (<i>n</i> = 30)	Контрольная группа (<i>n</i> = 10) Control group (<i>n</i> = 10)	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	25,5 [23,4; 32,2]	27 [24,1; 34,3]	0,071
Мужчины/женщины Men/women	11/19	4/6	0,67
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	22,7 [18,6; 29,1]	21,1 [18,8; 24,4]	0,014
HbA1c, %	7,7 [5,9; 14,6]	–	–
Средняя ЧСС, уд./мин Average HR, bpm	83,4 [60; 105]	77 [61; 89]	0,04
% жировой ткани % adipose tissue	23,6 [11,5; 44,1]	21 [13,9; 30,4]	0,044
Мышечная масса, кг Muscle mass, kg	24,7 [21,1; 31,5]	25,65 [18; 38,2]	0,039
Мышечная масса, % Muscle mass, %	39,35 [24,3; 49]	42,85 [33,2; 51]	0,097
Содержание воды в организме, л Body water content, L	37,7 [27,9; 52,7]	35,6 [23,9; 50,5]	0,012
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	130,5 [114; 171]	134 [115; 150]	0,027
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л Leukocytes, 10 ⁹ cell/L	7,1 [3,9; 12,2]	6,4 [3,4; 11,4]	0,048
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	6 [2; 19]	5,7 [2; 18]	0,001
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,9 [3,87; 8,1]	4,6 [4,1; 6,03]	0,069
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,89 [1,4; 5,62]	2,64 [1,7; 3,8]	0,023
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,58 [1,12; 2,47]	1,72 [1,2; 2,19]	0,01
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	15,5 [10; 55]	14,5 [11; 23]	0,38
АСТ, Ед/л AST, U/L	17 [11; 37]	16,5 [9; 25]	0,031
Креатинин Creatinine	75,2 [57,6; 90]	67,7 [53,7; 92,2]	0,026
ТТГ, мМЕ/л TSH, mIU/L	1,43 [0,75; 4,5]	1,3 [0,56; 2,01]	0,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 ($n = 30$) Group of T1DM patients ($n = 30$)	Контрольная группа ($n = 10$) Control group ($n = 10$)	p
ИММ ЛЖ, г/м ² LVMMI, g/m ²	73 [40; 96]	64,5 [51; 82]	0,48
ФВ, % EF, %	60,5 [54; 74]	59,5 [56; 67]	0,025
МЖП, см IVS, cm	0,8 [0,6; 1]	0,8 [0,7; 0,9]	0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² Left atrial volume index, mL/m ²	25 [16,5; 34]	26,7 [17,2; 28,8]	0,032
Индекс объема правого предсердия, мл/м ² Right atrial volume index, mL/m ²	18,8 [12,5; 25]	17,5 [13,3; 28]	0,027
УО, мл SV, mL	43,5 [28; 63]	42 [32; 61]	0,018
ЧСС макс., уд./мин HR max, bpm	147,5 [124; 189]	152 [115; 178]	0,046
Средняя ЧСС днем, уд./мин Average HR during the day, bpm	72 [58; 92]	77 [61; 89]	0,033
Средняя ЧСС ночью, уд./мин Average HR at night, bpm	45 [38; 72]	43,5 [36; 60]	0,012

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТТГ – тиреотропный гормон, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, УО – ударный объем.

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate, LDL – low density lipoprotein, HDL – high density lipoprotein, TSH – thyroid stimulating hormone, LV MMI – left ventricular myocardial mass index, EF – ejection fraction, IVS – interventricular septum, SV – stroke volume.

Таблица 2. Сравнение показателей газообмена и гемодинамики в группе пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе, $Me [Q_1; Q_3]$

Table 2. Comparison of indicators of gas exchange and hemodynamics in the group of patients with type 1 diabetes and the control group, $Me [Q_1; Q_3]$

Параметры Parameters	Группа пациентов с СД 1 ($n = 30$) Group of patients with T1DM ($n = 30$)	Контрольная группа ($n = 10$) Control group ($n = 10$)	p
Время возникновения АП, мин Anaerobic threshold, min	2,8 [2,5; 6,1]	4,8 [4,5; 7,3]	0,032
МЕТ, усл. ед.	7,9 [4,4; 14,1]	10,1 [8,8; 13,9]	< 0,001
ЧСС макс. Max HR	165 [147; 191]	156,6 [138; 186]	0,078
САД макс. Max SBP	158 [134; 188]	145,1 [130; 173]	0,989
VO ₂ макс., л VO ₂ max, L	1,9 [1,1; 3,4]	2,1 [1,45; 3,5]	0,021
VCO ₂ макс., л VCO ₂ max, L	45,1 [34,7; 56,1]	41,1 [31,3; 57]	0,034
VE, л/мин VE, L/min	51,3 [41,5; 67,3]	69,8 [50; 86,6]	0,211
RQ	39,7 [16; 70]	41,5 [23; 61]	0,639

Примечание: АП – анаэробный порог, МЕТ – метаболический эквивалент, ЧСС – частота сердечных сокращений, VO₂ макс. – потребление кислорода на пике нагрузки, VCO₂ макс. – выделение углекислого газа на пике нагрузки, VE – минутная вентиляция легких, RQ – дыхательный коэффициент.

Note: AT – anaerobic threshold, MET – metabolic equivalent, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, VO₂ max – oxygen consumption at peak load, VCO₂ max – emission of carbon dioxide at peak load, VE – minute ventilation of the lungs, RQ – respiratory coefficient.

Наиболее важными изменениями в отношении качества жизни и физической работоспособности являются снижение мышечной силы и аэробной выносливости, которая измеряется уровнем VO₂ макс. Люди с высоким уровнем VO₂ макс. имеют меньше шансов умереть от всех причин, включая ССЗ.

В данном исследовании у пациентов с СД 1, в сравнении с лицами без нарушения углеводного обмена, показатели кислород-транспортной системы, а именно VO₂ макс., VCO₂ макс. и МЕТ, были существенно ниже ($p = 0,021$; $p = 0,034$ и $p < 0,001$). Достоверного снижения дыхательного коэффициента выявлено не было в обеих группах, возможно, ввиду малой выборки. Время дости-

жения АП в группе лиц с СД 1 было достоверно ниже, чем у здоровых ($p = 0,032$), рисунок 1. При этом толерантность к физической нагрузке в обеих группах оставалась высокой и достоверно не различалась ($p = 0,82$).

По результатам недавно проведенного исследования, где также изучался газообмен у пациентов с СД 1 [9], была предложена теория, что снижение параметров кислород-транспортной системы крови у лиц с диабетом связано с нарушениями окислительного метаболизма в митохондриях (дефекты биогенеза при СД могут уменьшить способность мышц окислять субстраты, тем самым снизив окислительное фосфорилирование и, соответственно, потребление кислорода).

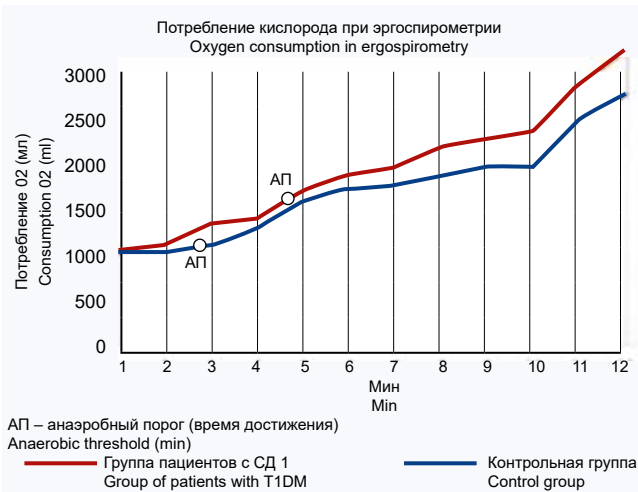


Рис. 1. Потребление кислорода при нагрузке разными группами пациентов

Fig. 1. Oxygen consumption during exercise in different groups of patients

Также существует теория, что потеря мышечной функции и массы при СД 1 может рассматриваться как ускоренная форма саркопении. Предполагается, что дисфункция митохондрий является общим звеном, регулирующим мышечную деградацию как при старении, так и при СД 1. При этом потеря митохондриальной функции при СД 1 аналогична той, которая происходит при старении [13]. Сходства митохондриальной дисфункции между СД 1 и саркопенией включают повышенную продукцию активных форм кислорода митохондриями/повышенный окислительный стресс, снижение митохондриального дыхания и окислительной способности, а также увеличение митохондриальной проницаемости. Эти факторы индуцируют передачу сигналов для гибели клеток, в том числе мышечных. Именно потеря мышечной массы при СД 1 в результате снижения регенераторных способностей, ускорения распада мышц, повышения деградации белка, увеличения количества гликолитических волокон может влиять на показатели кислород-транспортной системы [14].

Одной из причин потери мышечной массы может быть преждевременное клеточное старение при СД. Клеточное старение – явление, связанное с потерей клеткой способности делиться. Такие клетки называются сенесцентными, а репликативное старение – сенесценцией. Существует множество причин сенесценции: повреждение ДНК, окислительный стресс, снижение экспрессии теломеразы, дисфункция митохондрий, прием цитотоксических препаратов. Но несмотря на отсутствие репликативной способности у сенесцентных клеток, они могут секретировать определенные факторы, влияющие на окружающие их нормально функционирующие клетки, эти факторы получили название SASP (senescence-associated secretory phenotype) [15]. SASP активируют клетки иммунной системы, вызывают хроническое воспаление, запускают другие катаболические процессы. Компонентами SASP являются факторы роста (эпидермальный фактор роста, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3), цитокины (интерлейкин-6, интерлейкин-1 β), хемокины (интерлейкин-8, моноцитарный хемотаттрактантный протеин-2), матриксные металлопротеазы, а также составляющие внеклеточного матрикса – фибронектин,

коллаген и ламинин. Сенесцентные клетки секретируют различные компоненты SASP в межклеточную ткань, вызывают пассивную сенесценцию (bystander senescence) – это активация сенесценции нормальных клеток из-за влияния на них факторов SASP. По данным литературы, СД 1 вызывает укорочение теломер у данных пациентов, что способствует сенесценции [16]. Возможно, именно преждевременная сенесценция является недостающим звеном, которое связывает СД 1 и раннее развитие ССЗ, так как именно SASP являются триггерами хронического воспаления, окислительного стресса, снижения уровня NO, вызывающих эндотелиальную дисфункцию [17].

По данным ранее проведенных исследований, у пациентов с СД 1 имеются структурные и метаболические нарушения в мышцах как на тканевом, так и на клеточном уровнях, выявленные во всех возрастных группах. Кроме того, гликемия и продолжительность диабета не являются основными определяющими факторами данных изменений. По данным нашего исследования, в группе пациентов с СД 1 выявлена достоверная взаимосвязь между параметрами: VO_2 макс. и HbA1c ($r = 0,914$; $p = 0,049$), METS и HbA1c ($r = -0,526$; $p = 0,021$), METS и мышечной массой тела (%) ($r = -0,149$; $p = 0,007$), VO_2 макс. и мышечной массой тела (%) ($r = 0,878$; $p = 0,026$), METS к содержанию жира в теле (%) ($r = 0,347$; $p = 0,049$).

Снижение мышечной силы и массы при СД 1 происходит быстрее, чем у лиц с нормальным углеводным обменом и может рассматриваться как ускоренная форма старения, что также может влиять на VO_2 макс. [15].

В контрольной группе выявлена достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) между параметрами: VO_2 макс. и ИМТ ($r = 0,692$; $p = 0,027$), METS и ИМТ ($r = -0,638$; $p = 0,021$), METS и содержанием жира в теле (%) ($p = -0,008$), мышечной массой (%) и RQ ($r = 0,320$; $p = 0,007$).

Физическая работоспособность напрямую связана с возможностью ССС обеспечивать ткани кислородом и способностью дыхательной системы выводить углекислый газ.

К параметрам, влияющим на увеличение потребления кислорода при физической нагрузке, относятся: сердечный выброс (СВ), дыхательный объем (ДО) и минутная вентиляция легких (VE). При увеличении потребления O_2 работающими мышцами VE может возрастать в несколько раз. При этом кровь перераспределяется к скелетным мышцам, что улучшает их функциональную способность, а также усиливает приток крови к легким. Слабое нарастание VE и VO_2 макс. во время физической нагрузки может быть маркером доклинического проявления ХСН, что важно для молодых пациентов с СД 1.

В исследовании, проведенном в 2019 г., сравнивались показатели газообмена у пациентов с СД и пациентов с ХСН. Было выявлено, что при наличии СД кислородный долг выше, чем при ХСН, при этом и уровень достигнутой максимальной ЧСС оставался выше, чем у пациентов с ХСН. Дыхательный коэффициент также был выше у пациентов с СД (табл. 3, 4) [18], что может свидетельствовать в пользу того, что у пациентов с СД более выражены изменения в кислород-транспортной системе крови, и они могут быть пусковым механизмом для развития ХСН в этой популяции задолго до первых клинических проявлений. Из-за небольшого количества пациентов данные выборки были несопоставимы, поэтому необходимо проведение клинических исследований с большим количеством пациентов с СД 1.

Таблица 3. Сравнение параметров газообмена при сахарном диабете
Table 3. Comparison of gas exchange parameters in patients with diabetes mellitus

Параметры Parameters	Сахарный диабет Diabetes mellitus
VO ₂ макс. VO ₂ max	Снижена Declined
ЧСС макс. Max HR	Норма Normal
VO ₂ при АП VO ₂ at AT	Снижена Declined
RER (VCO ₂ /VO ₂)	Повышена Increased
VE/VO ₂ макс. VE/VO ₂ max	Повышена Increased

Таблица 4. Сравнение параметров газообмена при хронической сердечной недостаточности
Table 4. Comparison of gas exchange parameters in CHF

Параметры Parameters	Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure
VO ₂ макс. VO ₂ max	Снижена Declined
ЧСС макс. HR max	Снижена Declined
VO ₂ при АП VO ₂ at AT	Снижена Declined
RER (VCO ₂ /VO ₂)	Норма Normal
VE/VO ₂ макс. VE/VO ₂ max	Норма или повышена Normal or increased

Примечание: VO₂ макс. – потребление кислорода на пике нагрузки, VO₂ при АП – кол-во потребления O₂ при наступлении анаэробного порога, VE/VO₂ макс. – вентиляторный эквивалент по кислороду, RER – соотношение газообмена кислорода к углекислому газу.

Note: VO₂ max – oxygen consumption at peak load, VO₂ at AT – O₂ consumption value at anaerobic threshold onset, VE/VO₂ max – ventilatory oxygen equivalents, RER – respiratory exchange ratio (ratio of oxygen to carbon dioxide gas exchange).

В исследовании SHIP в 2017 г. при сравнении результатов кардиопульмонального тестирования взрослых пациентов (возраст – 50 [41; 62] лет) с СД 1 ($n = 73$) и здоровых пациентов ($n = 292$) выявлено достоверное снижение VO₂ макс. ($p = 0,003$), жизненной емкости легких ($p = 0,02$) и объема форсированного выдоха ($p = 0,024$). Исследователи предположили, что снижение данных показателей может быть связано с одним из осложнений СД – легоч-

ной микроангиопатией и неферментативным гликозилированием коллагена.

Другое пилотное исследование с пациентами с СД 1 продемонстрировало значительное снижение VO₂ макс. у пациентов с СД 1 ($2\ 200 \pm 132$ мл/мин) в сравнении с VO₂ макс. здоровой группы ($2\ 659 \pm 120$ мл/мин; $p = 0,035$), дыхательный коэффициент RER был достоверно выше у здоровых на пике нагрузки и в первую минуту восстановления ($p = 0,022$; $p = 0,024$) [19].

В последнем исследовании 2020 г., в которое вошли 303 пациента с СД 1 и 308 здоровых лиц, было показано, что при СД 1 (средний возраст пациентов – 32 [26; 41] года) снижены показатели пикового потребления кислорода и ЧСС на высоте нагрузки в сравнении с лицами без диабета. Более того, выявлена обратная корреляция между более высоким уровнем VO₂ и низким уровнем С-пептида, клиническая значимость этого результата пока не ясна. Авторами также установлена достоверная связь между ИМТ и VO₂ макс. у пациентов с СД 1, уровнем HbA1c и VO₂ макс., стажем СД 1 и ЧСС макс. [20]. Более высокое потребление кислорода, индуцированное нагрузочным тестом, было связано с более низкой общей суточной дозой инсулина.

Клиническая значимость эргоспирометрии не ограничивается участием в диагностике ССЗ. Субмаксимальные пороговые значения, полученные в результате эргоспирометрии, служат инструментом для точного определения интенсивности нагрузок как у здоровых людей, так и у людей с СД 1. В Рекомендациях Американской Диабетологической Ассоциации (American Diabetes Association – ADA, 2020) серьезное значение придают объему физической активности как важному компоненту в комплексном лечении СД 1.

Выводы

У молодых пациентов с СД 1 кардиореспираторная система существенно менее эффективная, чем у лиц без диабета даже при высокой толерантности к физической нагрузке.

Быстрое достижение АП при сохраненной работоспособности является неблагоприятным прогностическим признаком.

Выявлена достоверная корреляция между мышечной массой тела (в %) и показателями работоспособности у молодых пациентов с СД 1.

Показатели эргоспирометрии могут быть использованы как скрининг для выделения группы молодых пациентов с СД 1 с высоким риском развития неблагоприятных ССЗ, в том числе ХСН.

Литература

- IDF DIABETES ATLAS; 9th edit., 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/> (available 29.04.2021).
- Laukkanen J.A., Kurl S., Lakka T.A., Tuomainen T.P., Rauramaa R., Salonen R. et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(1):72–79. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01311-0.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
- Rawshani A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.-M. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
- Balady G.J., Arena R., Sietsema K., Myers J., Coke L., Fletcher G.F. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191–225. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
- Вачев А.Н., Германов А.В., Землянова М.Е., Круглов В.Н., Кузьмин В.П., Ляс М.Н. и др. Национальные клинические рекомендации «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(6):28.
- Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115:387–397. DOI: 10.1161/circulationaha.106.634949.
- Röhling M., Strom A., Bönhof G., Puttgen S., Bödis K., Mussig K. et al. Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and car-

- diac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):246–252. DOI: 10.2337/dc16-1898.
9. Barstow T.J., Mole P.A. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 1991;71(6):2099–2106. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.6.2099.
 10. Piergiuseppe A., Gaia C., Maurizio B. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007;20(2):130–134. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.03.001.
 11. Moser O., Eckstein M.L., McCarthy O., Deere R., Bain S.C., Haahr H.L. et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017;9:93. DOI: 10.1186/s13098-017-0294-1.
 12. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2017;12(4):365–384. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
 13. Alway S.E., Mohamed J.S., Myers M.J. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2017;45(2):58–69. DOI: 10.1249/JES.000000000000101.
 14. Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr. Diabetes*. 2011;12(4–1):345–364. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
 15. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010;5:99–118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
 16. Passos J.F., Saretzki G., Ahmed S., Nelson G., Richter T., Peters H. et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biology*. 2007;5(5):e110. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050110.
 17. Ma D., Zhu W., Hu S., Yu X., Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in type 1 and type 2 diabetic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(11):1032–1037. DOI: 10.3275/9036.
 18. Gevaert A.B., Shakeri H., Leloup A.J., Van Hove C.E., De Meyer G.R.Y., Vrints C.J. et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(6):e003806. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
 19. Turinese I., Marinelli P., Bonini M., Rossetti M., Statuto G., Filardi T. et al. Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40(9):999–1005. DOI: 10.1007/s40618-017-0670-6.
 20. Eckstein M.L., Farinha J.B., McCarthy O., West D.J., Yardley J.E., Bally L. et al. Differences in physiological responses to cardiopulmonary exercise testing in adults with and without type 1 diabetes: A pooled analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(1):240–247. DOI: 10.2337/dc20-1496.

References

1. IDF DIABETES ATLAS; 9th edit., 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/> (available 29.04.2021).
2. Laukkanen J.A., Kurl S., Lakka T.A., Tuomainen T.P., Rauramaa R., Salonen R. et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(1):72–79. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01311-0.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: Clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM8664.
4. Rawshani A., Sattar N., Franzén S., Rawshani A., Hattersley A.T., Svensson A.-M. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
5. Balady G.J., Arena R., Sietsema K., Myers J., Coke L., Fletcher G.F. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191–225. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.
6. Vachev A.N., Germanov A.V., Zemlyanova M.E., Kruglov V.N., Kuzmin V.P., Lyas M.N. et al. National clinical guidelines "Prediction and prevention of cardiac complications of noncardiac surgical interventions". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):28 (In Russ.).
7. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387–397. DOI: 10.1161/circulationaha.106.634949.
8. Röhling M., Strom A., Bönhof G., Puttgen S., Bödis K., Mussig K. et al. Differential patterns of impaired cardiorespiratory fitness and cardiac autonomic dysfunction in recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):246–252. DOI: 10.2337/dc16-1898.
9. Barstow T.J., Mole P.A. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 1991;71(6):2099–2106. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.6.2099.
10. Piergiuseppe A., Gaia C., Maurizio B. Cardiopulmonary interaction in heart failure. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007;20(2):130–134. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.03.001.
11. Moser O., Eckstein M.L., McCarthy O., Deere R., Bain S.C., Haahr H.L. et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017;9:93. DOI: 10.1186/s13098-017-0294-1.
12. Gaivoronsky I.V., Nychiporuk G.I., Gaivoronsky I.N., Nychiporuk N.G. Bioimpedansometry as a method of the component bodystructure assessment (review). *Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(4):365–384 (In Russ.). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.406.
13. Alway S.E., Mohamed J.S., Myers M.J. Mitochondria initiate and regulate sarcopenia. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2017;45(2):58–69. DOI: 10.1249/JES.000000000000101.
14. Krause M.P., Riddell M.C., Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr. Diabetes*. 2011;12(4–1):345–364. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x.
15. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol.* 2010;5:99–118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
16. Passos J.F., Saretzki G., Ahmed S., Nelson G., Richter T., Peters H. et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS Biology*. 2007;5(5):e110. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050110.
17. Ma D., Zhu W., Hu S., Yu X., Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in type 1 and type 2 diabetic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(11):1032–1037. DOI: 10.3275/9036.
18. Gevaert A.B., Shakeri H., Leloup A.J., Van Hove C.E., De Meyer G.R.Y., Vrints C.J. et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(6):e003806. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
19. Turinese I., Marinelli P., Bonini M., Rossetti M., Statuto G., Filardi T. et al. Metabolic and cardiovascular response to exercise in patients with type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2017;40(9):999–1005. DOI: 10.1007/s40618-017-0670-6.
20. Eckstein M.L., Farinha J.B., McCarthy O., West D.J., Yardley J.E., Bally L. et al. Differences in physiological responses to cardiopulmonary exercise testing in adults with and without type 1 diabetes: A pooled analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(1):240–247. DOI: 10.2337/dc20-1496.

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность коллегам, принявшим активное участие в обсуждении и подготовке материалов статьи, сотрудникам Центра, на базе которого было выполнено данное исследование, – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, дирекции Центра: д-ру мед. наук, профессору, академику РАН, президенту Центра, члену Президиума РАН, Президенту РАЭ, главному внештатному специалисту эндокринологу Минздрава России Дедову Ивану Ивановичу; д-ру мед. наук, профессору, академику РАН, заместителю директора Центра по научной работе, заведующему кафедрой эндокринологии Мельниченко Галине Афанасьевне; д-ру мед. наук, профессору, члену-корреспонденту РАН, заместителю директора Центра – директору Института клинической эндокринологии, врачу высшей квалификационной категории Трошиной Екатерине Анатольевне.

Информация о вкладе авторов

Венгржиновская О.И. – получение и анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Бондаренко И.З. – редактирование, анализ данных, написание текста статьи, внесение важных правок.

Шацкая О.А. – редактирование, концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста.

Кошарная Р.С. – редактирование данных.

Шестакова М.В. – финальное утверждение рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Сведения об авторах

Венгржиновская Оксана Игоревна, врач-ординатор эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3370-8630.

E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5178-6029.

E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Шацкая Ольга Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1831-8052.

E-mail: shatskaya@bk.ru.

Кошарная Раиса Станиславовна, врач-кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1387-683X.

E-mail: r.kosharnaya@gmail.com.

Шестакова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, врач-эндокринолог, заведующий кафедрой диabetологии и диетологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3893-9972.

E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

 **Венгржиновская Оксана Игоревна**, e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Information on author contributions

Vengrzhinovskaya O.I. – data acquisition and analysis, writing the manuscript, and editing.

Bondarenko I.Z. – editing, data analysis, writing the manuscript, and revision of essential content of the article.

Shatskaya O.A. – editing, study concept, study design, data interpretation, and writing the manuscript.

Kosharnaya R.S. – data editing.

Shestakova M.V. – final approval of the manuscript for publication.

All authors made significant contributions to study and manuscript preparation and read and approved the final version of the manuscript for publication.

Information about the authors

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Resident Endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-3370-8630.

E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Irina Z. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Chief Research Scientist, Doctor of Medical Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0002-5178-6029.

E-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Olga A. Shatskaya, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Leading Research Scientist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-1831-8052.

E-mail: shatskaya@bk.ru.

Raisa S. Kosharnaya, Cardiologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-1387-683X.

E-mail: r.kosharnaya@gmail.com.

Marina V. Shestakova, Dr. Sci. (Med.), Endocrinologist, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Department, Department of Diabetology and Dietetics, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID 0000-0003-3893-9972.

E-mail: shestakova.mv@gmail.com.

 **Oksana I. Vengrzhinovskaya**, e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com.

Received June 17, 2021

Поступила 17.06.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-87-96>
УДК 616.379-008.64-06:616.155.1-07:616.1:616-008.9

Оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Я.А. Костицына, Н.Н. Мусина, М.Б. Аржаник, Т.В. Саприна

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

Аннотация

Морфология эритроцита – отражение как физиологических, так и патологических реакций, происходящих в организме пациентов с сахарным диабетом (СД) (гипергликемия, дисфункция жировой ткани, дислипидемия, перекисное окисление липидов, ангиопатии, в т. ч. диабетическая нефропатия и т. д.). В литературе отсутствуют данные, которые бы характеризовали постепенное и проградцентное изменение морфологии системы эритрона у пациентов с СД, тем более, анализа взаимосвязи их с патогенетическими факторами, влияющими на них.

Цель: оценить характер взаимосвязи эритроцитарных индексов с сосудистыми и метаболическими осложнениями СД 1-го и 2-го типов. Основная **задача** исследования: определение изменений эритроцитарных индексов на разных стадиях диабетических микроангиопатий и при разных показателях метаболического контроля.

Материал и методы. Проведено одномоментное сравнительное, контролируемое, одноцентровое исследование, в которое включены 122 пациента. Все участвовавшие в исследовании пациенты были разделены на группы: первая – пациенты с СД 1-го типа ($n = 41$), вторая – пациенты с СД 2-го типа ($n = 67$), третья – группа контроля ($n = 14$). Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы SPSS STATISTICS 20.

Результаты. При СД происходит качественное изменение системы эритрона, выражающееся в изменении эритроцитарных индексов. В ходе исследования выявлены значимые ассоциации изменений системы эритрона (эритроцитарных индексов) с различными фенотипическими особенностями пациентов с СД 1-го и 2-го типов: длительность диабета – более 10 лет, СД 2-го типа в сочетании с ожирением, наличие у пациента дислипидемии, диабетической ретинопатии (ДР), а также плохо контролируемого СД при уровне гликированного гемоглобина 8% с последующим увеличением на каждый 1%.

Заключение. Требуется дополнительные исследования по использованию данных маркеров как факторов риска неблагоприятного прогноза (риска развития различных осложнений СД), в частности индекса ширины распределения эритроцитов по объему (RDW).

Ключевые слова:	эритроцитарные индексы, ширина распределения эритроцитов, дислипидемия, сахарный диабет, диабетическая ретинопатия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке гранта РФФИ р_а № 16-44-700246.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 5596 от 06.11.2017 г.
Для цитирования:	Костицына Я.А., Мусина Н.Н., Аржаник М.Б., Саприна Т.В. Оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):87–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-87-96 .

Assessment of significance of erythrocyte indices as metabolic and microvascular complications markers in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Jana A. Kostitsyna, Nadezhda N. Musina, Marina B. Arzhanik,
Tatyana V. Saprina

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

Annotation

Erythrocyte morphology is a reflection of both physiological and pathological reactions occurring in the body of patients with diabetes mellitus (hyperglycemia, adipose tissue dysfunction, dyslipidemia, lipid peroxidation, angiopathy, diabetic nephropathy, etc.). There are no available data in the literature that would characterize gradual and progressive changes in the morphology of the erythron system in patients with diabetes mellitus, the more so any analysis of the relationships with pathogenetic factors affecting them.

Aim. The aim of the study was to evaluate the nature of erythrocyte index relationships with vascular and metabolic complications of type 1 and type 2 diabetes mellitus. The main objective of the study was to determine the changes in red blood cell indices at different stages of diabetic microangiopathies and in the presence of different indicators of metabolic control.

Material and Methods. A total of 122 patients were enrolled in a single-stage, single-center, comparative, controlled study. Patients were assigned to three groups: group 1 comprised patients with type 1 diabetes mellitus ($n = 41$); group 2 comprised patients with type 2 diabetes mellitus ($n = 67$); and group 3 comprised control patients ($n = 14$). Statistical processing of the results was performed using the SPSS Statistics 20 software.

Results. Patients with diabetes mellitus are characterized by qualitative changes in the erythron system manifesting as changes in red blood cell indices.

The study identified the significant associations between the changes in erythron system (erythrocyte indices) and various phenotypic features of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, namely: the duration of diabetes of over 10 years, type 2 diabetes mellitus in combination with obesity, and the presence of dyslipidemia, diabetic retinopathy, and poorly controlled diabetes mellitus if glycated hemoglobin exceeded 8% with a subsequent corresponding increase per each 1%.

Conclusion. Additional studies are required to implement these markers, in particular, a red cell distribution width, as risk factors for unfavorable prognosis i.e. the risk of developing various diabetes mellitus complications.

Keywords:	erythrocyte indices, red blood cell distribution width, dyslipidemia, diabetes mellitus, diabetic retinopathy.
Conflict of interest:	the authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was supported by the RFBR grant r_a No. 16-44-700246.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The protocol of the clinical trial was approved by the local Ethics Committee of Siberian State Medical University (No. 5596 from 06.11.2017).
For citation:	Kostitsyna J.A., Musina N.N., Arzhanik M.B., Saprina T.V. Assessment of significance of erythrocyte indices as metabolic and microvascular complications markers in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):87–96. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-87-96 .

Введение

Теоретическое обоснование

Недавно опубликованное исследование «Red Blood Cell Width Predicts Hip Fracture Risk» (2020) показало взаимосвязь увеличения показателя индекса ширины распределения эритроцитов по объему (RDW – анизоцитоза эритроцитов) и риска перелома шейки бедра. Авторы статьи считают, что RDW также может являться предиктором других возраст-ассоциированных заболеваний [1]. Сейчас появляется все больше исследований, в которых эритроцитарные индексы рассматриваются, в том числе,

как маркеры неблагоприятного прогноза, в частности летального исхода [2, 3]. Однако механизмы этих ассоциаций до конца не изучены. Поэтому можно предположить, что эритроцитарные индексы могут иметь потенциальную ценность и в прогнозировании развития сосудистых и метаболических осложнений сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов.

На данный момент можно выделить несколько патогенетических механизмов, описанных в литературе, которые приводят к изменениям феррокинетики и системы

эритрона у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, имеют место как общие для обоих типов СД нарушения, так и специфические для каждого типа диабета изменения феррокинетики.

Для СД 2-го типа важное место имеет обмен гепсидина. Гепсидин по своей природе является пептидным соединением, которое ингибирует ферропортин путем ограничения транспорта железа в клетку эритроцитов, а также блокирует выход железа из макрофагов. Тем самым он способствует нарушению обмена железа, приводя к железодефициту и развитию анемии. Имеются данные, подтверждающие, что снижение продукции гепсидина вызывает синдром перегрузки железом, запуская каскад реакций, ведущих к развитию инсулинорезистентности, компенсаторной гиперинсулинемии и, в конечном итоге, к еще большему усугублению снижения секреции гепсидина. Повышение синтеза гепсидина сопровождается развитием анемии хронических заболеваний, что в свою очередь, приводит к уменьшению концентрации гликированного гемоглобина за счет укорочения средней продолжительности жизни эритроцитов [4].

Для обоих типов СД факторами, влияющими на параметры феррокинетики и морфологии эритроцита, являются следующие: алиментарный дефицит железа, дисбаланс цитокинов, окислительный стресс, формирование стеатогепатоза/гепатита и диабетической нефропатии.

На картину крови влияет железодефицит, как истинный, так и развивающийся при увеличении продукции гепсидина. В этом случае происходит «запирание» железа в гепатоцитах, вследствие чего оно уже не используется в моноцитарно-макрофагальной системе печени и, соответственно, не участвует в эритрогенезе и гемопозе. У таких пациентов развивается железодефицитная анемия, в крови – картина микроцитоза (изменение MCV, MCH, MCHC). Дефицит железа у пациентов с СД может возникнуть также вследствие недостаточного получения железа с пищей, хронической кровопотери (обильные длительные менструации, кровотечение из геморроидальных узлов и т. д.), а также дефектов всасывания железа в двенадцатиперстной кишке.

Послужить причиной развития анемии может и хроническое воспаление в организме при СД вследствие продукции провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ) [5].

При СД развивается такое осложнение, как диабетическая нефропатия, сопровождающееся снижением почечных функций, в том числе развивающимся дефицитом эритропоэтина, что опять же приводит к развитию анемии.

Также окислительный стресс приводит к увеличению концентрации свободных радикалов и продуктов ненправленного протеолиза, что ведет к дестабилизации мембран эритроцитов. Это, в свою очередь, способствует изменению морфологии эритроцитов на микроструктурном уровне и также может привести к изменению ряда эритроцитарных индексов [6].

Кроме того, развитие неалкогольной жировой болезни печени (стеатоза, стеатогепатита) может влиять на динамическое изменение эритроцитарных индексов за счет развивающегося при данном осложнении накопления продуктов перекисного окисления липидов, развития оксидативного стресса, активации синтеза белков острой фазы (СРБ, фибриноген и т. д.) [7].

В итоге, в результате этих и многих других патогенетических реакций в той или иной мере могут изменяться

эритроцитарные индексы (MCH, MCHC, MCV, RDW-SD, RDW-CV), характеризующие гемоглобинизацию эритроцитов и позволяющие оценить степень и тяжесть развившегося патологического состояния.

Актуальность

Таким образом, на сегодняшний день представляет значительный научный интерес взаимосвязь нарушений феррокинетики (отражающихся в изменении ряда эритроцитарных индексов) с метаболическими и сосудистыми нарушениями при СД.

Цель: оценить характер взаимосвязи ряда эритроцитарных индексов с сосудистыми и метаболическими осложнениями СД. Для реализации поставленной цели необходимо решить основную задачу – установить наиболее значимые ассоциации между эритроцитарными индексами, с одной стороны, спектром и выраженностью осложнений СД, с другой.

Научная новизна и степень изученности

В литературе отсутствуют данные, которые бы отражали постепенное и прогредиентное изменение морфологии системы эритрона у пациентов с СД, а также изучение патогенетических факторов, влияющих на них. В связи с этим нами предпринята попытка определения эритроцитарных индексов разных стадий диабетических микроангиопатий и при разных показателях метаболического контроля.

Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное, контролируемое, одноцентровое исследование, которое проводилось на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск). В исследование включались пациенты, находящиеся на плановой госпитализации в эндокринологическом отделении.

Критериями включения являлись: документально подтвержденный диагноз СД 1-го или 2-го типов, возраст пациента от 18 до 70 лет, длительность заболевания от 5 до 30 лет, уровень гликированного гемоглобина более 6,5%; хроническая болезнь почек (ХБП) 14б, А1А3 стадии, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: инфекционные заболевания в стадии обострения, специфические инфекционные заболевания, такие как ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты с любой степенью активности, цирроз печени вирусной и аутоиммунной этиологии, туберкулез любой локализации, системные аутоиммунные заболевания и лица, получающую нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты, иммуносупрессивную и биологическую терапию, онкологические заболевания, гемотрансфузии в период 1 мес. до включения в исследование и в настоящий момент, пред- и постоперационный период, острая почечная, печеночная и сердечная недостаточность, декомпенсация СД с наличием кетоацидоза или осмотической дегидратации, отказ пациента от участия в исследовании, неподписанное информированное согласие.

Всем пациентам была проведена оценка антропометрических данных, исследование гликозилированного гемоглобина (основной параметр оценки компенсации углеводного обмена), уровня креатинина с расчетом

СКФ по формуле СКД-ЕPI. Также оценивались основные показатели красной крови (количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, эритроцитарные индексы) с использованием гематологического анализатора Sysmex. Кроме того, среди всех включенных пациентов проводилась оценка маркеров воспаления – скорость оседания эритроцитов (СОЭ); параметров липидного спектра – общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Для оценки функционального состояния почек, кроме подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось количественное определение микроальбуминурии (МАУ).

Все включенные в исследование пациенты были разделены на три группы: первая группа – пациенты с СД 1-го типа, вторая – пациенты с СД 2-го типа, третья – группа контроля (добровольцы без нарушения углеводного обмена). Дальнейшее деление на подгруппы проводилось для выявления ассоциированных изменений с различными осложнениями и клиническими признаками у пациентов с СД в целом.

Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Протокол клинического исследования был одобрен локальным эти-

ческим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 5596 от 6.11.2017 г.).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета SPSS STATISTICS 20. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро – Уилка. Возраст, СОЭ, МСН, RDW-CV, МАУ, ХС, ЛПНП, ТГ не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Me [Q₁–Q₃]) или интервала (Q₁; Q₃). Длительность СД, индекс массы тела, гликированный гемоглобин, СКФ, MCV, MCHC, RDW-SD подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Для выявления значимых различий показателей между двумя независимыми группами применялись критерий Манна – Уитни при отсутствии нормальности показателя хотя бы в одной из сравниваемых групп и критерий Стьюдента, когда в обеих группах показатели имели нормальное распределение. Корреляция между признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты исследования

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Table 1. Clinical characteristics of study participants

Признаки Characteristics	Сахарный диабет Diabetes mellitus		P	Группа контроля Control group	P**
	1-го типа (n = 41) Type 1	2-го типа (n = 67) Type 2		(n = 14)	
Возраст, лет Age, years	33 [25,5–51]	58,24 [37–70]	0,001*	42,0 [32–60,25]	0,003*
Пол Gender	16 – м.; 25 – ж.	19 – м.; 48 – ж.	0,255	3 – м., 11 – ж.	0,289
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,27 ± 4,55	34,83 ± 6,94	0,001*	25,03 ± 2,95	0,001*
Длительность диабета, лет Duration of diabetes, years	11,06 ± 8,47	11,89 ± 6,77	0,573	–	–
Параметры липидного спектра: Lipid spectrum parameters:					
– ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,95 [4,38–5,63]	5,41 [4,47–6,4]	0,330	4,9 [4,48–5,57]	0,041*
– ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	2,89 [2,53–3,25]	3,28 [2,28–4]	0,426	3 [2,56–3,39]	0,050*
– ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	1,51 ± 0,36	1,14 ± 0,37	0,001*	1,59 ± 0,34	0,059
– Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,1 [0,78–1,73]	2,27 [1,54–2,7]	0,011*	0,95 [0,77–1,425]	0,044*
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	92,67 ± 32,87	81,74 ± 19,45	0,033*	98,82 ± 11,23	0,112
МАУ, мг/сут Microalbuminuria, mg/day	24 [14–57]	15,5 [10,25–37,5]	0,168	–	–
HbA1c, %	8,95 ± 2,54	9,48 ± 2,35	0,277	5,39 ± 0,57	0,001*
RDW-SD, fL	40,91 ± 2,89	41,92 ± 4,24	0,181	42,14 ± 3,25	0,293
RDW-CV, %	12,6 [12,05–13,7]	13 [12,2–13,6]	0,234	12,95 [12,37–13,27]	0,301
MCV, fL	86,75 ± 5,65	86,72 ± 5,26	0,981	89,09 ± 4,49	0,057
MCH, pg	29,5 [28,05–30,65]	29 [27,5–30,2]	0,454	30,05 [28,67–31,3]	0,331
MCHC, g/L	334,12 ± 14,33	329,94 ± 15,27	0,160	335,43 ± 8,96	0,149
СОЭ, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	14,5 [5–20,75]	16,5 [8,25 – 26,75]	0,887	7 [5–10,5]	0,235

Примечание: RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, * – p < 0,05; ** – сравнение между группой контроля и пациентами с сахарным диабетом без деления на типы.

Note: RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration; * – p < 0.05; ** – comparison between control group and diabetic patients without specifying diabetes types.

В исследование включены 122 пациента в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – $49,05 \pm 15,41$ лет), из них имеют СД 1-го типа 41 пациент, 2-го типа – 67 пациентов. Группа контроля, то есть добровольцы, не имеющие нарушений углеводного обмена, составила 14 пациентов. Гендерное распределение исследуемых: 38 участников исследования (31,15%) – мужчины, 84 (68,85%) – женщины. Средняя длительность СД – $11,6 \pm 7,43$ лет. У 89 (83,2%) пациентов развились осложнения в виде диабетической ретинопатии (ДР), у 59 (48,6%) – диабетическая нефропатия.

Средний уровень гликированного гемоглобина среди пациентов с СД 1-го и 2-го типов составил $9,28 \pm 2,42\%$, среднее значение ИМТ – $30,82 \pm 8$ кг/м².

Пациенты с СД 2-го типа имели значимо более высокий уровень ИМТ ($p = 0,001$), средний ИМТ находился на уровне $34,83 \pm 6,94$ кг/м². Уровень гликированного гемоглобина у данной группы пациентов составил $9,48 \pm 2,35\%$. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД 1-го типа составил $8,85 \pm 2,54\%$, средний ИМТ – $24,27 \pm 4,55$ кг/м². По уровню гликемического контроля пациенты с СД 1-го и 2-го типов были сопоставимы ($p = 0,277$).

Ряд параметров статистически значимо различался у пациентов с СД 1-го и 2-го типов (возраст и ИМТ, уровень ЛПВП и ТГ), что является ожидаемым за счет различий в фенотипе и механизмах развития СД 1-го и 2-го типов (см. табл. 1). Также средняя СКФ статистически значимо различалась в группе пациентов с СД 1-го и 2-го

типов. Тем не менее данные различия не являлись клинически значимыми, поскольку соответствовали уровню СКФ при ХБП 1–2-й стадии, что без наличия в мочевом осадке МАУ и протеинурии является нормой, т. е. свидетельствует об отсутствии диабетической нефропатии. МАУ в среднем была выше у пациентов с СД 1-го типа, но различия не были статистически значимы ($p = 0,168$).

Статистически значимо различались между сравниваемыми группами параметры липидного спектра, такие как ЛПВП ($p = 0,001$), ТГ ($p = 0,01$).

В ходе статистического анализа эритроцитарных индексов в группе контроля и группе, включающей пациентов с СД без разделения на типы, значимых различий получено не было. Параметры красной крови (гемоглобин, количество эритроцитов, гематокрит, эритроцитарные индексы) также значимо не различались у пациентов с СД 1-го и 2-го типов. В связи с этим в дальнейшем проводился анализ изучаемых параметров у пациентов с СД в зависимости от ИМТ, длительности диабета, спектра и степени тяжести диабетических микроангиопатий, ряда метаболических параметров без деления на типы СД, в группе пациентов с СД в целом.

Характеристика эритроцитарных индексов у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

При статистическом анализе в группах пациентов с СД без разделения на типы по ИМТ не было получено статистически значимых различий у пациентов с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²) и избытком массы тела (табл. 2).

Таблица 2. Различия эритроцитарных индексов по параметру индекса массы тела

Table 2. Differences in red blood cell indices by body mass index

Показатели красной крови Indicators of red blood	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²					
	< 25 (n = 16)	> 25 (n = 63)	p	< 30 (n = 33)	> 30 (n = 46)	p
RDW-SD, fL	41,844 ± 5,251	41,721 ± 3,659	0,913	41,352 ± 3,854	42,028 ± 4,109	0,398
RDW-CV, %	13,025 ± 1,670	13,349 ± 1,647	0,485	12,991 ± 1,413	13,493 ± 1,779	0,197
MCV, fL	88,269 ± 5,854	86,405 ± 5,536	0,238	87,400 ± 5,248	86,339 ± 5,880	0,557
MCH, pg	29,625 ± 2,715	28,608 ± 2,680	0,180	29,179 ± 2,507	28,552 ± 2,831	0,424
MCHC, g/L	335,250 ± 14,861	330,587 ± 15,160	0,274	333,424 ± 14,181	330,174 ± 15,776	0,406
RBC, 10 ¹² /L	4,560 ± 0,797	4,865 ± 0,575	0,085	4,702 ± 0,632	4,876 ± 0,631	0,318

Примечание: данные представлены в виде средних значений. RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note: data are presented as mean ± standard deviation. RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

При анализе эритроцитарных индексов у пациентов с СД 1-го и 2-го типов с ожирением и без него были получены статистически значимые различия RDW-SD ($p = 0,035$), RDW-CV ($p = 0,007$), MCHC ($p = 0,029$) у пациентов с СД 2-го типа при наличии ожирения (табл. 3).

При анализе длительности СД в общей выборке пациентов без разделения на типы диабета было получено статистически значимое различие концентрации гемоглобина в эритроците между группами пациентов с длительностью СД менее и более 10 лет ($p = 0,029$), рисунок 1.

При оценке эритроцитарных индексов по уровню гликированного гемоглобина нашей задачей было узнать, на каком уровне данного показателя уже будут статистически значимые различия эритроцитарных индексов. В

результате получили различия MCH и MCV, начиная от уровня гликированного гемоглобина 8% и выше (табл. 4).

Для анализа наличия ассоциации между изменениями эритроцитарных индексов (спектром и выраженностью сосудистых осложнений СД) группы пациентов с ДР были разделены следующим образом: 1-я группа – нормальное сосудистое дно и непролиферативная ретинопатия (отсутствие ДР); 2-я группа, 3-я группа – препролиферативная и пролиферативная стадии ретинопатии соответственно (наличие ДР). В результате были получены статистически значимые различия RDW-SD ($p = 0,025$), количества эритроцитов ($p = 0,003$) и гемоглобина ($p = 0,017$) между пациентами без ДР и наличием данного осложнения (рис. 2).

Таблица 3. Значения эритроцитарных индексов в зависимости от наличия ожирения и типа диабета
Table 3. The values of red blood cell indices depending on the presence of obesity and the type of diabetes

Параметры Parameter	Диабет 1-го типа Type 1 diabetes mellitus			Диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus		
	без ожирения (n = 37) no obesity	ожирение (n = 4) obesity	p	без ожирения (n = 17) no obesity	ожирение (n = 50) obesity	p
RBC, 10 ¹² /L	4,69 (4,41; 5,06)	4,86 (4,5; 5,165)	0,676	4,865 (4,355; 5)	4,77 (4,39; 5,22)	0,551
HGB, g/L	139 (121; 149)	142,5(131,5; 154,5)	0,454	142,5 (131,5; 145,5)	140 (125; 151)	0,842
HCT, %	41,1 (37,1; 43,6)	41,5 (39,15; 45,4)	0,708	41,9 (39,15; 43,8)	42,8 (38; 45)	0,740
MCV, fL	87,9 (83,8; 90)	87,85 (84,5; 90,55)	0,826	87,6 (85,75; 89,75)	86,7 (83,2; 90,7)	0,622
MCH, pg	29,4 (28,3; 30,6)	29,95 (28,75; 30,45)	0,628	29,6 (28,15; 30,7)	28,8 (27,1; 30,2)	0,147
MCHC, g/L	336 (328; 341)	335,5 (333; 343)	0,724	337,5 (330,5; 341,5)	330 (320; 336)	0,029*
RDW-SD, fL	41 (39,2; 42,2)	41,7 (39,8; 44,05)	0,356	39,8 (38,15; 41,1)	41,9 (38,7; 44,3)	0,035*
RDW-CV, %	12,6 (12,1; 13,4)	13,15 (12,5; 13,8)	0,441	12,25 (11,95; 13,05)	13,1 (12,4; 13,8)	0,007*

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала, * p < 0,05, RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note: data are presented as mean ± standard deviation. RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

Таблица 4. Значение эритроцитарных индексов в зависимости от уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов
Table 4. Erythrocyte index values depending on the level of glycated hemoglobin in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Параметры Parameters	HbA1c, %			
	< 7; > 7 (n = 30; 84)	< 8; > 8 (n = 42; 72)	< 9; > 9 (n = 62; 52)	< 10; > 10 (n = 76; 38)
RDW-SD, fL	41,613 ± 3,241; 41,465 ± 3,899 p = 0,853	41,652 ± 3,219; 41,418 ± 4,008 p = 0,747	41,571 ± 3,213; 41,579 ± 4,124 p = 0,991	41,661 ± 4,035; 41,353 ± 3,034 p = 0,671
RDW-CV, %	13,163 ± 1,848; 13,256 ± 1,581 p = 0,793	13,038 ± 1,601; 13,344 ± 1,675 p = 0,341	13,038 ± 1,533; 13,425 ± 1,770 p = 0,172	13,082 ± 1,596; 13,486 ± 1,750 p = 0,192
MCV, fL	87,383 ± 6,679; 86,299 ± 5,369 p = 0,122	88,036 ± 6,223; 85,738 ± 5,287 p = 0,019*	87,630 ± 5,911; 85,731 ± 5,444 p = 0,043*	87,553 ± 5,599; 85,083 ± 5,770 p = 0,018*
MCH, pg	29,157 ± 3,057; 28,621 ± 2,721 p = 0,132	29,431 ± 2,832; 29,372 ± 2,741 p = 0,015*	29,249 ± 2,706; 28,352 ± 2,901 p = 0,035*	29,165 ± 2,620; 28,167 ± 3,101 p = 0,035*
MCHC, g/L	333,033 ± 14,758; 331,119 ± 15,998 p = 0,343	334,211 ± 13,861; 330,351 ± 16,541 p = 0,256	333,395 ± 13,758; 330,058 ± 16,679 p = 0,220	332,739 ± 14,479; 330,25 ± 17,818 p = 0,403
RBC, 10 ¹² /L	4,67; 4,85 p = 0,094	4,712 ± 0,515; 4,834 ± 0,640 p = 0,295	4,744 ± 0,517; 4,846 ± 0,682 p = 0,330	4,772 ± 0,558; 4,811 ± 0,678 p = 0,666

Примечание: данные представлены в виде средних значений, RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note: data are presented as mean ± standard deviation. RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

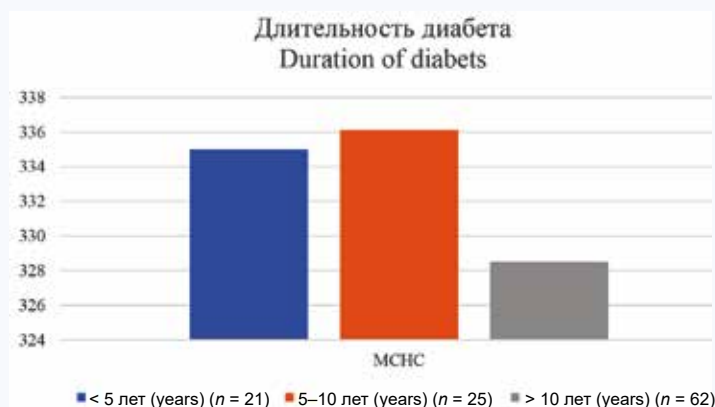


Рис. 1. График изменения концентрации гемоглобина в эритроците в зависимости от длительности сахарного диабета

Примечание: MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л).

Fig. 1. Changes in hemoglobin concentration per red blood cell depending on the duration of diabetes mellitus

Note: MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration (g/L).

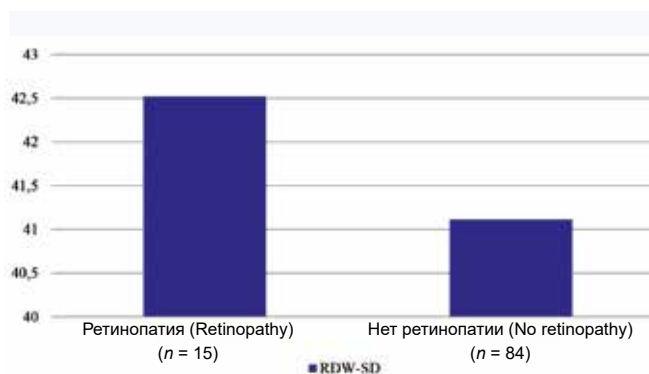


Рис. 2. Средние значения ширины распределения эритроцитов по объему у пациентов с сахарным диабетом, осложненным ретинопатией. Примечание: RDW-SD – ширина распределения эритроцитов. Fig. 2. Mean values of red blood cell distribution width in patients with diabetes mellitus complicated by retinopathy. Note: RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width.

При оценке взаимосвязи эритроцитарных индексов с наличием диабетической нефропатии был произведен анализ по показателю МАУ, являющийся маркером поражения клубочков почек, при этом пациенты были условно разделены на 2 группы: А1 – нормоальбуминурия ($n = 78$) и отсутствие изменений функции почек, А2 и А3 ($n = 30$) – МАУ, нарушение функции. Однако в результате анализа в группах не было получено статистически значимых различий.

Следующим показателем для оценки почечной функции была выбрана СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ. Группы пациентов были разделены следующим образом: 1-й и 2-й стадии ХБП по классификации KDIGO (2013) условно считались пациенты с сохранной почечной функцией и, соответственно, отсутствием диабетической нефропатии, пациенты с 3–5-й стадиями ХБП – с почечной недостаточностью и наличием диабетической нефропатии (табл. 5). Были получены различия количества эритроцитов ($p = 0,007$) и гемоглобина ($p = 0,008$).

Таблица 5. Изменение картины красной крови в зависимости от наличия диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Table 5. Changes in the red blood picture depending on the presence of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes

Показатели Parameters	Диабетическая нефропатия Diabetic nephropathy		p
	Нет ($n = 107$) No diabetic nephropathy	Есть ($n = 12$) Diabetic nephropathy	
RDW-SD, fL	41,473 ± 3,782	41,567 ± 2,979	0,934
RDW-CV, %	13,236 ± 1,698	13,092 ± 0,882	0,774
MCV, fL	86,567 ± 5,877	86,983 ± 3,189	0,811
MCH, pg	28,809 ± 2,911	28,633 ± 0,939	0,836
MCHC, g/L	332,168 ± 16,116	329,250 ± 6,579	0,537
RBC, $10^{12}/L$	4,862 ± 0,515	4,229 ± 0,880	0,007*
Hb, g/L	139,738 ± 17,898	121,001 ± 24,793	0,008*

Примечание: данные представлены в виде средних значений, RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note: data are presented as mean ± standard deviation. RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

Для оценки липидного спектра, в частности ЛПНП, было выбрано несколько контрольных точек (табл. 6). Были получены изменения RDW-SD ($p = 0,034$) при уровне ЛПНП 2,6 ммоль/л и более; также были значимые изменения количества эритроцитов при уровне ЛПНП 3,3 ммоль/л и более. При уровне ЛПНП 4 ммоль/л и более также были получены статистически значимые изменения RDW-SD ($p = 0,037$) и RDW-CV ($p = 0,021$). При уровне ЛПНП 4,4 и 5,2 ммоль/л статистически значимых различий получено не было.

Таблица 6. Изменение эритрона в зависимости от концентрации липопротеидов низкой плотности у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Table 6. Erythron changes depending on low Low-density lipoprotein concentration in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Параметры Parameters	ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L		
	< 2,6; > 2,6 ($n = 36; 87$)	< 3,3; > 3,3 ($n = 77; 46$)	< 4; > 4 ($n = 99; 24$)
RDW-SD, fL	40,497 ± 2,287; 42,05 ± 3,955 $p = 0,034^*$	41,192 ± 3,003; 42,320 ± 4,422 $p = 0,137$	41,209 ± 2,997; 42,833 ± 4,930 $p = 0,037^*$
RDW-CV, %	12,828 ± 1,017; 13,333 ± 1,733 $p = 0,128$	13,105 ± 1,554; 13,324 ± 1,608 $p = 0,452$	13,046 ± 1,489; 13,617 ± 1,757 $p = 0,021^*$
MCV, fL	86,736 ± 5,330; 87,068 ± 5,712 $p = 0,707$	86,731 ± 6,030; 87,387 ± 4,746 $p = 0,791$	87,034 ± 5,774; 86,773 ± 5,030 $p = 0,682$
MCH, pg	29,044 ± 2,538; 28,930 ± 2,765 $p = 0,888$	29,004 ± 2,905; 28,89 ± 2,300 $p = 0,830$	29,112 ± 2,829; 28,503 ± 2,186 $p = 0,320$
MCHC, g/L	334,444 ± 14,082; 331,713 ± 15,537 $p = 0,385$	333,234 ± 16,128; 331,304 ± 13,345 $p = 0,496$	333,882 ± 15,747; 328,267 ± 12,264 $p = 0,073$
RBC, $10^{12}/L$	4,807 ± 0,492; 4,795 ± 0,611 $p = 0,692$	4,72 ± 0,561; 4,93 ± 0,585 $p = 0,045^*$	4,754 ± 0,548; 4,937 ± 0,648 $p = 0,153$
Hb, g/L	139,194 ± 15,203; 138,448 ± 20,241 $p = 0,684$	136,48 ± 18,911; 142,32 ± 18,141 $p = 0,096$	138,140 ± 19,089; 140,300 ± 18,294 $p = 0,548$

Примечание: данные представлены в виде средних значений, RDW-SD – стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – процентное распределение ширины распределения эритроцитов по объему, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Note: data are presented as mean ± standard deviation. RDW-SD – standard deviation of red blood cell distribution width; RDW-CV – percentage of erythrocyte volume distribution width; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration.

При анализе эритроцитарных индексов по одному из параметров азотистого баланса (мочевине) контрольной точкой был выбран уровень мочевины, равный 7,5 ммоль/л (верхняя граница нормы). Были получены статистически значимые различия гемоглобина ($p = 0,0001$) и количества эритроцитов ($p = 0,0001$).

Был проведен парный корреляционный анализ в общей выборке пациентов. В результате была выявлена положительная корреляционная связь длительности СД с ретинопатией ($r = 0,303$; $p = 0,001$), RDW-SD ($r = 0,173$; $p = 0,05$), MCV ($r = 0,44$; $p = 0,01$), отрицательно коррелировали с количеством эритроцитов ($r = -0,217$; $p = 0,024$), количеством гемоглобина ($r = -0,228$; $p = 0,018$), СКФ ($r = -0,355$; $p = 0,0001$).

Отмечалась положительная корреляция ИМТ с количеством эритроцитов ($r = 0,27$; $p = 0,01$), RDW-SD ($r = 0,269$; $p = 0,01$), RDW-CV ($r = 0,450$; $p = 0,0001$), отрицательная корреляционная связь с MCV ($r = -0,228$; $p = 0,031$), MCH ($r = -0,293$; $p = 0,005$), MCHC ($r = -0,311$; $p = 0,003$).

Уровень гликированного гемоглобина отрицательно коррелировал с СКФ ($r = -0,239$; $p = 0,008$), MCV ($r = -0,244$; $p = 0,005$), MCH ($r = -0,242$; $p = 0,006$), положительно с ХБП ($r = 0,286$; $p = 0,001$), уровнем СОЭ ($r = 0,244$; $p = 0,006$).

Кроме того, отмечалась отрицательная корреляционная связь уровня СОЭ и RBC ($r = -0,551$; $p = 0,0001$), содержания гемоглобина ($r = -0,587$; $p = 0,0001$), MCHC ($r = -0,227$; $p = 0,01$) и положительная корреляция с RDW-SD ($r = 0,175$; $p = 0,047$) и RDW-CV ($r = 0,193$; $p = 0,029$).

Таким образом, были получены следующие результаты:

1. У пациентов с плохо контролируемым СД, начиная с уровня гликированного гемоглобина более 8% и с каждым его увеличением на 1% происходит изменение показателей MCH и MCV в сторону их уменьшения.

2. У пациентов с СД 2-го типа с ожирением происходит изменение ширины распределения эритроцитов как показателя, отражающего стандартное отклонение (RDW-SD), так и коэффициента вариации (RDW-CV) в сторону увеличения, концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) имеет тенденцию к снижению по сравнению с пациентами с СД 2-го типа с нормальным ИМТ.

3. Наличие у пациентов с СД 1-го и 2-го типов дислипидемии ассоциировано с изменением системы эритроцитарных индексов в отношении увеличения показателей ширины распределения эритроцитов (RDW-SD и RDW-CV).

4. Длительность СД как 1-го, так и 2-го типов более 10 лет взаимосвязана с уменьшением показателя концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC).

5. У пациентов с СД 1-го и 2-го типов развитие ДР сопряжено с увеличением ширины распределения эритроцита (RDW-SD) и наличием анемии.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены значимые ассоциации изменения системы эритрона (эритроцитарных индексов) с различными фенотипическими особенностями пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Во-первых, наличие у пациента с СД 2-го типа ожирения сопровождается изменением эритроцитарных индексов, таких как ширина распределения эритроцитов (RDW) и снижение концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Данные изменения, вероятно, связаны с наличием повышенных маркеров воспаления, которые продуцируются жировой тканью, а также более выраженной дислипидемией, чем у пациентов с СД 1-го типа. Сходные результаты были отражены в исследовании, в котором происходил анализ изменения эритроцитарных индексов у пациентов с ожирением до и после операции гастропластики, направленной на снижение массы тела. В послеоперационных результатах отмечают снижение веса, которое коррелировало с уменьшением ширины распределения эритроцитов [8].

Следующий критерий касается длительности диабета. В нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между длительностью СД и шириной распределения эритроцитов. С увеличением

ширины распределения эритроцитов были ассоциированы наличие дислипидемии, увеличение ИМТ, СОЭ, ведь данные патогенетические механизмы накапливаются при увеличении длительности СД, в результате этого являющегося более неблагоприятным в плане течения и прогноза. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проводимом в Греции (2020) [9]. Однако нами была получена контрольная точка длительности СД (>10 лет), после которой происходят качественные изменения в эритроне, выражающиеся еще и в уменьшении показателя концентрации гемоглобина в эритроците.

Одним из параметров, способствующих повышению риска осложненного течения СД, является повышение гликированного гемоглобина. Нами также был получен порог значения гликированного гемоглобина (HbA1c > 8%), выше которого отмечают изменения эритроцитарных индексов, в частности среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците в сторону их уменьшения, что говорит о наличии микроцитоза. Предполагаемая природа микроцитоза – истинная железодефицитная анемия или анемия хронических заболеваний, которые, в свою очередь, сопряжены с истинным или латентным дефицитом железа. Однако при анализе не было выявлено статистически значимых изменений уровня гемоглобина и количества эритроцитов по тем же контрольным точкам. Поэтому можно сделать вывод, что анемизация произошла при HbA1c более 10%, а пациенты на момент исследования находятся в фазе латентного дефицита железа, и анемия у них возникнет позже.

В ходе корреляционного анализа была установлена отрицательная связь гликированного гемоглобина со средним содержанием гемоглобина в эритроците. Эти изменения, вероятно, связаны с длительной гипергликемией и гликозилированием белков мембраны эритроцитов, что приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов за счет снижения деформируемости и повышению их осмотической хрупкости. Аналогично полученным данным, в исследовании, проведенном в 2019 г., показана положительная корреляция RDW и MCHC с концентрацией глюкозы и уровнем гликированного гемоглобина [10].

Комплексный анализ эритроцитарных индексов при диабетических микроангиопатиях показал большее количество значимых ассоциаций именно с ДР. Вероятно, данные изменения у пациентов с СД связаны с хронической гипергликемией, приводящей к изменениям сосудистой стенки и ишемии сетчатки, а со стороны морфологии эритроцитов – с повышением хрупкости, изменением деформируемости, замедлением продвижения и образованием микротромбов в сетчатке. Подобные результаты были получены и у исследователей в 2019 г. [11].

С диабетической нефропатией значимых изменений эритроцитарных индексов нами зафиксировано не было. С развитием данного осложнения было ассоциировано только уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина, что отражает только лишь прогрессирующую анемию.

В целом, стоит отметить, что в настоящее время как в России, так и за рубежом опубликовано малое количество работ, посвященных изучению структуры изменений эритроцитарных индексов в зависимости от стадий осложнений СД. Однако такие исследования в перспективе могут позволить пересмотреть диагностические алгоритмы, в которых в качестве ранних признаков неблагопри-

ятного течения СД будут выступать эритроцитарные индексы (в большей степени RDW). Этого можно достичь с помощью рутинного исследования гемограммы, а обнаружение начавшегося ухудшения состояния на ранней стадии его развития позволит вовремя начать коррекцию метаболических параметров, поэтому здесь имеется экономическая целесообразность развития данного направления диагностики.

Выводы

На морфологические параметры эритроцитов при СД 1-го и 2-го типов влияют ожирение, длительность СД, наличие диабетических микроангиопатий.

С развитием сосудистых осложнений, а именно ДР, происходит статистически значимое увеличение величины стандартного отклонения ширины распределения эритроцита по объему (RDW-SD).

Литература

- Kim K.M., Lui L.Y., Cauley J.A., Ensrud K.E., Orwoll E.S., Schousboe J.T. et al. Red cell distribution width is a risk factor for hip fracture in elderly men without anemia. *J. Bone Miner Res.* 2020;35(5):869–874. DOI: 10.1002/jbmr.3963.
- Krishna V., Pillai G., Velickakathu Sukumaran S. Red cell distribution width as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Cureus.* 2021;13(1):e12912. DOI: 10.7759/cureus.12912.
- Lee J.J., Montazerin S.M., Jamil A., Jamil U., Marszalek J., Chuang M.L. et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021;93(4):2513–2522. DOI: 10.1002/jmv.26797.
- Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Латыпова А.В., Шахманова Н.С. и др. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокинетики при патологии углеводного обмена. *Сахарный диабет.* 2018;21(6):506–512. DOI: 10.14341/DM9378.
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(4):43–48. DOI: 10.14341/probl200955543-48.
- Древал В.И. Изменение липидного и белкового компонентов плаз-

References

- Kim K.M., Lui L.Y., Cauley J.A., Ensrud K.E., Orwoll E.S., Schousboe J.T. et al. Red cell distribution width is a risk factor for hip fracture in elderly men without anemia. *J. Bone Miner Res.* 2020;35(5):869–874. DOI: 10.1002/jbmr.3963.
- Krishna V., Pillai G., Velickakathu Sukumaran S. Red cell distribution width as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Cureus.* 2021;13(1):e12912. DOI: 10.7759/cureus.12912.
- Lee J.J., Montazerin S.M., Jamil A., Jamil U., Marszalek J., Chuang M.L. et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021;93(4):2513–2522. DOI: 10.1002/jmv.26797.
- Saprina T.V., Zima A.P., Musina N.N., Prokhorenko T.S., Latypova A.V., Shakhmanova N.S. et al. Pathogenetic aspects of hepsidin metabolism and ferrokines disorders in the pathology of carbohydrate metabolism. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(6):506–512 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9378.
- Shwartz V. Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus. *Probl. Endocrinol. (Mosk.).* 2009;55(4):43–48 (In Russ.). DOI: 10.14341/probl200955543-48.
- Dreval V.I. Changes in the lipid and protein components of plasma mem-

Информация о вкладе авторов

Костицына Я.А. – сбор материала; анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

С метаболическими параметрами при СД 1-го и 2-го типов, такими как дислипидемия, ожирение, степень повышения гликированного гемоглобина наблюдается ассоциация целого ряда эритроцитарных индексов.

Заключение и перспективы

Требуются дополнительные исследования по использованию данных маркеров как факторов риска неблагоприятного прогноза (риска развития различных осложнений СД), в частности ширины распределения эритроцитов.

Является перспективным изучение данных параметров системы эритрона в проспективных когортных исследованиях для установления их диагностической ценности в качестве предикторов диабетических микроангиопатий и метаболических осложнений СД.

- матических мембран тимуса при перекисном окислении липидов. *Биохимия.* 1986;51(9):1562–1569.
- Панькин В.И. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина. *Международный эндокринологический журнал.* 2013;53(5):55–62.
- Zhou L., Lin S., Zhang F., Ma Y., Fu Z., Gong Y. et al. The correlation between RDW, MPV and weight indices after metabolic surgery in patients with obesity and DM/IGR: Follow-up observation at 12 months. *Diabetes Ther.* 2020;11(10):2269–2281. DOI: 10.1007/s13300-020-00897-9.
- Roumeliotis S., Stamou A., Roumeliotis A., Theodoridis M., Leivaditis K., Panagoutsos S. et al. Red blood cell distribution width is associated with deterioration of renal function and cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetic kidney disease. *Life (Basel).* 2020;10(11):301. DOI: 10.3390/life10110301.
- Van Ta T., Bich Thi Nguyen H., Thanh Tran H., The Pham H. Evaluating the association of red blood cell parameters and glycemic control in type 2 diabetic patients at Tien Giang General Hospital. *Arch. Pharma Pract.* 2019;10(4):153–159.
- Blaslov K., Kruljac I., Mirošević G., Gačina P., Kolonić S.O., Vrkljan M. The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy development and progression in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;71(4):475–481. DOI: 10.3233/CH-180422.

- branes during lipid peroxidation. *Biochemistry.* 1986;51(9):1562–1569 (In Russ.).
- Pankiv V.I. Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Effects of metformin. *International Journal of Endocrinology.* 2013;53(5):55–62 (In Russ.).
- Zhou L., Lin S., Zhang F., Ma Y., Fu Z., Gong Y. et al. The correlation between RDW, MPV and weight indices after metabolic surgery in patients with obesity and DM/IGR: Follow-up observation at 12 months. *Diabetes Ther.* 2020;11(10):2269–2281. DOI: 10.1007/s13300-020-00897-9.
- Roumeliotis S., Stamou A., Roumeliotis A., Theodoridis M., Leivaditis K., Panagoutsos S. et al. Red blood cell distribution width is associated with deterioration of renal function and cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetic kidney disease. *Life (Basel).* 2020;10(11):301. DOI: 10.3390/life10110301.
- Van Ta T., Bich Thi Nguyen H., Thanh Tran H., The Pham H. Evaluating the association of red blood cell parameters and glycemic control in type 2 diabetic patients at Tien Giang General Hospital. *Arch. Pharma Pract.* 2019;10(4):153–159.
- Blaslov K., Kruljac I., Mirošević G., Gačina P., Kolonić S.O., Vrkljan M. The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy development and progression in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019;71(4):475–481. DOI: 10.3233/CH-180422.

Information on author contributions

Kostitsyna J.A. – collection of material, data analysis, data interpretation, and writing the text of the manuscript.

Мусина Н.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала.

Аржаник М.Б. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Саприна Т.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Musina N.N. – development of study concept and design and collection of material.

Arzhanik M.B. – verification of essential intellectual content.

Saprina T.V. – development of study concept and design, providing rationale for the manuscript, verification of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

All authors have made a significant contribution to research and preparation of the manuscript, read, and approved the final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Костицына Яна Александровна, студент 6-го курса, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: janakostitsyna20@rambler.ru.

Мусина Надежда Нурлановна, аспирант, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7148-6739.

E-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Аржаник Марина Борисовна, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Саприна Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9011-8720.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

 **Костицына Яна Александровна**, e-mail: janakostitsyna20@rambler.ru.

Information about the authors

Jana A. Kostitsyna, 6th Year Student, Siberian State Medical University.

E-mail: janakostitsyna20@rambler.ru.

Nadiezha N. Musina, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-7148-6739.

E-mail: nadiezhdamusina@mail.ru.

Marina B. Arzhanik, Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Tatyana V. Saprina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9011-8720.

E-mail: tanja.v.saprina@mail.ru.

 **Jana A. Kostitsyna**, e-mail: janakostitsyna20@rambler.ru.

Received July 15, 2021

Поступила 15.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-97-103>

УДК 616.13-089:615.472.5.032.13]-06:616.617.55-056.257-037

Значимость абдоминального ожирения и маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий

А.В. Сваровская, Е.А. Кужелева, О.Н. Огуркова, А.А. Гарганеева

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

Аннотация

Цель: изучить значимость абдоминального ожирения и маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включены 225 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст – 57 [51; 63] лет, госпитализированных в стационар с целью выполнения плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования. В зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 127 пациентов с неблагоприятным течением, во 2-ю – 98 обследованных с благоприятным течением. Непосредственно перед стентированием коронарных артерий в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), а также инсулина, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и вычисляли отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5. Показатели липидного спектра определяли ферментативным колориметрическим методом.

Результаты. По данным корреляционного анализа в 1-й группе установлена тесная взаимосвязь отношения ОТ/ОБ с индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,776$; $p = 0,000$), ЭТ-1 ($r = 0,873$; $p = 0,000$), индексом НОМА-IR ($r = 0,544$; $p = 0,000$) и слабая – с базальной гликемией ($r = 0,238$; $p = 0,019$), ИЛ-10 ($r = 0,295$; $p = 0,006$), ИЛ-1 ($r = 0,219$; $p = 0,047$). Во 2-й группе с благоприятным течением доказана слабая связь только с ИМТ ($r = 0,371$; $p = 0,002$) и ЭТ-1 ($r = 0,471$; $p = 0,000$).

Заключение. Таким образом, исследование показало, что ЭТ-1 и отношение ОТ/ОБ более тесно связаны с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарного стентирования по сравнению с другими изучаемыми маркерами.

Ключевые слова:	эндотелин-1, отношение окружности талии к окружности бедер, ожирение, реваскуляризация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. Тема фундаментальных научных исследований – по государственному заданию АААА-А15-115123110026-3.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 197 от 29.04.2021 г.).
Для цитирования:	Сваровская А.В., Кужелева Е.А., Огуркова О.Н., Гарганеева А.А. Значимость абдоминального ожирения и маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):97–103. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-97-103 .

Significance of abdominal obesity and endothelial dysfunction marker in patients undergoing elective coronary stenting

Alla V. Svarovskaya, Elena A. Kuzheleva, Oksana N. Ogurkova,
Alla A. Garganeeva

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

Abstract

Aim. To study the prognostic significance of abdominal obesity and endothelial dysfunction marker in patients undergoing elective coronary stenting.

Material and Methods. The study included 225 patients with coronary artery disease at an average age of 57 [51; 63] years admitted to hospital for the purpose of performing planned endovascular myocardial revascularization through stenting. Depending on the presence or absence of adverse cardiovascular events, the patients were divided into two groups. Group 1 included 127 patients with an unfavorable course of disease; group 2 comprised 98 examined patients with a favorable course. The serum levels of endothelin-1 (ET-1), insulin, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) and the ratio of waist to hip circumference (waist-to-hip ratio) were assessed directly before stenting the coronary arteries. The insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated using the formula: fasting insulin ($\mu\text{IU/mL}$) \times fasting blood glucose (mmol/L)/22.5. The lipid spectrum was determined by the enzymatic colorimetric method.

Results. Correlation analysis of data in group 1 showed the presence of strong relationships of waist-to-hip ratio with body mass index (BMI) ($r = 0.776$; $p = 0.000$), ET-1 ($r = 0.873$; $p = 0.000$), and HOMA-IR index ($r = 0.544$; $p = 0.000$); weak relationships were found with basal glycemia ($r = 0.238$; $p = 0.019$), IL-10 ($r = 0.295$; $p = 0.006$), and IL-1 ($r = 0.219$; $p = 0.047$). Correlation analysis of data in group 2 showed the presence of weak relationships of waist-to-hip ratio with BMI ($r = 0.371$; $p = 0.002$) and ET-1 ($r = 0.471$; $p = 0.000$) only.

Conclusion. The study showed that ET-1 and the waist-to-hip ratio are strongly associated with the risk of adverse cardiovascular events after coronary stenting compared with other markers studied.

Keywords:	endothelin-1, waist-to-hip ratio, obesity, revascularization.
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 NRMC (protocol No. 197 from 29.04.2021).
For citation:	Svarovskaya A.V., Kuzheleva E.A., Ogurkova O.N., Garganeeva A.A. Significance of abdominal obesity and endothelial dysfunction marker in patients undergoing elective coronary stenting. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):97–103. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-97-103 .

Введение

Несмотря на значительные достижения в области разработки стентов и совершенствование подходов к медикаментозному сопровождению пациентов, перенесших процедуру коронарного стентирования, регистрируется частое развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение первого года после вмешательства, тогда как в дальнейшем их частота снижается [1]. Поэтому прогнозирование процессов рестенозирования, развития нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и тромбоза стента в течение первого года после планового стентирования имеет важнейшее значение для оказа-

ния эффективной помощи данной категории больных на амбулаторном этапе [2].

Существует мнение, что экспрессия эндотелина-1 (ЭТ-1) повышается непосредственно после имплантации стента. Наряду со способностью влиять на тонус сосудов, гиперэкспрессия ЭТ-1, во-первых, приводит к вазоконстрикции и снижению коронарного кровотока, что может индуцировать или усугублять ишемию миокарда. Во-вторых, ЭТ-1 снижает продукцию оксида азота (NO) и усиливает деградацию NO, что приводит к дисбалансу между NO и ЭТ-1 и последующей эндотелиальной дисфункции [3]. В-третьих, ЭТ-1 способствует увеличению окислительного стресса и воспалительной

клеточной инфильтрации, которые предрасполагают к образованию, прогрессированию и разрыву атеросклеротических бляшек [4]. По сравнению с традиционными биомаркерами, отражающими процессы повреждения миокарда (тропонин I), сердечный стресс (NT-proBNP) и воспаление (высокочувствительный С-реактивный белок), ЭТ-1 может отражать эндотелиальную функцию, что также важно для развития атеросклероза [5].

Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) играет важную роль в качестве фактора риска развития кардиоваскулярных событий. Данный показатель включен в рутинную оценку риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и может быть использован для стратификации центрального и висцерального ожирения [6]. Увеличение ОТ, как и отношения ОТ/ОБ, предсказывает высокий риск ССЗ как у мужчин, так и у женщин. Результаты регрессионного метаанализа 15 проспективных исследований показали, что увеличение ОТ на 1 см и увеличение отношения ОТ/ОБ на 0,01 единицы были связаны с повышенным риском развития ССЗ на 2 и 5% соответственно [7].

Таким образом, изучение прогностической значимости указанных параметров у пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий, является актуальной задачей, решение которой явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Клинический материал формировался на базе отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В исследование включены 225 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст – 57 [51; 63] лет, госпитализированных в стационар с целью выполнения плановой эндоваскулярной коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования.

Критерии включения: ИБС, наличие показаний для плановой реваскуляризации посредством стентирования.

Критерии исключения: менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

Все пациенты ранее получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут, непосредственно перед стентированием назначалась двойная антиагрегантная терапия: 75 мг ацетилсалициловой кислоты, нагрузочная доза клопидогреля (600 мг/сут) и далее поддерживающая доза – 75 мг/сут не менее 6–12 мес. после стентирования. Медиана наблюдения составила 14,5 (6; 23) мес.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Непосредственно перед стентированием коронарных артерий в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода определяли содержание ЭТ-1. По результатам антропометрии вычисляли отношение ОТ/ОБ. Индекс инсулинооре-

зистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5. Показатели липидного спектра определяли ферментативным колориметрическим методом (DiaSys, Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ SPSS 17 и R.

Количественные показатели описывали медианой (*Me*) и межквартильным интервалом (Q_{25} ; Q_{75}), категориальные показатели – абсолютными и относительными частотами (*n* (%)).

Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в группах использовали U-тест Манна – Уитни, для определения статистически значимых различий категориальных показателей – точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. В качестве порогового был выбран 5%-й уровень значимости. Оценку взаимосвязи признаков проводили при помощи корреляционного анализа (рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты

После выполнения коронарного стентирования все исследуемые пациенты были включены в проспективное наблюдение, в ходе которого регистрировались суммарные кардиоваскулярные «конечные точки», которыми в данном исследовании считали: случаи смерти, развившиеся в результате любого сердечно-сосудистого события и декомпенсации сердечной недостаточности, а также госпитализации в связи с развитием острого коронарного синдрома, нефатального инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и в связи с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности на 1 функциональный класс и более (снижение толерантности к физическим нагрузкам, появление и/или усиление одышки, появление и/или нарастание отеков), возникновение нарушений ритма сердца, потребовавшее хирургической коррекции, повторная реваскуляризация (коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или прогрессированием атеросклероза в коронарных артериях). На завершающем этапе пациенты обеих групп были подвергнуты повторному комплексному обследованию, были установлены кардиоваскулярные события, указанные на рисунке 1.

Таким образом, в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 127 пациентов с неблагоприятным течением, во 2-ю – 98 обследованных с благоприятным течением.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. По основным клинико-демографическим показателям существенных различий между группами выявлено не было.

Все больные получали терапию, согласно современным рекомендациям по лечению. Различий в получаемой терапии выявлено не было (рис. 2).

Согласно данным корреляционного анализа, в 1-й группе с неблагоприятным течением установлена тесная взаимосвязь отношения ОТ/ОБ с ИМТ, ЭТ-1, индексом НОМА-IR и слабая взаимосвязь – с базальной гликемией. Во 2-й группе с благоприятным течением доказана слабая связь только с ИМТ и ЭТ-1 (табл. 2).

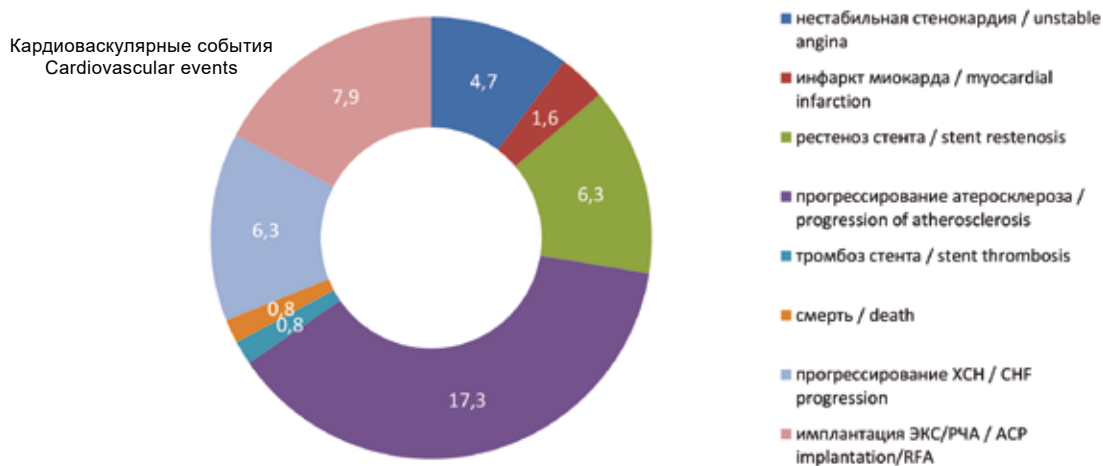


Рис. 1. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. наблюдения у больных ишемической болезнью сердца, перенесших плановое коронарное стентирование

Fig. 1. The incidence of adverse cardiovascular events during 12-month follow-up in coronary artery disease patients who underwent elective coronary stenting

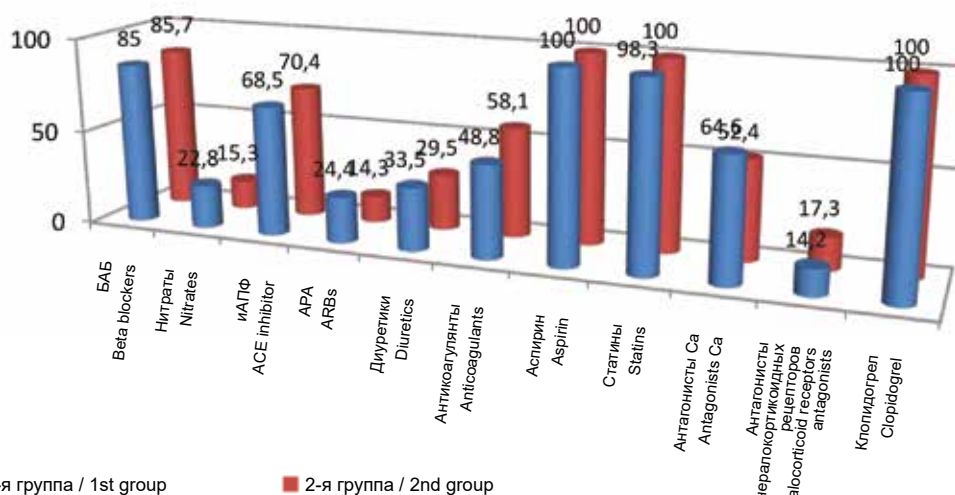


Рис. 2. Сравнительная характеристика лекарственной терапии в группах, абсолютное число (%)

Fig. 2. Comparative characteristics of drug therapy in groups, absolute number (%)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups of patients, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показатели / Parameters	1-я группа (неблагоприятное течение), n = 127 / Group 1 (unfavorable course), n = 127	2-я группа (благоприятное течение), n = 98 / Group 2 (favorable course), n = 98	p
Пол (м./ж.) / Gender (M/F)	108/19	83/15	0,543
Возраст, лет / Age, years	56 (52; 62)	56 (51; 63)	0,717
Стаж ИБС / IHD duration	12 (5; 48)	10 (5; 36)	0,644
ИМТ / BMI	29,39 (27,47; 32,69)	30,07 (28,04; 33,27)	0,231
ОТ/ОБ / Waist-to-hip ratio	1,04 (1,02; 1,05)	1,03 (1,02; 1,04)	0,091

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	1-я группа (неблагоприятное течение), <i>n</i> = 127 Group 1 (unfavorable course), <i>n</i> = 127	2-я группа (благоприятное течение), <i>n</i> = 98 Group 2 (favorable course), <i>n</i> = 98	<i>p</i>
ФК ХСН (NYHA): CFH FC (NYHA):			
– I ФК	19 (15)	-	0,061
– I FC			
– II ФК	102 (80,3)	82 (83,7)	0,521
– II FC			
– III ФК	6 (4,7)	16 (16,3)	0,071
– III FC			
Постинфарктный кардиосклероз, абс. число (%) Postinfarction atherosclerosis, absolute number (%)	88 (69,3)	60 (61,2)	0,461
Фибрилляция предсердий, абс. число (%) Atrial fibrillation, absolute number (%)	62 (48,8)	57 (58,1)	0,336
Артериальная гипертензия, абс. число (%) Arterial hypertension, absolute number (%)	126 (99,2)	98 (100)	0,354
Сахарный диабет, абс. число (%) Diabetes mellitus, absolute number (%)	85 (66,9)	58 (59,2)	0,684
Курение, абс. число (%) Smoking, absolute number (%)	90 (70,9)	61 (62,2)	0,312
Отягощенная наследственность, абс. число (%) Complicated heredity, absolute number (%)	57 (44,9)	42 (42,9)	0,131

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение объема талии/объем бедер.

Note: FC – functional class, CHF – chronic heart failure, IHD – ischemic heart disease, BMI – body mass index.

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи отношения ОТ/ОБ с клинико-лабораторными параметрами

Table 2. Correlational relationships of waist-to-hip ratio with clinical and laboratory parameters

Показатели Parameters	Коэффициенты корреляции Спирмена Spearman's correlation coefficients	
	1-я группа (неблагоприятное течение), <i>n</i> = 127 Group 1 (unfavorable course), <i>n</i> = 127	2-я группа (благоприятное течение), <i>n</i> = 98 Group 2 (favorable course), <i>n</i> = 98
Отношение ОТ/ОБ & ИМТ Waist-to-hip ratio & BMI	$r = 0,776; p = 0,000$	$r = 0,371; p = 0,002$
Отношение ОТ/ОБ & ТГ Waist-to-hip ratio & TC	$r = 0,135; p = 0,251$	$r = 0,074; p = 0,484$
Отношение ОТ/ОБ & ХС-ЛПНП Waist-to-hip ratio & LDL cholesterol	$r = 0,144; p = 0,145$	$r = 0,152; p = 0,161$
Отношение ОТ/ОБ & базальная гликемия Waist-to-hip ratio & basal glycemia	$r = 0,238; p = 0,019$	$r = 0,033; p = 0,757$
Отношение ОТ/ОБ & ЭТ-1 Waist-to-hip ratio & ET-1	$r = 0,873; p = 0,000$	$r = 0,471; p = 0,000$
Отношение ОТ/ОБ & НОМА-IR Waist-to-hip ratio & HOMA-IR	$r = 0,544; p = 0,000$	$r = 0,151; p = 0,284$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – объем талии/объем бедер, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭТ-1 – эндотелин-1, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Note: BMI – body mass index, TC – triglycerides, LDL – low density lipoprotein, ET-1 – endothelin-1, HOMA-IR – insulin resistance index.

Обсуждение

Изучение феномена висцерального ожирения как одного из наиболее значимых факторов риска ССЗ и потребность в простом, доступном и достоверном методе оценки количества абдоминальной жировой ткани привели многих исследователей к использованию параметра ОТ и отношения ОТ/ОБ. Оценка ОТ представляет собой наиболее простой способ измерения, характеризующего абдоминальный тип распределения жировой ткани.

Несмотря на тесную взаимосвязь ОТ и ИМТ, измерение ОТ, в отличие от определения ИМТ, позволяет оценить не только степень отклонения массы тела от нормы, но и выраженность абдоминальной формы ожирения. Об этом свидетельствует высокая корреляционная связь по результатам исследования с использованием компьютерной томографии абдоминальной области между ОТ, с одной стороны, и висцеральной жировой тканью ($r = 0,696$), подкожной жировой тканью ($r = 0,828$), с другой стороны [8].

Однако ОТ представляет собой суррогатный параметр, не дающий информации о преобладании подкожного или интраабдоминального компонентов жировой ткани. В связи с этим более предпочтительным представляется отношение ОТ/ОБ, характеризующее распределение подкожной клетчатки на уровне бедра и талии и тем самым определяющее выраженность висцерального депо. Использование ОТ и ОТ/ОБ позволяет выделить группу «метаболически толстых» пациентов из числа лиц с нормальным ИМТ.

Возможности верификации абдоминального ожирения с помощью ОТ и ОТ/ОБ обуславливают значение этих антропометрических методов для стратификации риска ССЗ и метаболического синдрома. В исследовании О.В. Груздевой (2015) отмечено повышение риска развития сахарного диабета в 10 раз у лиц с высоким значением ОТ, увеличение относительного риска ИБС в 1,5–2,5 раза при сравнении пациентов с высоким и низким значением ОТ, а также ассоциация высокого кардиометаболического риска с повышением отношения ОТ/ОБ независимо от ИМТ, в том числе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [9].

Уровень ЭТ-1 в плазме крови ранее был идентифицирован как новый маркер тяжести заболевания и клини-

ческого исхода у пациентов с ИБС [10] и ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ИБС [11, 12].

В исследовании А.П. Голикова и соавт. (2017) установлены наиболее значимые предикторы, влияющие на развитие неблагоприятных исходов в течение года наблюдения у больных сахарным диабетом с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, которыми оказались: *мультифокальный атеросклероз*, снижение фракции выброса левого желудочка менее 51% и уровень ЭТ-1 – более 0,87 фмоль/мл [13].

Данные, полученные в результате исследования, использовались для прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 12 мес. после перенесенного коронарного стентирования.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что ЭТ-1 и отношение ОТ/ОБ более тесно связаны с риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий после коронарного стентирования по сравнению с другими изучаемыми маркерами.

Литература

1. Тепляков А.Т., Лукинов А.В., Левшин А.В., Рыбальченко Е.В., Кузнецова А.В. Возможность неинвазивной диагностики коронарного рестеноза при оценке динамики показателей вариабельности ритма сердца. *Клиническая медицина*. 2010;88(3):21–25.
2. Сваровская А.В., Тепляков А.Т. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 2018:332.
3. Zhang C., Tian J., Jiang L., Xu L., Liu J., Zhao X. et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 level among patients with three-vessel disease: A cohort study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019;26(11):959–969. DOI: 10.5551/jat.47324.
4. Li M.W., Mian M.O., Barhoumi T., Rehman A., Mann K., Paradis P. et al. Endothelin-1 overexpression exacerbates atherosclerosis and induces aortic aneurysms in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(10):2306–2315. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302028.
5. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
6. Ahmad N., Adam S.I., Nawi A.M., Hassan M.R., Ghazi H.F. Abdominal obesity indicators: Waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. *Int. J. Prev. Med.* 2016;7:82. DOI: 10.4103/2008-7802.183654.
7. Tutunchi H., Ostadrahimi A., Hosseinzadeh-Attar M.-J., Miryan M., Mobasser M., Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes. Rev.* 2020;21(2):e12952. DOI: 10.1111/obr.12952.

References

1. Teplyakov A.T., Lukinov A.V., Levshin A.V., Rybalchenko E.V., Kuznetsova A.V. Possibility of noninvasive diagnosis of coronary restenosis in assessing the dynamics of heart rate variability. *Clinical Medicine*. 2010;88(3):21–26 (In Russ.).
2. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T. Insulin resistance in diabetes mellitus. Control of the risk of cardiovascular complications. Tomsk: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science; 2018:332 (In Russ.).
3. Zhang C., Tian J., Jiang L., Xu L., Liu J., Zhao X. et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 level among patients with three-vessel disease: A cohort study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019;26(11):959–969. DOI: 10.5551/jat.47324.
4. Li M.W., Mian M.O., Barhoumi T., Rehman A., Mann K., Paradis P. et al. Endothelin-1 overexpression exacerbates atherosclerosis and in-

8. Kim D.-W., Kim J.-Y., Jeong H. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as a predictors of abdominal fat distribution in male examinees from the Health Promotion Center. *Korean J. Fam. Pract.* 2017;7(4):596–599. DOI: 10.21215/kjfp.2017.7.4.596.
9. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Дылева Ю.А., Кокос А.А., Федорова Т.С. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015;120(4):59–67. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-59-67.
10. Chen J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q. et al. Plasma big endothelin-1 level and the severity of new-onset stable coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015;22(2):126–135. DOI: 10.5551/jat.26401.
11. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., Omland T., Sloan S., Jarolim P. et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation*. 2012;125(2):233–240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063842.
12. Zhou B.Y., Guo Y.L., Wu N.Q., Zhu C.G., Gao Y., Qing P. et al. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: A cohort study in patients with stable coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2017;230:76–79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.082.
13. Голиков А.П., Бернс С.А., Стрюк П.И., Шмидт Е.А., Голикова А.А., Барбараш О.Л. Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (по результатам регистра). *Терапевтический архив*. 2017;89(3):65–71. DOI: 10.17116/terarkh201789365-71.

- duces aortic aneurysms in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(10):2306–2315. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302028.
5. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* 2016;68(2):357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
6. Ahmad N., Adam S.I., Nawi A.M., Hassan M.R., Ghazi H.F. Abdominal obesity indicators: Waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. *Int. J. Prev. Med.* 2016;7:82. DOI: 10.4103/2008-7802.183654.
7. Tutunchi H., Ostadrahimi A., Hosseinzadeh-Attar M.-J., Miryan M., Mobasser M., Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes. Rev.* 2020;21(2):e12952. DOI: 10.1111/obr.12952.

8. Kim D.-W., Kim J.-Y., Jeong H. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of abdominal fat distribution in male examinees from the Health Promotion Center. *Korean J. Fam. Pract.* 2017;7(4):596–599. DOI: 10.21215/kjfp.2017.7.4.596.
9. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Dyleva Yu.A., Kokov A.A., Fedorova T.S. et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;120(4):59–67 (In Russ.). DOI: 10.15829/15604071-2015-4-59-67.
10. Chen J., Chen M.H., Guo Y.L., Zhu C.G., Xu R.X., Dong Q. et al. Plasma big endothelin-1 level and the severity of new-onset stable coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015;22(2):126–135. DOI: 10.5551/jat.26401.
11. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., Omland T., Sloan S., Jarolim P. et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation.* 2012;125(2):233–240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063842.
12. Zhou B.Y., Guo Y.L., Wu N.Q., Zhu C.G., Gao Y., Qing P. et al. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: A cohort study in patients with stable coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2017;230:76–79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.082.
13. Golikov A.P., Burns S.A., Stryuk R.I., Schmidt E.A., Golikova A.A., Barbarash O.L. The prognostic factors in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in combination with type 2 diabetes mellitus (register results). *Therapeutic Archive.* 2017;89(3):65–71 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789365-71.

Информация о вкладе авторов

Сваровская А.В. – клиническое обоснование статьи, заполнение электронной базы данных на пациентов, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, одобрение окончательной версии.

Кужелева Е.А. – статистическая обработка результатов, разработка формулы изобретения.

Огуркова О.Н. – выполнение лабораторных исследований.

Гарганеева А.А. – теоретическое обоснование статьи, значительный вклад в концепцию и структуру исследования, одобрение окончательной версии.

Information on author contributions

Svarovskaya A.V. – clinical rationale of the study, patient electronic database provisioning, significant contribution to data analysis and interpretation, and approval of the final version of the manuscript for publication.

Kuzheleva E.A. – statistical processing of results and development of formula of invention.

Ogurkova O.N. – performance of laboratory tests.

Garganeeva A.A. – theoretical substantiation of the article, significant contribution to study concept and design, and approval of the final version of the manuscript for publication.

Сведения об авторах

Сваровская Алла Владимировна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: kuznecova-alla@list.ru.

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8070-2234.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.

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

 **Сваровская Алла Владимировна**, e-mail: kuznecova-alla@list.ru.

Information about the authors

Alla V. Svarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: kuznecova-alla@list.ru.

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8070-2234.

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.

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

 **Alla V. Svarovskaya**, e-mail: kuznecova-alla@list.ru.

Received April 29, 2021

Поступила 29.04.2021

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110>

УДК 616-002.78-06-037:616.12-008.331.1-07

Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой

М.В. Губанова¹, Н.Н. Кушнарченко², Т.М. Караваева²

¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина», 672040, Российская Федерация, Чита, ул. Горбунова, 11

² Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Российская Федерация, Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Цель исследования: разработать модель ранней диагностики артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой, основанную на данных суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное проспективное исследование 69 пациентов с подагрой. Было выделено 3 исследуемые группы: 1-я группа (основная) – 41 мужчина с подагрой и АГ, 2-я группа (группа сравнения) – 28 мужчин с подагрой с нормальным уровнем АД, 3-я группа (контрольная) включала 30 относительно здоровых мужчин. СМАД проводили в амбулаторных условиях прибором BPLab («Петр Телегин», Россия).

Результаты. Были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по показателям минимального, среднего, максимального суточного систолического артериального давления (САД) у пациентов основной группы и группы сравнения ($p < 0,001$), пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,001$), среднего и максимального суточного диастолического артериального давления (ДАД) – у пациентов основной группы и группы сравнения ($p < 0,001$), пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,001$), минимального, среднего и максимального суточного пульсового давления (ПД) – у пациентов основной группы и группы сравнения ($p < 0,001$), пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,001$), среднего и максимального суточного ПД – у пациентов группы сравнения и контрольной группы ($p < 0,001$). У пациентов, страдающих АГ, медианы показателей минимального, среднего и максимального суточного САД превышали соответствующие показатели больных подагрой с нормальным АД, а также показатели здоровых мужчин. Медианы среднего и максимального суточного ДАД были значительно выше в основной группе, чем в группе сравнения и в контрольной группе. Медианы минимального, среднего и максимального суточного пульсового ПД у больных подагрой и АГ превышали медианы контрольной группы. У мужчин основной группы по сравнению с группой сравнения были повышены медианные значения среднего и максимального суточного ПД. На основе построенной модели бинарной логистической регрессии был создан прогностический алгоритм развития АГ у больных подагрой с показателями СМАД в качестве предикторов и пороговым значением K . При значении $K > 0,54$ прогнозировалось развитие АГ у больных подагрой. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,84, специфичность – 0,95.

Заключение. Модель, основанная на определении среднесуточных САД min, САД mean, САД max, позволяет с точностью 90% проводить раннюю диагностику АГ у больных подагрой.

Ключевые слова:	подагра, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 64 от 23.06.2014 г.).
Для цитирования:	Губанова М.В., Кушнарченко Н.Н., Караваева Т.М. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2021;36(3):104–110. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110 .

Губанова Марина Валерьевна, e-mail: mgubanova@inbox.ru.

Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in prediction of hypertension development in patients with gout

Marina V. Gubanova¹, Natalya N. Kushnarenko², Tatyana M. Karavaeva²

¹ Clinical hospital "Russian Railways-Medicine",
11, Gorbunov str., Chita, 672040, Russian Federation

² Chita State Medical Academy,
39a, Gorky str., Chita, 672090, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to develop the model for establishing early diagnosis of hypertension in patients with gout. The model was based on data of 24-hour blood pressure monitoring.

Material and Methods. A total of 69 patients with gout were enrolled in a single-stage cross-sectional prospective study. Three study groups were assigned as follows: group 1 (main group) comprised hypertensive men with gout ($n = 41$); group 2 (comparison group) comprised normotensive men with gout ($n = 28$); group 3 (control) included relatively healthy men ($n = 30$). Daily blood pressure monitoring was performed on an outpatient basis using a BPLab device (Peter Telegin, Russia).

Results. The significant intergroup differences were found in the following parameters: lowest, mean, and highest 24-hour systolic blood pressure (SBP) values in patients of main and comparison groups ($p < 0.001$) and in patients of main and control groups ($p < 0.001$); mean and maximum 24-hour diastolic blood pressure (DBP) values in patients of main and comparison groups ($p < 0.001$) and in patients of main and control groups ($p < 0.001$); lowest, mean, and highest 24-hour pulse blood pressure (PBP) values in patients of main and comparison groups ($p < 0.001$) and in patients of main and control groups ($p < 0.001$); mean, and maximum 24-hour PBP values in patients of comparison and control groups ($p < 0.001$). Median values of the lowest, mean, and highest 24-hour SBP in hypertensive patients with gout were significantly higher than the corresponding values in normotensive patients with gout and healthy men of group 3 ($p < 0.001$). Median values of mean and maximum 24-hour DBP in main group were higher than the corresponding values in comparison group and control group ($p < 0.001$). Median values of the lowest, mean, and highest 24-hour PBP in hypertensive patients with gout exceeded the corresponding values of patients of control group ($p < 0.001$). Median values of the mean and maximum 24-hour PBP in main group exceeded the corresponding values of patients of comparison group ($p < 0.001$). Based on the binary logistic regression model, the prognostic algorithm for hypertension development in gout patients was created using the parameters of 24-hour blood pressure monitoring as predictors and the cut-off K value. If the value of K was > 0.54 , then the hypertension development was predicted in gout patients. The sensitivity of developed diagnostic model was 0.84, and the specificity was 0.95.

Conclusion. The proposed model, based on the assessment of average-daily values of the lowest, mean, and highest SBP, allowed to establish early diagnosis of hypertension in patients with gout with the accuracy of up to 90%.

Keywords:	gout, hypertension, daily blood pressure monitoring.
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. Authors declare that there are no possible conflicts of interest. The study was approved by the Ethics Committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 64 from 23.06.2014).
For citation:	Gubanova M.V., Kushnarenko N.N., Karavaeva T.M. Clinical significance of 24-hour blood pressure monitoring in prediction of hypertension development in patients with gout. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):104–110. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110 .

Введение

Подагра является самой распространенной формой воспалительного артрита, обусловленной отложением кристаллов моноурата натрия (МУН), образующихся в результате длительной гиперурикемии [1]. Помимо «классических» суставных проявлений подагра характе-

ризуется высокой частотой сопутствующих заболеваний, прежде всего, почек и сердечно-сосудистых патологий, а также высокой смертностью, превышающей популяционную [2]. Особый вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений при подагре вносит артериальная гипертензия (АГ) [3, 4]. Последние два десятилетия посвящены исследованию сложных

клинико-патогенетических взаимодействий повышенного уровня мочевой кислоты и АГ [5, 6]. Действительно, повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови в результате воздействия внешнесредовых и генетических факторов способствует инициации иммуновоспалительных нарушений, окислительного стресса, циклооксигеназы-2, пролиферации эндотелия, гломерулотубулярного повреждения, формированию тубулоинтерстициального фиброза, нейрогуморальной активации, индуцирующих повышение артериального давления (АД) [7, 8]. В свою очередь наличие АГ способствует утяжелению некоторых сопутствующих состояний – инсулинорезистентности, дислипидемии, хронической болезни почек, создавая порочный круг причинно-следственных взаимосвязей повышенного уровня уратов и развития подагры в будущем [5, 9]. Таким образом, ранняя диагностика и лечение АГ у больных подагрой является важным в плане контроля связанных с АГ сопутствующих состояний [3].

Цель исследования: разработать модель ранней диагностики АГ у больных подагрой, основанную на данных суточного мониторирования АД (СМАД).

Материал и методы

В течение 2011–2016 гг. проведено одномоментное поперечное исследование с участием 69 пациентов

Критерии включения: пациенты мужского пола с подтвержденным диагнозом подагры, установленным в соответствии с рекомендациями ACR/EULAR (2015) [10] или имеющие один или несколько критериев S.L Wallace (1977) [11].

Критерии исключения: наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, дебют АГ до возникновения вспышки подагрического артрита, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в стадию обострения, алиментарно-конституциональное ожирение.

Были выделены 3 исследуемые параллельные группы: 1-я группа (основная) – 41 мужчина с подагрой и АГ, 2-я группа (группа сравнения) – 28 мужчин с подагрой с нормальным уровнем АД, 3-я группа (контрольная) включала 30 относительно здоровых мужчин.

Исследование одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 64 от 23.06.2014 г.). Перед проведением комплекса необходимых исследований получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Всем пациентам проведено общеклиническое и лабораторное (определение концентрации мочевой кислоты сыворотки крови) обследование. СМАД проводили в амбулаторных условиях прибором BPLab («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать показатели периферического и центрального аортального давления. Интервал измерений составлял 15 мин днем (06:00– 22:00) и 30 мин ночью (22:00– 06:00). Изучали общепринятые параметры СМАД: средние значения АД, вариабельность АД, индексы гипер- и гипотензии, степень ночного снижения АД.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS STATISTICS, Version 25.0 (IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями

«Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [12]. Учитывая численность исследуемых групп (менее 50), оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. В отсутствие нормальности распределения признаков данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q_1, Q_3]$). Различия количественных показателей в трех независимых группах пациентов выявлялись по критерию Краскела – Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения количественных показателей в группах проводились по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для определения степени линейных взаимосвязей между возможными предикторами АГ у больных подагрой использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами оценивали по шкале Чеддока [13]. Методом логистической регрессии была создана модель, позволяющая прогнозировать развитие АГ у больных подагрой [13]. Для анализа качества предлагаемой прогностической модели был выполнен ее ROC-анализ [13].

Результаты во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 69 мужчин в возрасте 52,0 [41,3; 57,8] лет с диагнозом «подагра» с различным клиническим течением заболевания (интермиттирующим и хроническим), одинаково сопоставимым по дозе ингибитора ксантиноксидазы (аллопуринола). Медиана возраста дебюта подагры составила 43,0 [36,0; 47,0] года. У преобладающего большинства пациентов (58 человек, 84%) отмечалось классическое начало заболевания (интенсивные боли в плюснефаланговом суставе большого пальца стопы). У 11 (16%) мужчин начало болезни имело атипичную картину, что послужило причиной поздней диагностики подагры (табл. 1).

Нами были изучены основные показатели периферической гемодинамики методом СМАД с оценкой суточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового давления (ПД), таблица 2.

Установлено, что у больных подагрой, страдающих АГ, медиана среднесуточного САД была на 10,5% выше значений медианы среднесуточного САД у пациентов с подагрой с нормальным уровнем АД и на 14% выше медианы среднесуточного САД у здоровых лиц.

Кроме того, у пациентов 1-й группы медиана среднесуточного ДАД увеличивалась в среднем на 11,5% по сравнению со 2-й группой и на 8,5% – по сравнению с 3-й группой.

При анализе параметров ПД установлено, что медиана среднесуточного ПД у больных подагрой с АГ превышала медиану данного показателя в контрольной группе в 1,31 раза и в группе сравнения – в 1,21 раза.

Обращает на себя внимание тот факт, что медианные показатели среднесуточного ПД у пациентов 2-й группы увеличивались относительно контрольной группы в 1,16 раза, что может указывать на повышение жесткости крупных артерий у мужчин, страдающих подагрой с нормальными цифрами АД.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных подагрой в исследуемых группах, $df = 2$ **Table 1.** Clinical characteristics of patients with gout in the study groups, $df = 2$

Показатели Parameters	Исследуемые группы Study groups	
	1-я группа, $n = 41$ Group 1, $n = 41$	2-я группа, $n = 28$ Group 2, $n = 28$
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years	7,5 [3,0; 13,5]*	2,0 [1,0; 3,0]
Частота рецидивов артрита в год Frequency of arthritis relapses per year	4,0 [2,0; 7,0]*	2,0 [0,5; 2,0]
Количество пораженных суставов Number of affected joints	5,0 [2,0; 7,0]*	2,0 [1,0; 2,0]
Длительность артрита, дни Duration of arthritis, days	6,0 [5,0; 15,0]*	3,0 [2,0; 4,0]
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л Uric acid level, mmol/L	614,4 [509,2; 680,8]*	507,66 [472,28; 578,4]
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	0,98 [0,93; 1,3]	1,2 [1,15; 1,25]
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	2,5 [1,5; 3,3]*	3,6 [3,5; 3,7]
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	2,4 [1,7; 5,4]*	2,1 [1,7; 3,8]
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,16 [4,6; 5,6]	5,5 [5,3; 5,8]
Индекс атерогенности, ммоль/л Atherogenic index, mmol/L	4,3 [3,4; 4,8]*	3,75 [3,5; 3,8]
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	30,6 [28,2; 33,1]	29,9 [26,7; 32,1]

Примечание: * – $p < 0,01$ – статистическая значимость различий пациентов с подагрой и пациентов контрольной группы.

Note: * – $p < 0.01$ – significant differences between patients with gout and patients of control group.

Таблица 2. Показатели периферической гемодинамики в исследуемых группах, $df = 2$ **Table 2.** Parameters of peripheral hemodynamics in the study groups, $df = 2$

Клинические параметры Clinical parameters	Исследуемые группы Study groups		
	1-я группа, $n = 41$ Group 1, $n = 41$	2-я группа, $n = 28$ Group 2, $n = 28$	3-я группа, $n = 30$ Group 3, $n = 30$
Суточное САД min, мм рт. ст. Lowest 24-hour SBP, mm Hg	104,2 [102,0; 106,4] *,***	95,7 [94,5; 97,0]	89,9 [88,4; 91,5]
Суточное САД mean, мм рт. ст. Mean 24-hour SBP, mm Hg	134,6 [132,8; 136,4] *,***	119,6 [118,5; 120,6]	114,9 [113,3; 116,4]
Суточное САД max, мм рт. ст. Highest 24-hour SBP, mm Hg	167,1 [164,4; 169,7] *,***	148,4 [146,5; 150,2]	142,8 [140,3; 145,3]
Суточное ДАД mean, мм рт. ст. Mean 24-hour DBP, mm Hg	78,9 [77,1; 80,7] *,***	70,2 [69,1; 71,3]	72,4 [71,1; 73,7]
Суточное ДАД max, мм рт. ст. Highest 24-hour DBP, mm Hg	109,0 [106,7; 111,3] *,***	96,0 [93,6; 98,2]	98,8 [96,3; 101,2]
Суточное ПД min, мм рт. ст. Lowest 24-hour PBP, mm Hg	35,1 [33,6; 36,6] *,***	31,8 [30,8; 32,9] **	28,3 [27,4; 29,3]
Суточное ПД mean, мм рт. ст. Mean 24-hour PBP, mm Hg	55,8 [54,3; 57,3] *,***	49,9 [48,8; 51,1] **	42,6 [41,7; 43,4]
Суточное ПД max, мм рт. ст. Highest 24-hour PBP, mm Hg	81,8 [79,3; 84,2] *,***	70,6 [68,3; 72,9] **	59,5 [57,8; 61,2]

Примечание: * – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения, ** – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий группы сравнения с контрольной группой, *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий основной группы с контрольной группой.

Note: * – $p < 0.001$ – significant differences between main group and comparison group. ** – $p < 0.05$ – significant differences between comparison group and control group, *** – $p < 0.001$ significant differences between main group and control group.

Согласно современным представлениям, среднесуточная величина пульсового АД > 53 мм рт. ст. ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом у больных АГ [14].

Важным критерием, определяющим безопасный уровень АД, является индекс времени (ИВ). Данный показатель определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический («безопасный») уровень, т. е. демонстрирует, в каком проценте времени от общей длительности мониторирования АД было выше

(ниже) нормального, причем условной границей нормы для дневного времени считается 140/90, а для ночного – 125–130/80 мм рт. ст. ИВ у большинства здоровых лиц колеблется от 10 до 20% и не превышает 25%. Значение ИВ для САД более 25% считается патологическим, что дает основание для постановки диагноза лабильной АГ. Стабильная АГ диагностируется при ИВ не менее чем у 50% пациентов в дневное и ночное время [15]. На основании анализа этого показателя у пациентов основной группы диагностирована систоло-диастолическая (лабильная и

стабильная) АГ. В данную группу были внесены пациенты с ИВ, превышающим 25% (табл. 3).

Установлено, что у больных подагрой, страдающих АГ, медианные значения ИВ САД днем, ИВ САД ночью, ИВ ДАД днем увеличивались относительно группы сравнения более чем в 7 раз ($p < 0,001$), величины ИВ ДАД ночью – в 4,4 раза ($p < 0,001$).

Медианные показатели ИВ САД днем и ИВ САД ночью у больных подагрой с АГ превышали аналогичные

показатели контрольной группы более чем в 8,43 раза ($p < 0,001$). Медианы ИВ ДАД днем и ИВ ДАД ночью у больных 1-й группы превышали таковые 3-й группы более чем в 3,25 раза ($p < 0,001$).

Были определены значимые независимые предикторы развития АГ у больных подагрой – показатели СМАД, построена модель бинарной логистической регрессии, на основе которой был получен алгоритм для ранней диагностики АГ у больных подагрой (табл. 4).

Таблица 3. Показатели индекса времени в исследуемых группах, $df = 2$

Table 3. Time index values in the study groups, $df = 2$

Клинические параметры Clinical parameters	Исследуемые группы Study groups			Уровень статистической значимости различий Statistical significance
	1-я группа, $n = 41$ Group 1 $n = 41$	2-я группа, $n = 28$ Group 2 $n = 28$	3-я группа, $n = 30$ Group 3 $n = 30$	
ИВ САДд SBP TI, day	47,7 [42,2; 53,2]	6,4 [5,1; 7,8]	4,4 [3,0; 5,7]	< 0,001
ИВ САДн SBP TI, night	49,7 [43,3; 56,2]	6,4 [5,3; 7,6]	8,2 [6,2; 10,2]	< 0,001
ИВ ДАДд DBP TI, day	29,2 [24,0; 34,4]	4,0 [2,7; 5,3]	7,7 [5,5; 9,8]	< 0,001
ИВ ДАДн DBP TI, night	41,5 [34,8; 48,1]	9,4 [6,9; 11,8]	15,3 [12,5; 18,2]	< 0,001

Таблица 4. Коэффициенты регрессии в разработанной модели

Table 4. Regression coefficients in the developed model

Модель Model	B	Среднеквадратичная ошибка Root-mean-square error	Вальд Wald	Число степеней свободы Degree of freedom	Значимость Significance	Exp (B)
Константа Constant	51,93	13,52	14,75	1	0,001	0,001
САД min Lowest SBP	-0,14	0,08	3,02	1	0,082	0,869
САД mean Mean SBP	0,39	0,11	12,41	1	0,001	1,477
САД max Highest SBP	0,11	0,06	3,73	1	0,053	1,111

Согласно построенному прогностическому алгоритму для каждого пациента вычислялась величина К, определяемая формулой:

$$K = \frac{1}{1 + e^{51,93 + 0,14 \times \text{САД min} - \text{САД mean} - 0,11 \times \text{САД max}}}$$

где e – математическая константа, равная приблизительно 2,72; САД min – минимальное суточное САД (мм рт. ст.); САД mean – среднесуточное САД (мм рт. ст.); САД max – максимальное суточное САД (мм рт. ст.). Вычисленное значение К сравнивалось с пороговым значением 0,54, определенным в модели логистической регрессии. При значении $K > 0,54$ прогнозируется развитие АГ у больных подагрой. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,84, специфичность – 0,95; площадь под ROC-кривой – 0,95 (95% ДИ = 0,91–0,99), рисунок 1.

Учитывая сложность необходимых расчетов, для упрощения использования способа в повседневной клинической практике создано приложение для Android в среде разработки Delphi (Delphi 10.3.3 Rio, Embarcadero Technologies, License No. 2UNK-Z9NG5B-DYPETV-3J8D, США), которое позволяет подтвердить факт развития АГ у больных подагрой. Использование данного алгоритма позволит не только выявить наличие АГ, но и своевременно назначить антигипертензивную терапию.

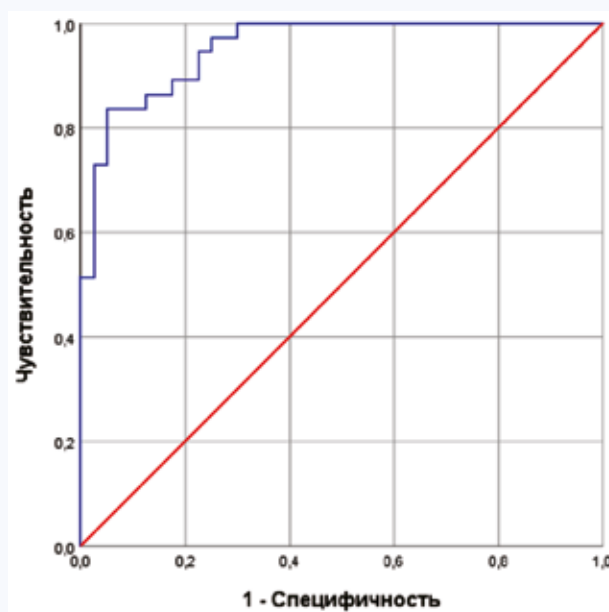


Рис. 1. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели
Fig. 1. The area under the ROC curve for the developed model

Закключение

При изучении параметров СМАД установлено превышение значений среднесуточного минимального, среднего и максимального САД, среднего и максимального ДАД, минимального, среднего и максимального ПД у больных подагрой и АГ по сравнению с мужчинами, страдающими подагрой, с нормальными цифрами АД и здоровыми лицами. Однако при анализе ПД в группе больных подагрой с нормотонией выявлено значимое различие параметров минимального, среднего и максимального среднесуточ-

ного ПД по сравнению с контрольной группой, что указывает на повышение риска развития АГ у данной категории больных. При оценке величин индексов нагрузки выявлено увеличение ИВ для САД и ДАД днем и ночью у пациентов, страдающих подагрой и АГ, по сравнению с больными подагрой с нормальными цифрами АД и здоровыми лицами. Модель, основанная на определении среднесуточных САД min, САД mean, САД max, позволяет с точностью в 90% проводить раннюю диагностику АГ у больных подагрой.

Литература

- Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- Kuo C.F., Luo S.F. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017;13(4):200–201. DOI: 10.1038/nr-rheum.2017.27.
- Richette P., Clerson P., Perissin L. Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(1):142–147. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
- Цыганкова Д.П., Федорова Н.В., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б. и др. Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):111–118. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-111-118.
- 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.
- Полянская А.В., Тузкова Т.С., Патурская О.А. Клиническая характеристика, особенности коморбидности и кардиальных нарушений у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией. *Военная медицина*. 2018;2:57–60.
- Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1811–1821. DOI: 10.1056/NEJMra0800885.
- Кушнаренко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведева Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):142–150. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150.
- Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрипочечного сосудистого сопротивления. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):478–489. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
- Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/ EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581–585.
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yü T.F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895–900. DOI: 10.1002/art.1780200320.
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and method sinthepublished literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31–36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
- Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:169–176. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algorithmy-korreljacionnogo-analiza-dannyh-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 9.07.2021).
- Islam M.S. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956:109–116. DOI: 10.1007/5584_2016_177.
- Рогоза А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: пособие для врачей. М.: Медика; 2007:72.
- Koshelskaya O.A., Zhuravleva O.A., Karpov R.S. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: Relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. *Arterial Hypertension*. 2018;24(4):478–489 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
- Eliseev M.S. Classification criteria for gout (ACR/ EULAR recommendations). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2015;53(6):581–585 (In Russ.).
- Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yü T.F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895–900. DOI: 10.1002/art.1780200320.
- Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and method sinthepublished literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31–36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
- Mudrov V.A. Algorithms of correlation analysis of data in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikalsky Meditsinskii Vestnik*. 2020;2:169–176 (In Russ.). URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algorithmy-korreljacionnogo-analiza-dannyh-v-biomedicinskih-issledovanijah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (available: 9.07.2021).
- Islam M.S. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956:109–116. DOI: 10.1007/5584_2016_177.
- Rogoz A.N. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy: A manual for doctors. Moscow: Medica; 2007:72 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Губанова М.В., Кушнарченко Н.Н. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, сформировали выборку пациентов.

Губанова М.В. организовала сбор данных.

Губанова М.В., Кушнарченко Н.Н. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи.

Караваяева Т.М. участвовала в обсуждении результатов, проводила детальную проверку библиографических источников.

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

Губанова Марина Валерьевна, врач отделения функциональной диагностики, Клиническая больница «РЖД-Медицина». ORCID 0000-0002-8333-7674.

E-mail: mgubanova@inbox.ru.

Кушнарченко Наталья Николаевна, д-р мед. наук, 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.

Караваяева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент кафедры химии и биохимии, Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0487-6275.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

 **Губанова Марина Валерьевна**, e-mail: mgubanova@inbox.ru.

Information on author contributions

Gubanova M.V., Kushnarenko N.N. proposed study concept, developed study protocol, and formed patient sample.

Gubanova M.V. managed data collection.

Gubanova M.V., Kushnarenko N.N. analyzed and interpreted data and wrote the first version of the manuscript.

Karavaeva T.M. contributed to the discussion of results and performed a detailed verification of bibliographic sources.

All authors have read and approved the final version of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for their accuracy and integrity.

Information about the authors

Marina V. Gubanova, Functional Diagnostics Physician, Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". ORCID 0000-0002-8333-7674.


E-mail: mgubanova@inbox.ru.

Natalya N. Kushnarenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Diseases, Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0002-0350-0698.

E-mail: natalia.kushnarenko1@gmail.com.

Tatyana M. Karavaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine; Associate Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, Chita State Medical Academy. ORCID 0000-0002-0487-6275.

E-mail: KaTany1@yandex.ru.

 **Marina V. Gubanova**, e-mail: mgubanova@inbox.ru.

Received July 12, 2021

Поступила 12.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-111-118>

УДК 616.12-005.4-036.11:616.124.2-073.27]:[616-022.6:578.825.11]

Features of the course of acute decompensated ischemic heart failure and/or ongoing adverse left ventricular remodeling in patients with identified human herpes virus type 6

Ekaterina V. Kruchinkina, Oksana N. Ogurkova, Anna M. Gusakova,
Tatyana E. Suslova, Vyacheslav V. Ryabov

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

Abstract

Objective. To determine serum levels of immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) antibodies to human herpes virus type 6 (HHV-6) (anti-HHV-6) and features of clinical and morphological portrait in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) of ischemic genesis and/or adverse left ventricular (LV) remodeling.

Material and Methods. This open-label, nonrandomized, single-center, prospective trial was registered at clinicaltrials.gov (#NCT02649517) and comprised 25 patients (84% men) with ADHF and LV ejection fraction (EF) \leq 40%. All patients underwent endomyocardial biopsy (EMB) with immunohistochemistry (IHC) analysis for the presence of HHV-6, complement C1q, major histocompatibility complex of class II (MHC II), and B-lymphocyte antigen (CD19) as the markers of autoimmune reaction as well as the serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG. Serum levels of IgM and IgG were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the calculation of positivity coefficient (PC) according to manufacturer instructions. The test results were interpreted as positive when PC value was greater than 0.8.

Results. The endomyocardial biopsy study detected HHV-6 antigen expression in 15 (60%) out of 25 enrolled patients including 10 cases with diagnosed HHV-6-positive myocarditis and five patients with carriage of viruses. According to IHC, the autoimmune HHV-6 myocarditis was confirmed in three cases (30%). The data of ELISA ($n = 18$) detected anti-HHV-6 IgM in 5 patients (28%) and anti-HHV-6 IgG in 11 cases (61%). The simultaneous presence of both anti-HHV-6 IgM and IgG was detected in two patients (11%). In addition, anti-HHV-6 IgM and IgG were absent in two (11%) cases. Eight patients (44%) with HHV-6-positive myocarditis included three patients (17%) tested positive for serum anti-HHV-6 IgM, three patients (17%) tested positive for serum anti-HHV-6 IgG, and two patients (11%) who had neither anti-HHV-6 IgM nor anti-HHV-6 IgG in blood serum. Among virus carriers, one patient (20%) was tested positive for anti-HHV-6 IgM and four patients (80%) were tested positive for anti-HHV-6 IgG. The patients without HHV-6 antigen expression ($n = 5$, 28%) included one patient (5.6%) tested positive for anti-HHV-6 IgM and two patients (11%) tested positive for anti-HHV-6 IgG. The entire sample of patients was divided into two groups depending on the serum level of anti-HHV-6 IgM: group 1 comprised patients tested positive for anti-HHV-6 IgM ($n = 5$); group 2 comprised patients ($n = 13$) tested negative for anti-HHV-6 IgM. Clinical and instrumental parameters differed only in the duration of CHF history, which was greater in group 1 than in group 2 (11.0 [8.0; 12.0] vs. 22.5 [14.5; 75.5] months, respectively ($p = 0.045$)). The groups did not significantly differ in the studied markers in myocardial tissue according to the results of IHC analysis. No associations were found between the severity of HHV-6 antigen expression and serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG.

Conclusion. Patients with ADHF and/or adverse LV remodeling after complete myocardial revascularization had higher percentage of HHV-6 antigen expression whose severity was not associated with the serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG.

Keywords:	acute decompensated heart failure, adverse left ventricular remodeling, human herpesvirus type 6, ischemic heart disease, endomyocardial biopsy, anti-HHV-6 IgM and IgG.
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 NRMC (protocol No. 114 from 16.12.2015).

For citation:

Kruchinkina E.V., Ogurkova O.N., Gusakova A.M., Suslova T.E., Ryabov V.V. Features of the course of acute decompensated ischemic heart failure and/or ongoing adverse left ventricular remodeling in patients with identified human herpes virus type 6. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):111–118. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-111-118>.

Особенности течения острой декомпенсации ишемической сердечной недостаточности и/или продолжающегося неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 6-го типа

Е.В. Кручинкина, О.Н. Огуркова, А.М. Гусакова, Т.Е. Суслова, В.В. Рябов

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

Аннотация

Цель: определить сывороточные уровни иммуноглобулинов класса М и G к вирусу герпеса человека 6-го типа (анти-ННВ-6 IgM и IgG) и особенности клинического и морфологического портрета больных острой декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточностью (ОДХСН) и/или неблагоприятным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Выполнено открытое нерандомизированное, одноцентровое, проспективное исследование, зарегистрированное на сайте Clinicaltrials.gov (# NCT02649517). В исследование включены 25 пациентов (84% составляют мужчины, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$). Всем пациентам выполнена инвазивная коронарная ангиография и эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Проведен иммуногистохимический (ИГХ) анализ ткани миокарда на экспрессию антигенов ННВ-6, определение комплимента C1q, главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС II), В-лимфоцитарного антигена (CD-19). Установлен сывороточный уровень анти-ННВ-6 IgM и G с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с расчетом коэффициента позитивности (КП). За положительный результат принимали величину КП $\geq 0,8$.

Результаты. По результатам ЭМБ, у 15 (60%) из 25 включенных в исследование пациентов выявлена экспрессия антигенов ННВ-6, из них в 10 случаях диагностирован ННВ-6 – позитивный миокардит, у 5 больных – вирусоносительство. Вирусно-аутоиммунный характер миокардита, по данным морфологии, подтвержден в 3 (30%) случаях. По данным ИФА (18 больных), анти-ННВ-6 IgM выявлены у 5 пациентов (28%), анти-ННВ-6 IgG определялись чаще у 11 (61%). Одновременное наличие анти-ННВ-6 IgM и анти-ННВ-6 IgG было зарегистрировано у 2 (11%) пациентов. Кроме того, в 2 (11%) случаях анти-ННВ-6 отсутствовали. У 8 (44%) пациентов с ННВ-6 – позитивным миокардитом анти-ННВ-6 IgM – в 3 (17%), анти-ННВ-6 IgG – в 3 (17%) случаях определялись в сыворотке крови и отсутствовали анти-ННВ-6 IgM, IgG – в 2 (11%) случаях. Вместе с тем при вирусоносительстве обнаруживался анти-ННВ-6 IgM в 1 (20%) и анти-ННВ-6 IgG в 4 (80%) случаев. У 5 (28%) пациентов при отсутствии экспрессии антигенов ННВ-6 в 1 (5,6%) случае выявляли анти-ННВ-6 IgM, в 2 (11%) случаях – анти-ННВ-6 IgG. В зависимости от уровня анти-ННВ-6 IgM в сыворотке крови пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с положительным анти-ННВ-6 IgM ($n = 5$), 2-я группа – пациенты без положительного анти-ННВ-6 IgM ($n = 13$). Среди клинико-инструментальных показателей различия установлены только в продолжительности анамнеза ХСН, она была большей в 1-й группе 22,5 [14,5; 75,5] против 11,0 [8,0; 12,0] ($p = 0,045$). Согласно результатам иммуногистохимического исследования, среди изученных маркеров в ткани миокарда значимых различий между группами не выявлено. Не установлена взаимосвязь между выраженностью экспрессии антигенов ННВ-6 в ткани миокарда и сывороточными уровнями анти-ННВ-6 IgM и IgG.

Выводы. У пациентов с ОДХСН и/или неблагоприятным ремоделированием ЛЖ после полной реваскуляризации миокарда диагностирована высокая частота встречаемости экспрессии антигенов ННВ-6 в ткани миокарда, степень выраженности которой не ассоциировалась с сывороточными уровнями анти-ННВ-6 IgM и IgG.

Ключевые слова:	острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, вирус герпеса человека 6-го типа, ишемическая болезнь сердца, эндомикардиальная биопсия, антитела к HHV-6 класса М и G.
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 № 114 от 16.12.2015 г.).
Для цитирования:	Кручинкина Е.В., Огуркова О.Н., Гусакова А.М., Сулова Т.Е., Рябов В.В. Особенности течения острой декомпенсации ишемической сердечной недостаточности и/или продолжающегося неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 6-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):111–118. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-111-118 .

Introduction

Heart failure (HF) is a long-term chronic condition that progressively worsens with time and leads to high hospitalization rate and over 50% mortality within five years. The prevalence of HF is increasing over the years reaching up to 15 million in Europe and over six million in the USA [1]. Acute decompensated heart failure (ADHF) accounts for more than one million hospitalizations in the USA [2]. Previous myocardial infarction can trigger left ventricular (LV) remodeling, which is the major contributor to the development of HF in most of patients. The rate of ADHF reaches 50% [3] despite the advances in coronary revascularization and optimal medical therapy [4]. Moreover, in case of the most common ischemic HF, there is a loss of LV function as a result of ischemic damage to the myocardial tissue and LV remodeling [5]. Chronic myocardial ischemia causes a vicious circle, activating compensatory neurohormonal and inflammatory mechanisms [6, 7], leading to the progression of HF, and resulting in ischemic cardiomyopathy. The use of optimal pharmacological and surgical treatment improved the survival rate of patients with HF during the period from 1979 to 2000 [8]. However, in recent years, numerous attempts aiming to improve the outcomes in patients with HF decompensation using therapeutic approaches were unsuccessful [9] suggesting the lack of complete understanding of HF pathophysiology.

Therefore, studying the inflammatory response as a fundamental link in the pathogenesis of HF and as the main component of HF decompensation is currently of a particular interest. The elimination of myocardial ischemia is not associated with a decrease in the incidence of HF whereas the proportion of patients with adverse cardiac remodeling remains high [7, 8]. Over time, there was a transition of views in regard to chronic and physiological inflammation occurring in response to any tissue damage (myocardial ischemia, hypertension, etc.), which is necessary for recovery. In the presence of ongoing inflammation, the inflammatory response can become pathologic, potentially leading to the development and progression of HF [1, 10]. Any damage to the myocardium triggers sterile inflammation, whereas the infectious pathogens contribute to the development of non-sterile inflammation in the myocardium [10]. There are viral infections that cause latent diseases and can also manifest as viral carriage [1]. Most of these infections are caused by the viruses with an inherent high prevalence in the population [11]. Evidence suggests that the human herpesvirus type 6

(HHV-6) is the most prevalent cardiac herpesvirus detected by endomyocardial biopsy (EMB) in patients with HF [12] and it is also lymphotropic virus [13]. The HHV-6 has been well studied in cases of myocarditis [14]. There is also evidence on the association between HHV-6 and HF progression. However, there is a lack of knowledge regarding the role of acute and chronic HHV-6 infection in the clinical course of HF [14, 15]. In this article, we wanted to test the hypothesis that chronic HHV-6 infection is the cornerstone of acute decompensated heart failure (ADHF) of ischemic genesis and/or adverse LV remodeling. The HHV-6 antigen expression in the myocardium and the presence of immunoglobulin M and G antibodies to human herpes virus type 6 (anti-HHV-6 IgM and IgG) in blood serum were taken as markers of herpes infection activity.

The aim of this study was to determine the serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG and the features of clinical and morphological portrait in patients with ADHF and/or adverse LV remodeling.

Study design

Patients

This open-label, nonrandomized, single-center, prospective trial was registered at clinicaltrials.gov (#NCT02649517). A total of 25 patients (84% men, LV ejection fraction (EF) of $29.17 \pm 9.4\%$) with ADHF and/or adverse LV remodeling were included.

Inclusion criteria: ADHF; LVEF $\leq 40\%$; medical history of ischemic heart disease (IHD); not earlier than six months after optimal surgery (PCI or/and CABG) and optimal drug treatment for HF according to ESC guidelines. Exclusion criteria: hemodynamically significant valvular heart disease; acute coronary syndrome; thrombosis of the right atrium and right ventricle; condition after the operation impeding access to the right ventricle (vena cava filters, vena cava plication, and mechanical prosthetic tricuspid valve); and severe comorbidities.

All patients were divided into 2 groups depending on the presence of the ratio of anti-HHV-6 IgM in blood serum: group 1 comprised patients tested positive for anti-HHV-6 IgM ($n = 5$) and group 2 comprised patients ($n = 13$) tested negative for anti-HHV-6 IgM. IgM and IgG test results were interpreted as positive when positivity ratio was greater than 0.8.

Clinical, instrumental, and laboratory parameters are presented in Table 1. Patients did not have any clinical manifestations of herpes infection.

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

Parameter	All patients (n = 25)	All patients with ELISA* (n = 18)	Group 1 (n = 5)	Group 2 (n = 13)	p-value
Men, n (%)	21 (82)	14 (78)	5 (100)	9 (69)	0.160
Age, years	61.0 [56.0; 67.0]	59.0 [56.0; 65.0]	56.0 [46.0; 57.0]	61.0 [57.5; 66.0]	0.095
BMI, kg/m ²	29.7 [25.7; 31.9]	30.4 [28.0; 31.9]	30.3 [28.0; 31.0]	30.6 [28.1; 34.7]	0.502
Duration of HF, months	17.0 [8.0; 48.0]	20.0 [11.0; 48.0]	11.0 [8.0; 12.0]	22.5 [14.5; 75.5]	0.045
Duration of IHD to the development of HF, months	72.0 [13.0; 114.0]	60.0 [12.0; 98.0]	14.0 [5.0; 72.0]	70.0 [12.5; 117.0]	0.143
NYHA FC 4	8 (32)	5 (28)	2 (40)	3 (23)	–
NYHA FC 3 by	15 (60)	13 (72)	3 (60)	10 (77)	–
Type 2 diabetes mellitus	12 (48)	10 (56)	3 (60)	7 (54)	–
Ventricular tachycardia	13 (52)	10 (56)	2 (40)	8 (62)	–
Atrial fibrillation/atrial flutter	44 (11)/28 (7)	10 (56)/5 (28)	3 (40)/1 (20)	7 (54)/4 (31)	–
2 nd -3 rd degree atrioventricular block	1 (4)	1 (6)	–	1 (8)	–
Left bundle branch block	8 (32)	6 (33)	2 (40)	4 (31)	–
Right bundle branch block	6 (24)	5 (28)	2 (40)	3 (23)	–
QRS > 120 ms	10 (40)	9 (50)	3 (60)	6 (46)	–
Prior PCI	19 (76)	15 (83)	5 (100)	10 (77)	0.242
Prior CABG	15 (48)	10 (56)	3 (60)	7 (54)	–
Prior PCI and CABG	12 (48)	7 (39)	2 (40)	5 (39)	–
ICD (before/during the study)	6 (24)/4 (16)	4 (22)/1 (6)	2 (40)	4 (31)	–
CRT (before/during the study)	1 (4)/–	–/–	–/–	–/–	–
CRT–D (before / during the study)	2 (8)/3 (12)	–/1 (6)	–/–	2 (15)/2 (15)	–
Symptoms of ADHF					
Cyanosis	11 (44)	6 (33)	1 (20)	4 (31)	–
Shortness of breath: physical activity/ at rest	13 (52)/8 (36)	11 (61)/5 (28)	3 (60)/1 (20)	3 (23)/2 (15)	–
Wheezing	11 (44)	8 (44)	2 (40)	6 (46)	–
Edema/welts	7 (28)/4 (16)	–	2 (40)/1(20)	4 (31)/1 (8)	–
Increase in body weight in the last week	6 (24)	6 (33)	2 (40)	4 (31)	–
Jugular venous distention	8 (32)	4 (22)	–	4 (31)	–
Abnormal heart rhythm	12 (48)	10 (56)	4 (80)	7 (54)	–
Liver (up to 5 cm/more than 5 cm)	14 (56)/2 (8)	10 (56)/–	3 (60)/–	8 (62)/–	–
Classification of ADHF					
Warm and dry	14 (56)	11 (61)	3 (60)	8 (54)	–
Warm and wet	1 (4)	1 (6)	–	1 (8)	–
Cold and dry	2 (8)	1 (6)	1 (20)	1 (8)	–
Cold and wet	5 (20)	5 (28)	1 (20)	3 (23)	–
Vital signs at admission:					
Systolic blood pressure, mm Hg	128.0 [104.0;138.0]	130.0 [100.0;130.0]	120.0 [102.0;130.0]	130 [100.0;134.0]	0.924
Diastolic blood pressure, mm Hg	80.0 [70.0; 80.0]	70.0 [60.0; 80.0]	70.0 [70.0; 80.0]	75.0 [60.0; 80.0]	0.703
Heart rate, beats/min	72.0 [65.0; 87.0]	68.0 [64.0; 82.0]	64.0 [64.0; 72.0]	70.0 [68.0; 84.0]	0.289
Respiratory rate, inhalation/min	19.0 [17.0; 20.0]	18.0 [17.0; 20.0]	18.0 [18.0; 20.0]	18.5 [16.5; 20.0]	0.920
Medications at discharge					
Diuretics (parenteral/oral)	15 (60)/17 (68)	14 (78) /12 (67)	2 (40) / 4 (80)	12 (92) / 8 (62)	–
Inotropic drugs	2 (8)	–	–	–	–
ACE/ARA	16 (64)	13	3 (60)	10 (77)	–
Beta blockers	16 (64)	12	3 (60)	9 (69)	–
MCRA	17 (68)	14	4 (80)	10 (77)	–

Note: data are presented as the median, interquartile range [Q1; Q3] for continuous non-normally distributed variables or by frequency n (%). * – group of patients with ELISA performed; IHD – ischemic heart disease; HF – heart failure, BMI – body mass index, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting, ICD – implanted cardioverter-defibrillator, CRT – resynchronization therapy, CRT-D – resynchronization therapy with defibrillator function, ACE – inhibitors of angiotensin-converting enzyme, ARA – angiotensin II receptor antagonists, MCRA – mineralocorticoid receptor antagonists.

Echocardiography was performed at least one day before the EMB. The values of LVEF, end-diastolic volume index (EDVI), and end-systolic volume index (ESVI) were determined in 2- and 4-chamber views according to the recommendations of European Association of Echocardiography [16]. Invasive coronary angiography was performed in all

patients to rule out the progression of coronary atherosclerosis. All patients underwent EMB with immunohistochemistry (IHC) analysis for the presence of HHV-6. Patients with diagnosed HHV-6 by EMB received antiviral therapy.

Seven patients who did not have blood samples for ELISA due to any reasons were excluded from the analysis.

Endomyocardial biopsy by immunohistochemical examination

EMB was performed by femoral access. Three biopsy samples were taken from the interventricular septum, apical region, and right ventricular outflow tract. IHC analysis was performed using mouse monoclonal antibodies to monocytes/macrophages (CD68 +) and T-lymphocytes (CD3+, CD45+) as well as monoclonal antibodies against HHV-6. We used the complement C1q, MHC II, and CD19 as the markers of autoimmune reaction; quantitative parameters of cells in the myocardial tissue were not determined at that time [13, 17]. IHC criteria of myocarditis were at least 14 leukocytes per sq. mm in the myocardium including up to four monocytes and seven or more CD3+ T lymphocytes per square millimeter [17]. The activity of the inflammatory process in the myocardium and the semi-quantitative degree of fibrosis severity were evaluated using a 5-point system [18].

ELISA for determination of serum HHV-6-specific IgM and IgG antibodies

Serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG were assessed at admission. Qualitative/semi-quantitative analysis of anti-HHV-6 IgM and IgG levels in blood serum was performed by ELISA using the test systems “Vector-Best” and “VIDIT-EST” with the calculation of positivity coefficient (PC) according to manufacturer instructions. Results were interpreted as positive, negative, or equivocal depending on PC value, namely: the results were considered positive when PC was greater than 1, negative when PC was below 0.8, and equivocal when PC value was between 0.8 and 1. Optical density assessment, calibration graph preparation, and evaluation of quantitative and semi-quantitative parameters were done using the Infinite F50 microplate reader and Magellan Tracker software (Austria).

ELISA for assessment of inflammatory biomarkers in blood serum

Blood samples were obtained by venipuncture between 08.00 and 09.00 a.m., incubated at room temperature and centrifuged at 3000 rev/min for 15 minutes; serum samples were stored at -40 °C with a single freeze-thaw cycle. Serum levels of biomarkers were analyzed from the same blood samples using ELISA before myocardial biopsies.

Serum levels of highly sensitive C-reactive protein (CRP (hs)) were determined by the CRP (hs) test system (Biomedica, Austria). Serum levels of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) were assessed using the NT-proBNP kit (Biomedica, Slovakia). The levels of Troponin I were assessed using the test system Troponin I (Human cardiac-specific) (BIOMERICA, Austria). Serum levels of IL-1beta, IL-10, TNF-α, INF-γ, and IL-6 were determined by the kit (Vector-Best, Russia). The measurements were expressed in ng/mL.

Statistical analysis

Statistical data analyzes were performed with STATISTICA 10.0 software. Nonparametric statistical methods were used. Continuous variables are described as median and interquartile range. Statistical differences between groups were detected using the χ²-test for categorial variables. Univariate comparisons of two independent groups were performed with the Mann – Whitney U-test. A value of *p* ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Among a total of 25 patients with ADHF and/or adverse LV remodeling, we identified patients (*n* = 15, 63%) tested positive for HHV-6 according to EMB results (Table 2). HHV-6-positive myocarditis was confirmed in 10 (40%) cases and viral carriage was found in five (20%) cases by EMB. The autoimmunity in HHV-6 myocarditis was confirmed in three (30%) cases according to IHC. The data of ELISA (*n* = 18) showed the presence of anti-HHV-6 IgM in five patients (28%) and anti-HHV-6 IgG in 11 cases (61%). The simultaneous presence of anti-HHV-6 IgM and anti-HHV-6 IgG was detected in two (11%) patients. In addition, anti-HHV-6 IgM and IgG were absent in two (11%) cases (Table 2).

Table 2. The presence of HHV-6 antigen expression by EMB and serum anti-HHV-6 IgM and G in patients with ADHF and/or adverse LV remodeling on admission

Patient's number	Myocarditis	HHV-6 antigen expression in EMB	Anti-HHV-6 IgM in serum	Anti-HHV-6 IgG in serum
1	+	++	+	-
2	-	+	-	+
3	+	+	+	+
4	-	+++	-	+
5	-	+	-	+
6	-	+	-	+
7	-	-	-	+
8	+	+++	-	+
9	+	+++	+	-
10	-	+	+	-
11	-	-	+	+
12	+	+	-	-
13	+	+++	-	-
14	-	-	-	+
15	-	-	-	-
16	+	+	-	+
17	+	++	-	+
18	-	-	-	-

Note: + – low HHV-6 antigen expression, ++ – moderate HHV-6 antigen expression, +++ – high HHV-6 antigen expression.

Among eight (44%) patients with HHV-6-positive myocarditis, the anti-HHV-6 IgM was detected in three (17%) cases; the anti-HHV-6 IgG was found in three (17%) cases; and blood serum anti-HHV-6 IgM and IgG were absent in two (11%) cases. At the same time, among virus carriers, anti-HHV-6 IgM was detected in one (20%) case and anti-HHV-6 IgG was found in four (80%) cases. In five (28%) patients without HHV-6 antigens expression, anti-HHV-6 IgM was found in one (5.6%) case and anti-HHV-6 IgG was detected in two (11%) cases (Table 2).

In all cases, anti-HHV-6 IgM value of 0.82 [0.78; 0.83] corresponded to a dubious result.

The groups had the clinical course of ADHF and/or adverse LV remodeling as follows: duration of HF was higher in group 1 (*p* = 0.045) than in group 2 (11.0 [8.0; 12.0] vs. 22.5 [14.5; 75.5] months, respectively). Furthermore, the period from the diagnosis of IHD to the development of HF was shorter by 80% in group 1 (*p* = 0.143) compared with group 2 (14.0 [5.0; 72.0] vs. 70.0 [12.5; 117.0] months, respectively). Patients of group 1 had higher rates of heart rhythm disturbances and absent jugular venous

distention. Patients of group 1 did not require inotropic drugs at admission.

In group 1, serum content of anti-HHV-6 IgM was higher by 52% ($p = 0.0002$) compared with the corresponding value in group 2 (0.82 [0.78; 0.83] vs. 0.39 [0.22; 0.55], respectively). The anti-HHV-6 IgG level was lower by 70% in group 1 ($p = 0.849$) compared with the corresponding value in group 2 (0.69 [0.59; 6.94] vs. 2.35 [1.03; 4.15], respectively).

The presence of HHV-6 antigen expression in group 1 was confirmed by EMB in four (22%) cases. In these cases, 25% ($n = 1$) of patients had high expression of HHV-6 antigen, 25% ($n = 1$) of patients had moderate expression of HHV-6 antigen; and 50% ($n = 2$) of patients had low expression level of HHV-6 antigen. In group 2, the presence of HHV-6 antigen expression was confirmed by EMB in nine (69%) cases: 23% ($n = 3$) of patients had high level of HHV-6 antigen expression; 15% ($n = 2$) of patients had moderate level of HHV-6 antigen expression; and 31% ($n = 4$) of patients had low level of HHV-6 antigen expression. No relationships were found between HHV-6 expression in the myocardium and serum levels of the antibodies. Positive tests for anti-HHV-6 IgG were more often detected in patients with the low expression level of herpes antigens according to EMB.

No differences in echocardiographic parameters and serum biomarkers were found between the groups (Table 3).

Table 3. Serum biomarkers and echocardiography parameters in patients with ADHF and/or adverse LV remodeling on admission

Parameter	Group 1 ($n = 5$)	Group 2 ($n = 13$)	p -value
NT-proBNP, ng/mL	398.41 [386.21; 2424.70]	297.90 [81.62; 665.20]	0.208
Troponin I, ng/mL	0.18 [0.01; 0.19]	0.22 [0.16; 0.53]	0.503
CRP (hs), mg/L	4.03 [0.66; 10.19]	7.80 [1.40; 9.50]	0.775
IL-1 β , ng/mL	1.16 [1.15; 1.34]	1.15 [1.04; 1.65]	0.633
IL-10, ng/mL	4.63 [4.51; 4.73]	1.16 [3.74; 4.85]	0.503
IL-6, ng/mL	3.34 [1.51; 10.51]	4.09 [3.15; 4.86]	0.849
TNF- α , ng/mL	2.76 [1.64; 3.5]	3.07 [2.37; 3.32]	0.775
INF- γ , ng/mL	5.50 [5.28; 6.11]	4.70 [3.85; 6.57]	0.633
LVEF, %	22.5 [19.2; 28.8]	26.6 [18.6; 29.5]	0.924
EDVI, mL/m ²	99.7 [99.2; 118.5]	96.3 [69.7; 108.5]	0.566
ESVI, mL/m ²	71.0 [70.3; 80.2]	76.2 [40.2; 91.2]	0.775

Note: Data are presented as the median, interquartile range [Q1;Q3] for continuous non-normally distributed variables. TNF- α – tumor necrosis factor alpha, INF- γ – interferon gamma, IL – interleukin, C-RP (hs) – C-reactive protein (highly specific), NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, LVEF – left ventricular ejection fraction, EDVI – left ventricular end-diastolic volume index, ESVI – left ventricular end-systolic volume index.

There were no significant differences between the groups, according to the results of IHC and EMB (Table 4). Increased numbers of CD68+, CD3+, and MHC II cells were observed in all patients. Group 1 had higher CD3+ cell count and higher complement C1q expression than the corresponding parameters in group 2. In group 1, areas of fibrosis and sclerosis in the myocardium and cases of HHV-6-positive myocarditis were observed more often. CD 19+ cells were not detected in either group. The activity of inflammation in myocardial tissue corresponded to G2; S3 in both groups (Table 4).

Table 4. Data of endomyocardial biopsy and immunohistochemical analysis in patients with ADHF and/or adverse LV remodeling on admission

Parameter	Total group ($n = 25$)	Group 1 ($n = 5$)	Group 2 ($n = 13$)	p -value
CD68+	15.0 [9.0; 16.0]	10.0 [8.0; 16.0]	15.0 14.0; 16.0]	0.289
CD3+	8.0 [3.0; 13.0]	8.0 [1.0; 17.0]	6.0 [1.0; 17.0]	1.000
CD45+	12.0 [8.0; 20.0]	12.0 [8.0; 20.0]	12.0 [8.0; 18.0]	0.849
HHV-6 - positive myocarditis	8 (32)	3 (60)	5 (39)	0.410
Virus carrier	5 (20)	1 (20)	4 (31)	0.648
CD 19	–	–	–	–
C1q	2.0 [1.0; 5.0]	4.0 [2.0; 4.5]	1.5 [1.0; 3.0]	0.142
MHC II	4.0 [2.0; 16.0]	5.5 [4.5; 6.0]	4.0 [1.0; 5.0]	0.188
Myocardial necrosis	12 (48)	4 (80)	7 (54)	0.414
Myocardial fibrosis (interstitial/ endocardial)	20 (80)/16 (64)	5 (100)/5 (100)	12 (92)/10 (77)	0.257 0.137
Myocardial sclerosis	5 (20)	3 (60)	2 (15)	0.649
The activity of inflammation in myocardial tissue according to the classification of Basso, C. and et al. [25]:				
Grading (burden of myocyte damage and inflammation) (G)	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	2.5 [1.0; 3.0]	0.600
Staging (fibrosis) (S)	3.0 [3.0; 4.0]	3.0 [3.0; 3.0]	3.0 [3.0; 4.0]	0.299

Note: Data are presented as the median, interquartile range [Q1;Q3] for continuous non-normally distributed variables, or by frequency n (%), C1q – complement component, MHC II – class II major histocompatibility complex, CD 19 – B-lymphocyte antigen, CD45 + – T-lymphocytes; CD3 + – T-killers; CD68 + – monocytes/macrophages.

Discussion

In the present study, we show a high detection rate of HHV-6-positive myocarditis (42%) and HHV-6 carriage (21%) according to EMB study in patients with ADHF and/or adverse LV remodeling after complete myocardial revascularization. The obtained data on the prevalence of HHV-6 in the myocardial tissue correspond to the world literature. Over the past 30 years, there has been extensive discussion of whether viruses are involved in HF [18–20]. It has been shown that HHV-6 is more frequently detected in EMB samples from patients with myocarditis [21]. However, the question on the effect of chronic HHV-6 infection in ADHF and/or adverse LV remodeling remains controversial. Numerous works were devoted to studying the role of herpes type 6 in pediatrics and neurology [22] due to the vivid clinical picture [23]. This became another reason for studying the HHV-6 prevalence and the clinical, instrumental, and laboratory features in HHV-6-positive patients with ADHF and/or adverse LV remodeling.

According to the results of ELISA, anti-HHV-6 IgM in blood serum was detected in 28% ($n = 5$) of patients and serum anti-HHV-6 IgG was found in 61% ($n = 11$) of patients. However, we did not find any correlation between HHV-6 antigen expression in the myocardial tissue and serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG. Our findings agree with the study by F. Mahfouz

et al. who were the first to show that detection of acute viral infections by serological antibody tests does not correlate with the detection of viral genome in EMB in patients with suspected myocarditis [24]. The low detectability of serum anti-HHV-6 IgM and the absence of relationships between HF decompensation and previous infection indicate the latency and chronic course of HHV-6 infection. Therefore, HHV-6 seropositivity is not always associated with active inflammation in the myocardial tissue whereas the negative tests for anti-HHV-6 IgM do not rule out HHV-6 antigen expression and the presence of inflammation in the myocardial tissue.

The clinical course of ADHF and adverse LV remodeling were studied depending on the presence of anti-HHV-6 IgM in blood serum, but we did not find any differences between the groups. However, the following characteristics were found in patients with high serum level of anti-HHV-6 IgM: these patients had rapid HF development, predominance of heart rhythm disturbances over other symptoms of decompensated HF, and no need for inotropic support.

It is known that HHV-6 is a T-lymphotropic virus and the presence of activated T cells is observed as a sign of cardiac damage in virus-induced myocarditis as shown by animal models [18]. Our IHC data showed high numbers of CD3+ lymphocytes and CD68+ macrophages, signs of autoimmune process (high complement C1q and MHC II expression), and foci of myocardial fibrosis and sclerosis according to the classification (C. Basso et. al), which all confirmed the presence of chronic myocardial inflammation.

It is important to note, that the cytokine levels did not go beyond the reference values. This may suggest the manifestation of a minimal latent inflammatory response or immune incompetence.

F. Eschera et al. showed that persistence of cardiac HHV-6B genomes is significantly associated with cardiac dysfunction whereas hemodynamic parameters improve in association with HHV-6B clearance. Our data differ from reports of other authors as we did not find any differences in echocardiographic parameters depending on the presence of anti-HHV-6 IgM in blood serum and HHV-6 antigen expression in the myocardial tissue.

Conclusion

Patients with ADHF and/or adverse LV remodeling after complete myocardial revascularization had a higher percentage of HHV-6 antigen expression in the myocardium and its severity was not associated with the serum levels of anti-HHV-6 IgM and IgG.

Limitations

This study is a single-center study with the enrollment of a small number of patients. Further studies are needed to prove the role of HHV-6 in HF onset. PCR tests were not performed in this study. The further trials are needed to determine the serologic types of HHV-6 and to elucidate its role in ischemic HF decompensation.

Литература / References

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Degoricija V., Trbušić M., Potočnjak I., Radulović B., Terešak D.S., Pregartner G. et al. Acute Heart Failure developed as worsening of Chronic Heart Failure is associated with increased mortality compared to *de novo* cases. *Sci. Rep.* 2019;9(1):8403. DOI: 10.1038/s41598-019-44069-7.
- Farmakis D., Parissis J., Lekakis J., Philippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2015;68(3):245–248. DOI: 10.1016/j.rec.2014.11.004.
- Rich J.D., Burns J., Freed B.H., Maurer M.S., Burkhoff D., Shah S.J. et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC): Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(20):e009594. DOI: 10.1161/JAHA.118.009594.
- Pryds K., Schmidt M.R., Bjerre M., Thiel S., Refsgaard J., Bøtker H.E. et al. Effect of long-term remote ischemic conditioning on inflammation and cardiac remodeling. *Scand. Cardiovasc J.* 2019;53(4):183–191. DOI: 10.1080/14017431.2019.1622770.
- Bacmeister L., Schwarzl M., Warnke S., Stoffers B., Blankenberg S., Westermann D. et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(3):19. DOI: 10.1007/s00395-019-0722-5.
- Kercheva M., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Suslova T.E., Kzhyskowska J., Ryabov V.V. Serum levels of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in patients with acute myocardial infarction. *Cells*. 2020;9(10):2179. DOI: 10.3390/cells9102179.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Bertero E., Störk S., Maack C. REPORT-HF reveals global inequalities in health care provision and prognosis of patients with acute heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(10):e112–e114. DOI: 10.1093/cvr/cvaa194.
- Zhang Y., Bauersachs J., Langer H.F. Immune mechanisms in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(11):1379–1389. DOI: 10.1002/ehf.942.
- Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
- Maisch B., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2018;43(5):423–430. DOI: 10.1007/s00059-018-4719-x.
- Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(2):313–335. DOI: 10.1128/CMR.00122-14.
- De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005;18(1):217–245. DOI: 10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.
- Lang R.M., Badano L.P., 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.* 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S.B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: Clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail. Rev.* 2013;18(6):715–732. DOI: 10.1007/s10741-012-9364-5.
- Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail. Rev.* 2013;18(6):673–681. DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6.
- Maisch B., Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020;45(3):221–229. DOI: 10.1007/s00059-020-04900-8.
- Escher F., Kühl U., Gross U., Westermann D., Poller W., Tschöpe C. et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J. Clin. Virol.* 2015;63:1–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.026.
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4):14–23. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23.

- Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):14–23 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23.
22. Никитская Е.А., Марюхнич Е.В., Саввинова П.П., Пинегина Н.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. и др. Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд. *Креативная кардиология*. 2015;9(2):54–62. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05.
- Nikitskaya E.A., Maryukhnich E.V., Savvinova P.P., Pinegina N.V., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. et al. Human herpesviruses and atherosclerosis. Modern point of view. *Creative Cardiology*. 2015;9(2):54–62 (In Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05.
23. King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
24. Mahfou F., Gartner B., Kindermann M., Ukena C., Gadomski K., Klingel K. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: Utility or futility? *Eur. Heart J*. 2011;32(7):897–903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq493.

Information on author contributions

Kruchinkina E.V. – management of patients, data obtaining and interpretation, statistical processing of data, and writing the manuscript.

Ogurkova O.N. – enzyme immunoassay tests, writing the section of materials and methods, and database provisioning.

Gusakova A.M. – enzyme-linked immunosorbent assay tests, writing the section of materials and methods, and revision of essential intellectual content.

Suslova T.E. – revision of essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Ryabov V.V. – development of concept and design of the study, coordination of study implementation, and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Ekaterina V. Kruchinkina, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9409-9085.

E-mail: katy990@mail.ru.

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.

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

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

E-mail: mag_a@mail.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

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

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4358-7329.

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

 **Ekaterina V. Kruchinkina**, e-mail: katy990@mail.ru.

Информация о вкладе авторов

Кручинкина Е.В. – ведение пациентов, получение и интерпретация данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Огуркова О.Н. – проведение иммуноферментного анализа сыворотки крови, написание раздела материалов и методов, составление базы данных.

Гусакова А.М. – проведение иммуноферментного анализа сыворотки крови, написание раздела материалов и методов, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Суслова Т.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Рябов В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Кручинкина Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9409-9085.

E-mail: katy990@mail.ru.

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID: 0000-0001-8397-0296.

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

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, отделение клинической 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.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

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

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.

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

 **Кручинкина Екатерина Владимировна**, e-mail: katy990@mail.ru.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126>

УДК 577.175.722:616-008.9:577.151.54]-092.9

Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном метаболическом синдроме

Н.В. Нарыжная¹, Ю.Г. Бирулина², Б.К. Курбатов¹, М.А. Сиротина¹,
Л.Н. Маслов¹

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

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

Аннотация

Пожилой возраст и инсулинорезистентность, сопровождающая метаболический синдром, являются значимыми факторами формирования сердечно-сосудистой патологии.

Цель работы: выявление возрастных особенностей формирования инсулинорезистентности организма и резистентности к инсулину адипоцитов крыс при индуцированном метаболическом синдроме.

Материал и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар, которые были распределены на следующие группы: 1-я ($n = 14$) – интактные крысы в возрасте 150 дней на момент окончания исследования; 2-я ($n = 14$) – крысы в возрасте 150 дней на момент окончания 90-дневной диеты с высоким содержанием углеводов и жиров (ВУВЖД); 3-я ($n = 14$) – интактные крысы 540-дневного возраста на момент окончания исследования; 4-я ($n = 14$) – крысы в возрасте 540 дней после окончания 90-дневной ВУВЖД. Состав диеты: 16% белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина с заменой питьевой воды 20%-м раствором фруктозы. По окончании диеты измеряли массу тела, органов, содержание в сыворотке крови глюкозы, инсулина, триглицеридов, лептина, триглицеридов в печени. Адипоциты эпидидимальной жировой ткани выделяли энзиматически, исследовали содержание активных форм кислорода (АФК) с помощью 2,3-дигидрохлорфлуоресцеина диацетата (DCF); выявлено усиление выработки АФК и ингибирование липолиза в ответ на инсулин.

Результаты. Обнаружено, что в обеих возрастных группах при ВУВЖД формируются признаки метаболического синдрома: висцеральное ожирение, гипергликемия, инсулинорезистентность (НОМА-IR), однако в группе молодых крыс более выражены показатели ожирения, в то время как у крыс старшей возрастной группы – признаки инсулинорезистентности. Лептинемия имела прямую корреляционную связь с НОМА-IR ($r_{Sp} = 0,485$; $p = 0,03$). Инсулинорезистентность адипоцитов наблюдали у крыс старше 540 дней после ВУВЖД.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о том, что возраст является фактором риска развития инсулинорезистентности организма; под влиянием возраста происходит снижение чувствительности адипоцитов к инсулину при метаболическом синдроме. Возможным механизмом усугубления инсулинорезистентности с возрастом может быть повышение содержания лептина в сыворотке крови.

Ключевые слова:	возраст, инсулинорезистентность, метаболический синдром.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена в рамках договора о возмездном сотрудничестве между НИИ кардиологии Томского НИМЦ и СибГМУ № 01-09/10/117 от 09.07.2020 г.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований А15-115120910024-0. Разработка методики моделирования индуцированного метаболического синдрома выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Российской Федерации (МК-143.2020.4).

Нарыжная Наталья Владимировна, e-mail: natalynar@yandex.ru.

Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020 г.).
Для цитирования:	Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Возрастные особенности формирования инсулинорезистентности организма и чувствительности к инсулину адипоцитов у крыс при индуцированном метаболическом синдроме. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):119–126. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126 .

Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome

Natalia V. Naryzhnaya¹, Yulia G. Birulina², Boris K. Kurbatov¹, Maria A. Sirotina¹, Leonid N. Maslov¹

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

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

Abstract

Old age and insulin resistance accompanying metabolic syndrome are significant factors in the development of cardiovascular pathology.

Aim. The aim of the study was to identify the age-related characteristics of developing insulin resistance on the body level and insulin resistance in rat adipocytes in animals with induced metabolic syndrome.

Material and Methods. The study was carried out on male Wistar rats, which were divided into the following groups: group 1 ($n = 14$) comprised intact rats aged 150 days at the end of study; group 2 ($n = 14$) comprised rats aged 150 days at the end of 90-day period on diet with high contents of carbohydrates and fats (HCHFD); group 3 ($n = 14$) comprised intact rats aged 540 days at the end of the study; group 4 ($n = 14$) comprised rats aged 540 days after the end of 90-day HCHFD. Diet composition was as follows: 16% proteins, 21% fats, 46% carbohydrates including 17% fructose, 0.125% cholesterol, and replacement of drinking water with a 20%-fructose solution. At the end of the diet, body and organ weights were measured, and contents of glucose, insulin, triglycerides, serum leptin, and liver triglycerides were assessed. Epididymal adipose tissue adipocytes were isolated enzymatically. The content of reactive oxygen species (ROS) was investigated using 2,3-dihydrodichlorofluorescein diacetate. Increased ROS production and lipolysis inhibition in response to insulin were observed.

Results. The signs of metabolic syndrome were observed in both age groups of HCHFD animals and included visceral obesity, hyperglycemia, and insulin resistance measured by homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). However, the obesity indicators were more pronounced in the group of young rats, whereas the signs of insulin resistance prevailed in older rats. Leptinemia directly correlated with HOMA-IR ($r_{Sp} = 0.485$, $p = 0.03$). Insulin resistance of adipocytes was observed in rats older than 540 days after the HCHFD.

Conclusion. The obtained results suggested that age was a risk factor for the development of insulin resistance on the body level. Aging resulted in a decrease in the adipocyte sensitivity to insulin in metabolic syndrome. An increase in leptin may be a possible mechanism for worsening of insulin resistance with age.

Keywords:	age, insulin resistance, metabolic syndrome.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest. The work was carried out within the framework of an agreement on non-commercial cooperation between the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center and the Siberian State Medical University No. 01-09/10/117, 09.07.2020..
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work was carried out within the framework of the theme of fundamental research A15-115120910024-0.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 201 from 30.07.2020).

For citation:

Naryzhnaya N.V., Birulina Y.G., Kurbatov B.K., Sirotina M.A., Maslov L.N. Age-related features of developing insulin resistance and adipocyte sensitivity to insulin in rats with induced metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):119–126. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126>.

Введение

Избыточный вес и ожирение в настоящее время приравниваются к мировой эпидемии и являются основными факторами целого ряда метаболических нарушений в органах и тканях, способствующих прогрессированию инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома, увеличивая риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гиперлипидемии [1]. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов значительно возросла за последние десятилетия, став проблемой общественного здравоохранения. Частота встречаемости метаболического синдрома колеблется от 7,5 до 42,2% в разных странах [2], что связывают с возросшими нездоровыми привычками и малоподвижным образом жизни. Одним из патогенетических факторов, опосредующих увеличение риска ССЗ при метаболическом синдроме, является инсулинорезистентность [3]. В последние годы получено достаточно доказательств, подтверждающих связь гипертрофии клеток жировой ткани, дисбаланса выработки адипокинов с формированием сердечно-сосудистой патологии [4, 5]. Вместе с тем вопрос инсулинорезистентности адипоцитов, формирующейся при метаболическом синдроме, остается открытым.

Вторым, не менее значимым фактором, приводящим к росту заболеваемости ССЗ, является старение, которое снижает толерантность пациентов к ишемии, оказывает значительное влияние на прогноз заболевания [6]. У пожилых пациентов формируются структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые имеют прямую связь с увеличением частоты ССЗ [7]. Инсулинорезистентность и артериальное давление прогрессивно возрастают у пациентов старшей возрастной группы [8, 9]. Несмотря на то, что исследования последних лет показывают снижение роли метаболического синдрома как фактора риска ССЗ у пациентов старше 80 лет [10], фактор возраста должен учитываться в совокупности с наличием метаболического синдрома. Показано, что индуцированный метаболический синдром усугубляет сосудистое старение и развитие возрастной артериальной гипертензии у крыс [11].

Цель настоящей работы: выявление возрастных особенностей формирования резистентности к инсулину адипоцитов крыс при индуцированном метаболическом синдроме.

Материал и методы

Исследование было проведено на крысах-самцах линии Вистар в возрасте 60 дней, вес которых в начале исследования составлял 350–400 г, и в возрасте 450 дней весом 400–600 г в начале эксперимента. Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63 / EU и Заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020 г.).

Диета с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (ВУВЖД, 90 дней) включала 16%

белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина [12]. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам контрольной группы давали стандартный корм для грызунов (24% белков, 6% жиров, 44% углеводов) и чистую воду *ad libitum*.

Экспериментальные группы распределялись следующим образом: 1-я ($n = 14$) – интактные крысы в возрасте 150 дней на момент окончания исследования (стандартный рацион); 2-я ($n = 14$) – крысы в возрасте 150 дней на момент окончания 90-дневной диеты с высоким содержанием углеводов и жиров (ВУВЖД); 3-я ($n = 14$) – интактные крысы 540-дневного возраста на момент окончания исследования (стандартный рацион); 4-я ($n = 12$) – крысы в возрасте 540 дней после окончания 90-дневной ВУВЖД.

После окончания кормления ВУВЖД животных содержали в течение 1 нед. на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент увеличения объема крови из-за потребления фруктозы.

Животных выводили из эксперимента с предварительной анестезией хлоралозой (100 мг/кг внутривентриально). Перед забоем забирали образцы крови из общей сонной артерии. Извлекали и взвешивали миокард, почки, брюшной и эпидидимальный жир (ЭпЖТ), отбирали и замораживали в жидком азоте образцы ткани печени для биохимического исследования.

Образцы крови центрифугировали 15 мин при 3000 г, замораживали и хранили при -70 °С. Определяли глюкозу и триацилглицериды в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов (В-8054, В-8322, «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), инсулин (ab100578, Abcam) и лептин (SEA084Ra Cloud-Clone, USA) методом ELISA. Образцы измеряли с помощью микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Зальцбург, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR) рассчитывали следующим образом: сывороточный инсулин \times сывороточная глюкоза / 22,5.

Образцы ткани печени (250 мг) гомогенизировали в жидком азоте, фракцию липидов экстрагировали в 1 мл смеси хлороформ : метанол (2 : 1) [13].

Фракцию хлороформа собирали и добавляли 20 мл 20%-го раствора тизита (Sigma-Aldrich, США) в хлороформе для эмульгирования липидов [14]. Фракцию хлороформа упаривали в потоке N_2 , осадок растворяли в деионизированной воде и определяли триацилглицериды так же, как в сыворотке. Содержание триацилглицеридов в печени выражали в мг/г ткани.

Выделение адипоцитов проводили энзиматически, стерильно в ламинарном шкафу II класса защиты (БАВп-01-«Ламинар-с»-1,5, ЗАО «Ламинарные системы», Миасс, Россия) [15]. ЭпЖТ массой 1–1,5 г ополаскивали солевым раствором, измельчали, инкубировали 35–40 мин при температуре 37 °С и постоянном мягком перемешивании (10 об./мин) в 5 мл стерильного раствора коллагеназы I типа («ПанЭко», Россия) 1 мг/мл в буфере Кребса – Рингера (2 mM D-глюкозы, 135 mM NaCl, 2,2 mM

CaCl₂·2H₂O, 1,25 mM MgSO₄·7H₂O, 0,45 mM KH₂PO₄, 2,17 mM Na₂HPO₄, 25 mM HEPES, 3,5% BSA, 0,2 mM аденозина). Для нейтрализации коллагеназы добавляли буфер Кребса – Рингера в соотношении 1 : 1. Клеточную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр (Falcon™ Cell strainer, диаметр пор 100 мкм) и трехкратно промывали теплым буфером Кребса – Рингера.

Жизнеспособность культуры адипоцитов верифицировали при окраске Hoechst 33,342 (Invitrogen, 5 мкг/мл, окрашивает ядра жизнеспособных клеток) и пропидидум йодидом (Sigma-Aldrich, 10 мкг/мл, окрашивает ядра мертвых клеток) на флуоресцентном микроскопе Axio Observer.Z1 (Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany) [16]. Культура с жизнеспособностью ниже 90% исключалась из исследования. Образцы остальных клеток существенно не различались по процентному содержанию жизнеспособных клеток.

Чувствительность адипоцитов к инсулину оценивали по увеличению продукции активных форм кислорода (инсулинозависимая генерация АФК) [17] и по ингибированию липолиза в ответ на добавление инсулина в инкубационную среду [18, 19]. В первом случае адипоциты в 200 мкл буфера Кребса – Рингера (1,25 × 10⁶ клеток/мл) добавляли в две лунки 96-луночного планшета (5×10⁵ клеток на лунку) и инкубировали в течение 30 мин в присутствии 125 мкМ 2,3-дигидрохлорфлуоресцеина диацетата (DCF-DA) в микропланшетном ридере (INFINITE 200M; Tecan, Grödig, Австрия) при 37 °С для внутриклеточного поглощения и дезэтерификации DCF-DA до DCF в жизнеспособных адипоцитах. Начальную флуоресценцию DCF измеряли при длине волны λ_{ex} = 500 нм, λ_{em} = 530 нм. В одну из двух лунок добавляли 20 нМ инсулина, адипоциты инкубировали в течение 120 мин при 37 °С и измеряли флуоресценцию, как описано выше. Оценивали увеличение флуоресценции относительно исходных значений и увеличение прироста под действием инсулина. Накопленные активные формы кислорода адипоцитами верифицировали микроскопически. Клеточную среду после 120 мин инкубации адипоцитов в предыдущем методе собирали и

использовали для изучения ингибирования липолиза инсулином. Среду обезжиривали реакцией Фолча [13], глицерин определяли с помощью набора EGLY-200 (Gentaur).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 13.0 (StatSoft, Inc.). Полученные данные проверялись на согласие с нормальным законом распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные, соответствующие нормальному распределению (масса тела, масса миокарда, почек, брюшного жира, ЭпЖТ), представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Данные, не соответствующие нормальному закону распределения (глюкоза, инсулин, HOMA-IR, триглицериды сыворотки крови и печени, лептин, размер адипоцита, возрастание АФК в ответ на воздействие инсулина, снижение липолиза в ответ на воздействие инсулина), представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q_{25}; Q_{75}$). Проверку на гомогенность дисперсий производили с использованием критерия Ливиня (Levene). При сравнении нескольких независимых нормальных выборок количественных данных использовали двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с последующим применением критерия Тьюки для апостериорных сравнений показателей с гомогенными дисперсиями, в противном случае, – критерий Краскела – Уоллиса с апостериорными сравнениями по критерию Манна – Уитни. Для выявления связи между параметрами применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_{Sp}). Пороговое значение уровня значимости p было принято равным 0,05.

Работа выполнена с применением оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Результаты

ВУВЖД в течение 90 дней приводила к увеличению массы тела у молодых крыс, у старых крыс не наблюдалось статистически значимого увеличения массы тела относительно соответствующего возрастного контроля (табл. 1).

Таблица 1. Масса животных и масса органов крыс различных возрастных групп при содержании на диету с высоким содержанием углеводов и жиров, г, $M \pm SD$

Table 1. Body weight and organ weight, $M \pm SD$

Масса, г Weight, g	1-я группа (интактные крысы 150-дневного возраста) Group 1 (naïve 150-day-old rats)	2-я группа (крысы 150-дневного возраста с ВУВЖД) Group 2 (150-day-old rats after HCHFD)	3-я группа (интактные крысы 540-дневного возраста) Group 3 (naïve 540-day-old rats)	4-я группа (крысы 540-дневного возраста с ВУВЖД) Group 4 (540-day-old rats after HCHFD)
Тело Body	430,3 ± 20,5	481,2 ± 47,9 $p_{1-2} = 0,017$	517,3 ± 48,5 $p_{1-3} < 0,001$	520,0 ± 121,1 $p_{1-4} = 0,0044$
Миокард Myocardium	1,39 ± 0,37	1,31 ± 0,20	1,54 ± 0,16 $p_{1-3} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,0051$	1,44 ± 0,20
Почки Kidneys	2,8 ± 0,21	2,8 ± 0,30	3,51 ± 0,59 $p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-3} = 0,0009$	3,05 ± 0,63 p_{3-4} n.s.
Брюшной жир Abdominal fat	8,32 ± 4,32	16 ^{146 ± 6,00} $p_{1-2} = 0,0014$	9,91 ± 3,67	17,47 ± 12,67 $p_{1-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,049$
Эпидидимальный жир Epididymal fat	4,06 ± 0,86	5,47 ± 1,07 $p_{1-2} = 0,01$	3,79 ± 0,91	4,27 ± 1,94 p_{3-4} n.s.

Примечание: здесь и в табл. 2: p – значимость различий по сравнению с соответствующей группой; критерий Краскела – Уоллиса (данные не удовлетворяют условию равенства групповых дисперсий); p – two-way ANOVA с последующей процедурой множественного сравнения, критерий Тьюки (данные удовлетворяют условию равенства групповых дисперсий).

Note: here and in Table 2: p – significance of differences in comparison with the corresponding group; Kruskal – Wallis test (data do not satisfy the condition of equality of group variances); p – two-way ANOVA followed by a multiple comparison procedure, Tukey's test (data satisfy the condition of equality of group variances).

ВУВЖД способствовала увеличению массы брюшного жира в обеих возрастных группах, однако увеличение массы ЭпЖТ под действием ВУВЖД происходило только у молодых крыс (см. табл. 1). ВУВЖД не приводила к увеличению массы миокарда или почек относительно соответствующего возрастного контроля в группах молодых крыс и крыс возраста 540 дней.

ВУВЖД приводила к увеличению уровня глюкозы в сыворотке крови крыс обеих возрастных групп (табл. 2). Статистически значимое повышение содержания инсулина в сыворотке крови наблюдалось только в группе старых крыс. Таким образом, интегральный индекс HOMA-IR под

влиянием ВУВЖД увеличился в обеих возрастных группах (см. табл. 2), однако у старых крыс наблюдался более высокий HOMA-IR. Содержание триглицеридов в печени увеличивалось под влиянием диеты в обеих возрастных группах. По уровню триацилглицеридов сыворотки между группами различий не выявлено. Содержание лептина в сыворотке крови под влиянием ВУВЖД возрастало в обеих возрастных группах, однако в группе крыс старше 540 дней этот показатель был значимо выше, чем у молодых крыс. Корреляционный анализ показал прямую корреляционную связь между HOMA-IR и содержанием лептина в сыворотке крови ($r_{Sp} = 0,485$, $p = 0,03$; рис. 1).

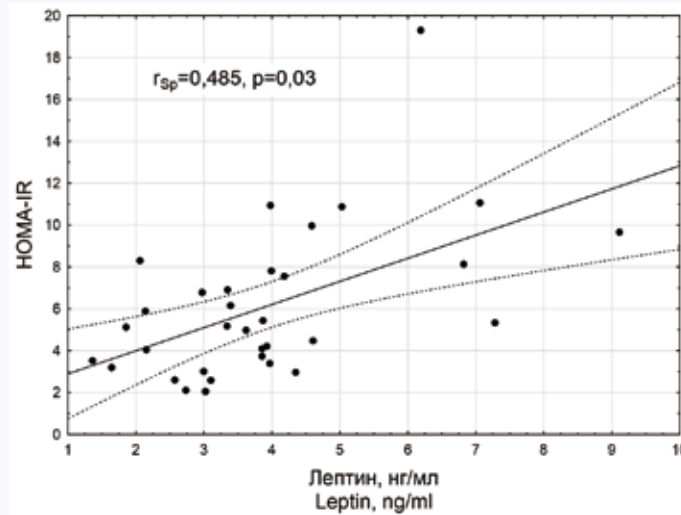


Рис. 1. Зависимость выраженности инсулинорезистентности от содержания лептина в сыворотке крови крыс различных возрастных групп с индуцированным метаболическим синдромом

Примечание: r_{Sp} – коэффициент корреляции Спирмена, HOMA-IR – гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance).

Fig. 1. Relationship of insulin resistance severity with the serum level of leptin in rats with induced metabolic syndrome in different age groups

Note: r_{Sp} – Spearman's correlation coefficient. HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance.

Таблица 2. Биохимические параметры, $M \pm SD$

Table 2. Biochemical parameters, $M \pm SD$

Параметры Parameters	1-я группа (интактные крысы 150-дневного возраста) Group 1 (naïve 150-day-old rats)	2-я группа (крысы 150-дневного возраста с ВУВЖД) Group 2 (150-day-old rats after HCHFD)	3-я группа (интактные крысы 540-дневного возраста) Group 3 (Naïve 540-day-old rats)	4-я группа (крысы 540-дневного возраста с ВУВЖД) Group 4 (540-day-old rats after HCHFD)
Глюкоза, мМ/л Fasting serum glucose, mmol/L	5,25 (4,9; 5,9)	7,3 (6,8; 7,8) $p_{1-2} < 0,001$	6,1 (5,7; 6,3)	7,7 (7,3; 8,3) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,006$
Инсулин, пМ/л Fasting serum insulin, pmol/L	12,0 (10,5; 13,5)	17,6 (15,7; 22,8) $p_{1-2} > 0,05$	17,7 (16,2; 25,1)	26,0 (22,0; 32,0) $p_{1-4} < 0,001$
HOMA-IR	2,81 (2,34; 3,36)	5,44 (5,17; 7,91) $p_{1-2} = 0,015$	4,98 (4,10; 6,91)	8,90 (7,30; 10,45) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,045$
Триглицериды сыворотки крови, мМ/л Serum triacylglyceride, mmol/L	1,01 (0,87; 1,57)	1,04 (0,87; 1,41)	1,12 (0,86; 1,31)	0,83 (0,73; 1,41)
Триглицериды печени, мг/г Liver triacylglycerides, mg/g	8,1 (7,3; 10,0)	15,28 (13,9; 27,6) $p_{1-2} = 0,002$	11,86 (10,9; 15,4)	14,93 (11,0; 33,0) $p_{1-4} < 0,005$ $p_{3-4} = 0,04$
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	3,00 (1,91; 3,63)	3,92 (3,60; 5,61) p_{1-2} n.s.	3,48 (2,15; 3,92) p_{1-3} n.s.	4,29 (3,58; 7,06) $p_{1-4} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,014$

Средний размер адипоцита ЭпЖТ крыс возрастом 150 дней составил 82,26%, у крыс возрастом 540 дней – 83,37 мкм. В результате ВУВЖД статистически значимого увеличения размера адипоцитов ЭпЖТ не происходило в обеих возрастных группах (табл. 3).

Содержание активных форм кислорода в адипоцитах ЭпЖТ не различалась в группах (данные не приведены в таблице). Однако в ответ на воздействие инсулина про-

исходило возрастание АФК адипоцитов только в группах молодых крыс, что свидетельствует об их реакции на инсулин. Кроме того, инсулин вызывал снижение липолиза в группах молодых крыс, как содержащихся на стандартном рационе, так и на ВУВЖД. В группе крыс возрастом 540 дней после применения ВУВЖД наблюдали отсутствие реакции снижения липолиза в ответ на воздействие инсулина (см. табл. 3).

Таблица 3. Размер адипоцитов эпидидимальной жировой ткани и реакция адипоцитов на инсулин, $M \pm SD$

Table 3. Size of epididymal adipocytes and adipocyte response to insulin, $M \pm SD$

Группы	<i>n</i>	Размер адипоцита, мкм Adipocyte size, μm	Возрастание АФК в ответ на воздействие инсулина, усл. ед. Insulin-dependent ROS generation in adipocytes, a.u.	Снижение липолиза в ответ на воздействие инсулина, усл. ед. Insulin-dependent inhibition of lipolysis, a.u.
1-я группа (интактные крысы 150-дневного возраста) Group 1 (naive 150-day-old rats)	15	82,25 (76,20; 89,60)	1,23 (0,87; 1,49)	1,19 (1,03; 1,36)
2-я группа (крысы 150-дневного возраста с ВУВЖД) Group 2 (150-day-old rats after HCHFD)	15	92,36 (88,73; 94,25) $p_{1,2} = 0,031$	1,48 (1,17; 1,86) $p_1 > 0,05$	1,21 (1,07; 1,30)
3-я группа (интактные крысы 540-дневного возраста) Group 3 (Naive 540-day-old rats)	14	83,37 (80,31; 88,17)	0,83 (0,67; 0,92)	1,31 (1,23; 1,36)
4-я группа (крысы 540-дневного возраста с ВУВЖД) Group 4 (540-day-old rats after HCHFD)	12	83,31 (75,93; 98,72)	0,78 (0,40; 0,98) $p_{1,4} = 0,046$ $p_{2,4} = 0,007$	1,11 (1,09; 1,19) $p_{3,4} = 0,05$

Примечание: АФК – активные формы кислорода, p – значимость различий по сравнению с соответствующей группой, критерий Краскела – Уоллиса и критерий Манна – Уитни для апостериорных парных сравнений.

Note: ROS – reactive oxygen species, p – significance of differences compared with the corresponding group, the Kruskal – Wallis test, Mann – Whitney test (data do not satisfy the condition of equality of variances).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что ВУВЖД (так называемая «диета кафетерия») приводила к увеличению массы тела у молодых, но не у старых крыс. У старых крыс наблюдалось только увеличение массы абдоминального жира, то есть висцеральное ожирение. После ВУВЖД у молодых и старых крыс было обнаружено нарушение углеводного обмена, при этом в группе молодых крыс оказалось повышено содержание глюкозы, а у старых крыс повысились уровни как глюкозы, так и инсулина. В результате ВУВЖД индекс инсулинорезистентности НОМА-IR увеличивался у старых крыс больше, чем у молодых животных. Таким образом, полученные результаты показывают, что метаболический синдром формируется в обеих возрастных группах. Об этом свидетельствует увеличение массы тела, массы жировой ткани, инсулинорезистентность и накопление триглицеридов в печени. Однако ожирение наиболее выражено в группе молодых крыс после ВУВЖД, в то время как инсулинорезистентность у старых крыс. В целом данные о формировании метаболического синдрома в результате применения ВУВЖД у крыс линии Вистар согласуются с ранее опубликованными [20, 21]. Вместе с тем данные, свидетельствующие о влиянии возраста на формирование инсулинорезистентности в результате диеты, получены впервые.

Исследование изолированных адипоцитов подтвердило гипотезу о более выраженной инсулинорезистентности в группе молодых крыс при ВУВЖД. Так, снижение реакции адипоцитов на инсулин было обнаружено только у старых крыс после ВУВЖД. Этот факт может говорить в пользу того, что возраст является фактором риска развития инсулинорезистентности адипоцитов при метабо-

лическом синдроме. В последние годы многочисленные исследования подтвердили важную роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сердечно-сосудистых осложнений даже у пациентов без диабета 2-го типа [22].

В качестве механизма влияния инсулинорезистентности жировой ткани на формирование сердечно-сосудистой патологии можно предположить дисбаланс выброса адипоцитокинов. Исследованиями последних лет продемонстрирована связь повышенного уровня лептина с риском развития ишемической болезни сердца [23]. В нашем исследовании обнаружено, что в результате ВУВЖД формируется лептинемия, более выраженная в старшей возрастной группе. Наличие прямой корреляционной связи между уровнем лептина и инсулинорезистентностью может служить косвенным доказательством вовлечения лептина в патогенез инсулинорезистентности при ВУВЖД. Единичные исследования показали возрастную гиперлипидемию, что, как полагают авторы, приводит к нарастанию резистентности к лептину с возрастом [24]. Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу о формировании функциональных нарушений адипоцитов без их гипертрофии в пожилом возрасте. Однако это предположение требует подтверждения и будет являться предметом наших исследований в будущем.

Заключение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что возраст является фактором риска развития инсулинорезистентности адипоцитов и организма в целом при метаболическом синдроме. Возможным механизмом усугубления инсулинорезистентности с возрастом может быть увеличение содержания лептина.

Литература / References

- Katsimardou A., Imprialos K., Stavropoulos K., Sachinidis A., Doumas M., Athyros V. Hypertension in metabolic syndrome: Novel insights. *Curr. Hypertens. Rev.* 2020;16(1):12–18. DOI: 10.2174/1573402115666190415161813.
- Gouveia É.R., Gouveia B.R., Marques A., Peralta M., França C., Lima A. et al. Predictors of metabolic syndrome in adults and older adults from Amazonas, Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(3):1303. DOI: 10.3390/ijerph18031303.
- Reaven G.M. Insulin resistance: The link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2008;37(3):581–601. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.06.005.
- Kou H., Deng J., Gao D., Song A., Han Z., Wei J. et al. Relationship among adiponectin insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy adults. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018;40(7):656–663. DOI: 10.1080/10641963.2018.1425414.
- Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Kologrivova I.V., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Boshchenko A.A. Hypertrophy and insulin resistance of epicardial adipose tissue adipocytes: Association with the coronary artery disease severity. *Biomedicines.* 2021;9(1):64. DOI: 10.3390/biomedicines9010064.
- Tofler G.H., Muller J.E., Stone P.H., Willich S.N., Davis V.G., Poole W.K. et al. Factors leading to shorter survival after acute myocardial infarction in patients ages 65 to 75 years compared with younger patients. *Am. J. Cardiol.* 1988;62(13):860–867. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90882-X.
- Strait J.B., Lakatta E.G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2012;8(1):143–164. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.08.011.
- Avolio A.P., Kuznetsova T., Heyndrickx G.R., Kerkhof P.L.M., Li J.K.-J. Arterial flow, pulse pressure and pulse wave velocity in men and women at various ages. In: *Advances in experimental medicine and biology.* New York: Springer LLC; 2018;1065:153–168. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_10.
- Strazhesko I.D., Kashtanova D.A., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Arterial aging: The role of hormonal and metabolic status and telomere biology. In: *Biomarkers of human aging;* Moskalev A. (ed.). New York: Springer, Cham; 2019;10:329–348. DOI: 10.1007/978-3-030-24970-0_20.
- Lind L., Sundström J., Årnlöv J., Risérus U., Lampa E. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. *Sci. Rep.* 2021;11(1):2978. DOI: 10.1038/s41598-021-82398-8.
- Naryzhnaya N., Kurbatov B., Gorbunov A., Derkachev I., Logvinov S., Birulina J. et al. High carbohydrate high fat diet induces the production of connective tissue growth factors, increased blood pressure, and changes in the aortic wall in aged rats. *FASEB J.* 2021;35:S1.05125. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.05125.
- Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко В.В., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
- Birulina Yu.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyi L.V., Nosarev A.V. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(4):14–20 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
- Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957;226:497–509.
- Ilan E., Tirosh O., Madar Z. Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes. *J. Nutr.* 2005;135(9):2090–2095. DOI: 10.1093/jn/135.9.2090.
- Thalman S., Juge-Aubry C.E., Meier C.A. Explant cultures of white adipose tissue. *Methods Mol. Biol.* 2008;456:195–199. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8_14.
- Suga H., Matsumoto D., Inoue K., Shigeura T., Eto H., Aoi N. et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;122(1):103–114. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31817742ed.
- Steinhorn B., Sartoretto J.L., Sorrentino A., Romero N., Kalwa H., Dale Abel E. et al. Insulin-dependent metabolic and inotropic responses in the heart are modulated by hydrogen peroxide from NADPH-oxidase isoforms NOX2 and NOX. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;113:16–25. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.006.
- Burgeiro A., Fuhrmann A., Cherian S., Espinoza D., Jarak I., Carvalho R.A. et al. Glucose uptake and lipid metabolism are impaired in epicardial adipose tissue from heart failure patients with or without diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016;310(7):E550–E564. DOI: 10.1152/ajpendo.00384.2015.
- Viswanadha S., Londos C. Determination of lipolysis in isolated primary adipocytes BT. *Methods Mol. Biol.* 2008;456:299–306. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8_22.
- Do Bonfim T.H.F., Tavares R.L., de Vasconcelos M.H.A., Gouveia M., Nunes P.C., Soares N.L. et al. Potentially obesogenic diets alter metabolic and neurobehavioural parameters in Wistar rats: A comparison between two dietary models. *J. Affect. Disord.* 2021;279:451–461. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.034.
- Tran L.T., Yuen V.G., McNeill J.H. The fructose-fed rat: A review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol. Cell. Biochem.* 2009;332(1–2):145–159. DOI: 10.1007/s11010-009-0184-4.
- Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation.* 2009;120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Subirana I., Fitó M., Diaz O., Vila J., Francés A., Delpon E. et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Sci. Rep.* 2018;8(1):3191. DOI: 10.1038/s41598-018-21482-y.
- Rodríguez M., Pintado C., Torillas-de la Cal R., Moltó E., Gallardo N., Andrés A. et al. Ageing alters the lipid sensing process in the hypothalamus of Wistar rats. Effect of food restriction. *Nutr. Neurosci.* 2021;5:1–15. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1872990.

Информация о вкладе авторов

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследования, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Бирулина Ю.Г. – разработка концепции исследования, разработка модели индуцированного метаболического синдрома, подготовка текста статьи.

Курбатов Б.К. – разработка дизайна исследования, проведение исследования, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Сиротина М.А. – проведение исследования, подготовка текста статьи.

Маслов Л.Н. – разработка концепции, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Науч-

Information on author contributions

Naryzhnaya N.V. – development of study concept and design, performing research study, writing the manuscript, providing rationale for the manuscript, and revision of essential intellectual content.

Birulina Y.G. – development of study concept, methodology, and model for induced metabolic syndrome and writing the manuscript.

Kurbatov B.K. – development of study design, performing research study, statistical data analysis, data interpretation, and writing the manuscript.

Sirotnina M.A. – performing research study and writing the manuscript.

Maslov L.N. – development of study concept, revision and editing the manuscript, providing rationale for the manuscript, revision of essential intellectual content, and final approval of the manuscript for publication.

Information about the authors

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk

но-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1237-9786.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Сиротина Мария Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

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

 **Нарыжная Наталья Владимировна**, e-mail: natalynar@yandex.ru.

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Yulia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1237-9786.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9603-822X.


E-mail: bobersanker@gmail.com.

Maria A. Sirotina, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6020-1598.

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

 **Natalia V. Naryzhnaya**, e-mail: natalynar@yandex.ru.

Received July 22, 2021

Поступила 22.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-127-136>

УДК 616-056.257-06:616-008.9]-055.2-08:613.2.035

Динамика структуры питания и факторов риска метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением при диетологическом консультировании и дистанционном контроле

Р.А. Еганян¹, А.М. Калинина¹, Б.Э. Горный¹, А.В. Концевая¹, О.М. Драпкина¹,
Kazuuo Tsushita²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Российская Федерация, Москва, Петроверигский пер., 10

² Комплексный научный центр здоровья, Айти, Фонд Укрепление общественного здоровья, 1-1 Aza Gengoyama, Oaza Morioka, Higashiura-cho, Chita-gun, Aichi, 70-2101, Japan

Аннотация

Цель работы: изучение влияния оптимизации питания и снижения массы тела (МТ) на динамику факторов риска (ФР) метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с избыточной МТ и ожирением при 6-месячном диетологическом вмешательстве и дистанционном контроле.

Материал и методы. Сбалансированная редукция калорийности в среднем в 240–250 ккал в день рекомендовалась 119 женщинам с избыточной МТ и ожирением. Оценка фактического питания осуществлялась с помощью специальной компьютерной программы «1С: Оценка питания».

Результаты. У обследуемых была выявлена значительная разбалансированность питания с относительно высоким потреблением жиров (40,4%) и низким потреблением углеводов (39,6%), в основном за счет низкого потребления крахмала, при уровне монодисахаридов (МДС), наоборот, вдвое превышающем рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) значения (10%) – в 20,4%. Редукция и рационализация питания привели к статистически значимому снижению средних показателей МТ, индекса МТ (ИМТ), окружности талии (ОТ), артериального давления (АД) и липидного обмена. В результате снизились риски и вероятность развития МС и ССЗ.

Выводы. Коррекция пищевых привычек позволила рационально и сбалансировано подойти к снижению энергетической ценности рациона и оптимизации структуры питания. Достигнутое снижение МТ сочеталось с нормализацией параметров абдоминального ожирения (АО), АД и липидного обмена. Шестимесячное диетологическое вмешательство у женщин способствовало коррекции ФР МС и ССЗ. Результаты настоящего исследования могут быть использованы для совершенствования превентивной, персонализированной технологии профилактического дистанционного консультирования в структурах первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) по снижению МТ с целью как первичной, так и вторичной профилактики МС и неинфекционных заболеваний (НИЗ).

Ключевые слова:	абдоминальное ожирение, метаболический синдром, избыточная масса тела, редукция калорийности, сбалансированность питания, низкоуглеводная диета, профилактическое консультирование.
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 ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 03-03/18 от 25.05.2018 г.).
Для цитирования:	Еганян Р.А., Калинина А.М., Горный Б.Э., Концевая А.В., Драпкина О.М., Tsushita К. Динамика структуры питания и факторов риска метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением при диетологическом консультировании и дистанционном контроле. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):127–136. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-127-136 .

✉ Горный Борис Эмануилович, e-mail: BGorny@gnicpm.ru.

Dynamics of nutrition structure and metabolic syndrome risk factors in overweight and obese women with dietary counseling and remote monitoring

Ruzanna A. Eganyan¹, Anna M. Kalinina¹, Boris E. Gornyi¹,
Anna V. Kontsevaya¹, Oksana M. Drapkina¹, Kazuyo Tsushita²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,
10, Petroverigsky per., Moscow, 101990, Russian Federation

²Comprehensive Health Science Center, Aichi Health Promotion Public Interest Foundation,
1-1 Aza Gengoyama, Japan, Oaza Morioka, Higashiura-cho, Chita-gun, Aichi 70-2101

Abstract

Aim. To study the effects of diet optimization and weight loss on the dynamics of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in women with overweight and obesity in six-month dietary counseling and remote monitoring.

Material and Methods. A balanced caloric restriction by 240–250 kcal a day on average was recommended to 119 women with overweight and obesity. Actual nutrition was evaluated using special computer software “1C Nutrition Evaluation”.

Results. The study showed a significant nutritional imbalance with a relatively high consumption of fats (40.4%) and low consumption of carbohydrates (39.6%), mainly due to the low consumption of starch. On the contrary, the consumption level of mono- and disaccharides (20.9%) was twice as high as recommended (10%) by the World Health Organization (WHO). Dietary restriction and nutritional optimization led to a significant decrease in the values of body weight, body mass index, waist circumference, blood pressure, and lipid metabolism. As a result, the risks and probability of metabolic syndrome and cardiovascular diseases decreased.

Conclusion. Correction of eating habits allowed to establish a rational and balanced approach to dietary energy restriction and nutritional structure optimization. Achieved weight loss was associated with normalization of parameters of abdominal obesity, blood pressure, and lipid metabolism. Six-month dietary intervention in women promoted control of risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The results of the study may be used to improve the personalized technology of distant preventive counseling in primary health care aimed at weight loss to achieve both primary and secondary prophylactics of metabolic syndrome and chronic non-infectious diseases.

Keywords:	abdominal obesity, metabolic syndrome, overweight, caloric reduction, nutritional balance, low-carb diet, preventive counseling.
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 National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (protocol No. 03-03/18 from 25.05.2018).
For citation:	Eganyan R.A., Kalinina A.M., Gornyi B.E., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Tsushita K. Dynamics of nutrition structure and metabolic syndrome risk factors in overweight and obese women with dietary counseling and remote monitoring. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):127–136. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-127-136 .

Введение

Результаты исследований глобального бремени болезни, проведенных в нашей стране и других странах Европы и Центральной Азии, показали, что среди ведущих причин потери здоровых лет жизни (disability adjusted life year – DALY) избыточная масса тела (МТ), включая ожирение, входит в десятку ее основных факторов риска (ФР), занимая в нашей стране 5-е место после нерационального питания (НП), чрезмерного потребления алкоголя, артериальной гипертонии (АГ) и курения. Бо-

лее того, за последние годы уровни DALY, связанные с НП, возросли на 17%, с избыточной МТ – на 20–40% [1]. В XXI в. избыточная МТ стала одной из наиболее серьезных проблем общественного здравоохранения в Европейском регионе, где, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость ожирением принимает масштабы эпидемии [2].

На лечение и профилактику ожирения и связанных с ним заболеваний в экономически развитых странах тратятся внушительные доли валового внутреннего продукта в виде как прямых (медицинских), так и непрямых

расходов, связанных со сниженной трудоспособностью, заболеваемостью и низкой производительностью труда этих лиц. И именно из-за высокой распространенности и огромной значимости для здоровья, особенно у лиц трудоспособного возраста, ожирение в настоящее время рассматривается в качестве самостоятельного ФР неинфекционных заболеваний (НИЗ) и одного из основных маркеров метаболического синдрома (МС) и индикаторов здоровья [3].

В России тенденции в распространенности избыточной МТ и ожирения и ее постоянного роста в значительной степени совпадают с общемировыми и европейскими тенденциями [2]. Доля лиц с избыточной МТ (индекс МТ – ИМТ ≥ 25 кг/м²), по данным ВОЗ, составляет в нашей стране 57,8%, с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 26,5% [2, 3].

Широкий выбор различных подходов к рациональному питанию, влияющих на снижение МТ, рекомендован многими научными сообществами как в нашей стране [3], так и за рубежом [4, 5].

В настоящее время накоплен достаточный научный материал, свидетельствующий со средней интенсивностью доказательной базы о том, что нет особых различий в эффективности низкоуглеводных, низкожировых, высокобелковых, средиземноморских диет, диет с низким гликемическим индексом, обогащенных мононенасыщенными жирными кислотами и др. С самой высокой степенью доказательности показано, что причиной в основном является достижение энергетического дефицита.

В последних рекомендациях NHMRC (Австралия, 2013), АНА/АСС/ТОС (США, 2014), NICE (Великобритания, 2019), GNS (Германия, 2019) уделяется особое внимание тому, что перед пациентом необходимо ставить реально достижимые цели по снижению МТ, например, снижение на 3–5% от исходной МТ в течение 6 мес. и его удержание [4, 5].

Для использования более индивидуального подхода и предоставления пациентам наиболее адекватного собственным привычкам питания редуцированного рациона за последние годы вновь обратились к методике энергетического эквивалента [6].

Проблема снижения МТ и особенно его удержания, в том числе с применением дистанционного длительного контроля, приобретает в настоящее время приоритетное значение в стратегии профилактики в связи с ростом распространенности не только ожирения, но и МС, а также с высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 7]. Избыточная МТ и ожирение, а тем более их абдоминальные формы, запуская механизмы инсулинорезистентности (ИР) способствуют развитию метаболических, гемодинамических нарушений и играют важную роль в патогенезе сахарного диабета (СД) и ССЗ [8].

Известно также, что несмотря на бурный рост распространенности ожирения среди мужчин как в нашей стране, так и в других экономически развитых странах ожирение и МС все же чаще встречаются среди женщин [8, 9]. Об этом свидетельствуют как крупномасштабные долгосрочные программы в США (the Nurses' Health Study: 30 year follow-up from a prospective cohort study) [9], последние сведения, опубликованные в прессе Japan Times и WORLD DATE ATLAS [10], так и данные наших эпидемиологических исследований [8, 11]. Важно также и то, что ожирение и МС у женщин приводят еще и к гинекологическими проблемами, усилению воспалительных процессов

и дегенеративных нарушений костно-мышечной системы, суставов, вызывая временную или полную потерю трудоспособности [9].

Цель настоящей работы: изучение влияния оптимизации питания и снижения МТ на динамику ФР МС у женщин с избыточной МТ и ожирением при 6-месячном диетологическом консультировании и дистанционном контроле.

Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное когортное исследование в рамках проекта «Борьба с ожирением и метаболическим синдромом с помощью диеты, двигательной активности и контролируемого вмешательства» («Tackle Obesity and Metabolic Syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention» – RJ-TOMODACHI), при международном сотрудничестве ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с тремя научно-исследовательскими центрами Японии: Shiga University of Medical Science, Health Science Center, Aichi Health Promotion Public Interest Foundation, National Cerebral and Cardiovascular Center, протокол которого соответствовал этическим положениям Декларации «Этические принципы научных публикаций» (Москва, 20 мая 2016 г.) и был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 03-03/18 от 25.05.2018 г.) [12].

В настоящее исследование включены 119 женщин в возрасте 25–60 лет с избыточной МТ и ожирением. Все пациентки, соответствующие критериям включения, подписывали форму информированного согласия.

Критерии включения: женщины в возрасте 25–60 лет (ИМТ – 27–37 кг/м²), подписание информированного согласия, наличие доступа в Интернет (пользование электронной почтой), наличие смартфона с операционной системой Android.

Критерии исключения: верифицированная ишемическая болезнь сердца, АГ 3-й степени, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, хронические заболевания в стадии обострения, острые заболевания, заболевания, требующие специальной диеты, СД 1-го и 2-го типов, гипергликемия, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации NYHA, гипертиреоз, гипотиреоз, психические заболевания, инвалидность I–II группы, наличие медицинских электронных имплантатов (кардиостимулятор), бариатрические операции в анамнезе, прием лекарств, которые могут повлиять на изменения МТ, частые командировки, работа с ночным/суточным графиком. Все обследуемые были опрошены по стандартному вопросу, разработанному на основе адаптированных международных методик.

Диагностические критерии. В настоящее исследование, как указано выше, были включены женщины с ИМТ 27–37 кг/м², т. е. имеющие избыточную МТ и ожирение.

Регистрировались также параметры согласно общепринятым критериям МС – IDF (2006) и российским рекомендациям ВНОК [3, 13]: абдоминальное ожирение (АО) – при окружности талии (ОТ) ≥ 80 см, АГ – при артериальном давлении (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст., гиперхолестеринемия (ГХС) – при уровне общего холестерина (ХС) ≥ 5 ммоль/л, гиперхолестеринемия липопротеидов низкой плотности (ГХСЛНП) – при ХСЛНП ≥ 3 ммоль/л, гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности (гипоХСЛВП) при ХСЛВП $< 1,3$ ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) –

при ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. СД и гипергликемия (ГГ) в связи с акцентом на профилактическую направленность вмешательства в данном исследовании были критериями исключения, что позволило более детально изучить континуум развития МС, его начальные проявления.

Оценка фактического питания. Оценку фактического питания осуществляли с помощью специальной компьютерной программы «1С: Оценка питания» (разработчик – ООО «Агентство Капитан») методом суточного воспроизведения, отражающего «относительно типичное питание» за прошлые сутки, с использованием специального атласа пищевых продуктов, введенного в качестве иллюстративного материала в программу. С помощью построенной математической модели и таблиц химического состава пищевых веществ [14] была получена информация об энергетической ценности рациона питания, группах продуктов, содержании белка, жира, углеводов общих, сахара, крахмала, других углеводов (сложных), пищевого ХС, пищевых волокон в абсолютных величинах и в процентах от общей калорийности.

Дизайн исследования включал диетологическое вмешательство в рамках профилактического консультирования и длительный, 6-месячный дистанционный контроль ФР МС. Назначались также дополнительные консультации (2–3 визита за курс).

Характер диетологического вмешательства. У всех женщин при первом визите и через 6 мес. проводился опрос по специально разработанной анкете, включающей 24-часовой опрос по питанию, частотный вопросник привычек питания, антропометрическое и лабораторное исследование.

Основные рекомендации по снижению МТ. С целью персонализации и предоставления пациентам наиболее адекватного собственным привычкам питания редуцированного рациона была выбрана методика «энергетического эквивалента» М. Wishnofsky [6]. Была поставлена задача постепенного регулируемого снижения МТ (в среднем на 1 кг в месяц), что к завершению наблюдения (через 6 мес.) должно было составить 5–6 кг. Именно дефицит в среднем в 240–250 ккал/сут, согласно этой методике, мог бы обеспечить снижение МТ за месяц на 1 кг.

Для достижения такого дисбаланса между энергетической ценностью и энерготратами в суточном рационе давались рекомендации по редукации калорийности. Рекомендовалось ограничение рациона за счет простых углеводов, тугоплавких жиров и трансжиров, предоставлялась наглядная демонстрация атласа соответствующих

продуктов и содержания в них этих пищевых веществ.

Дистанционный контроль. Пациенткам были выданы приборы для самоконтроля: тонометр, весы, монитор физической активности (ФА) с функцией передачи данных и приложение для смартфона. Мониторинг здоровья проводился на основании Web платформы АИС «Медкарта». Это позволило осуществлять мониторинг пищевых привычек и ФА пациентов дистанционно еженедельно, что способствовало бы повышению приверженности пациентов соблюдению рекомендаций и внесению соответствующих коррекций в рацион питания.

Статистический анализ данных. Количественные данные были представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), если они имели нормальное распределение, и медианой (Me) и межквартильным интервалом (Q_1, Q_3) при отсутствии нормального распределения. Номинальные данные были описаны абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость различий показателей до и после проведения диетологического вмешательства проверялась по критерию Уилкоксона. Различия в структуре питания пациенток до начала диетологической коррекции и в процессе эксперимента проверялись по критерию Манна – Уитни. Для проверки статистической значимости различий частоты встречаемости маркеров МС до и после проведения коррекции питания использовался критерий Мак-Немара. Критический уровень значимости был равен 0,05. Анализ данных выполнялся с помощью статистического пакета SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 119 пациенток, средний возраст которых составил 47 ± 8 лет, средняя МТ – $86,0 \pm 8,6$ кг, средний ИМТ – $32,0 \pm 5,5$ кг/м², ОТ – $95 \pm 8,6$ см.

Базовая характеристика структуры питания. При анализе содержания основных пищевых веществ (белки, жиры, углеводы) в рационе обследованных были выявлены некоторые важные характеристики макронутриентного состава суточного рациона (табл. 1): достаточное потребление белка – $75,8 [56,5; 103,9]$ г/сут и общего жира – $77,4 [57,8; 99,0]$ г/сут, что при средней МТ $86,0 \pm 8,6$ кг соответствует оптимальному потреблению белка и жира (по 1 г/кг МТ) [3].

Таблица 1. Динамика структуры питания у женщин с избыточной массой тела и ожирением за 6 мес. диетологического вмешательства и дистанционного контроля

Table 1. Nutritional structure in overweight and obese women before and after six-month dietary counseling and remote monitoring

Характеристики Characteristics	До диетологического вмешательства и дистанционного контроля, n = 119 Before dietary counseling and remote monitoring, n = 119			После диетологического вмешательства и дистанционного контроля, n = 91 After dietary counseling and remote monitoring, n = 91			p
	Me	25% процентиль (percentile)	75% процентиль (percentile)	Me	25% процентиль (percentile)	75% процентиль (percentile)	
Общая калорийность, ккал Total caloric content, kcal	1648,6	1359,6	2189,9	1281,2	931,5	1575,5	0,001
Белок общий, г Total protein, g	75,8	56,5	103,9	61,8	43,5	89,1	0,001
Жир общий, г Total fat, g	77,4	57,8	99,0	48,6	35,1	69,7	0,001

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристики Characteristics	До диетологического вмешательства и дистанционного контроля, $n = 119$ Before dietary counseling and remote monitoring, $n = 119$			После диетологического вмешательства и дистанционного контроля, $n = 91$ After dietary counseling and remote monitoring, $n = 91$			p
	Me	25% процентиль (percentile)	75% процентиль (percentile)	Me	25% процентиль (percentile)	75% процентиль (percentile)	
Углеводы, г Total carbohydrates, g	165,3	124,1	213,9	118,0	89,0	171,9	0,001
Крахмал, г Starch, g	74,1	48,9	104,8	52,6	30,0	75,0	0,001
Монодисахариды, г Mono- and disaccharides, g	86,2	60,7	121,2	62,8	40,3	91,6	0,001
Пищевые волокна, г Dietary fibers, g	10,2	6,3	13,1	11,3	6,5	17,3	0,081
Общий холестерин, мг Total cholesterol, mg	319,4	187,0	471,9	227,0	102,4	425,5	0,11
Белок общий, % от общей калорийности Protein, % of total caloric content	17,5	14,3	22,7	20,1	15,2	25,8	0,045
Жир общий, % от общей калорийности Total fat, % of total caloric content	40,4	34,1	46,1	37,5	28,7	42,3	0,003
Углеводы, % от общей калорийности Carbohydrates, % of total caloric content	39,6	31,7	46,6	40,2	29,1	51,4	0,282
Крахмал, % от общей калорийности Starch, % of total caloric content	17,5	11,6	23,3	16,7	11,0	29,4	0,574
Монодисахариды, % от общей калорийности Mono- and disaccharides, % of total caloric content	20,4	14,9	26,1	21,4	10,2	23,4	0,229

В то же время было установлено сниженное потребление углеводов – 165,3 [124,1; 213,9] г/сут, что соответствовало низким значениям потребления полисахаридов в виде крахмала – 74,1 [48,9; 104,8] г/сут. Отмечалось очень низкое потребление пищевых волокон (в среднем 10,2 [6,3; 13,1] г/сут при минимально рекомендуемой норме 20 г и повышенное потребление простых сахаров (монодисахаридов – МДС) – 86,2 [60,7; 121,2] г/сут при рекомендуемых 30–50 г [3]. Такой дисбаланс в потреблении углеводов свидетельствует о низком потреблении нашими пациентками растительной пищи: зерновых продуктов, овощей и фруктов как источника крахмала и простых сахаров.

Полученные результаты согласуются с данными Росстата за 2015–2016 гг., в которых потребление овощей и фруктов как источника пищевых волокон было ниже рекомендуемых значений на 30% [15], и с результатами эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, продемонстрировавшего сниженное потребление овощей и фруктов у 1/2 (50,3%) россиян [16].

Особенно явно выявляется дисбаланс в питании лиц с избыточной МТ и ожирением при рассмотрении структуры суточного рациона питания, т. е. процентного соотношения основных компонентов питания в рационе (см. табл. 1).

В результате ограничения углеводов у обследуемых была отмечена значительная разбалансированность питания с относительно высоким потреблением жиров, равным 40,4% [34,1; 46,1] (рекомендуется до 30%), и низким потреблением углеводов, равным 39,6% [34,1; 46,1] (рекомендуется 55–60%), в основном за счет низкого потребления крахмала – 17,5% [11,6; 23,3]. При этом уровни МДС в 20,4% [14,9; 26,1], наоборот, в 2 раза превышают рекомендуемые ВОЗ значения (10%). Это свидетельствует

о высоком потреблении простых сахаров, МДС в виде десертов и сахаросодержащих напитков.

Повышенное потребление жирных и сахаросодержащих напитков характерно для многих стран Европы и Америки с типичным западным типом питания (Western Diet), где половина калорийности рациона обеспечивается жирами и простыми сахарами [17].

Именно этим обусловлено и высокое содержание в суточном рационе наших пациенток экзогенного ХС – 194,6 мг на 1000 ккал/сут при рекомендованных вдвое ниже – 100 мг [3].

Наряду с тем, что питание обследуемых с избыточной МТ и ожирением в настоящем исследовании являлось разбалансированным (умеренно белковое, жировое и низкоуглеводное), энергетическая ценность также не соответствовала рекомендациям по здоровому питанию и оказалась несколько сниженной. Полученные сведения по низкой энергетической ценности рациона можно объяснить тремя разными фактами. Во-первых, это может быть обусловлено тем, что обследованные были более мотивированы к контролю МТ и, соответственно, более информированы о различных диетах. Во-вторых, возможно, и сами пациентки меньше уделяли внимания незаметным перекусам. О субъективности анкетного метода и о возможных ошибках в настоящее время свидетельствует также ряд зарубежных исследований, указывающих на недостаточную оценку тех или иных продуктов [18]. Тем не менее, по мнению большинства ученых, этот метод дает надежную групповую характеристику, особенно в динамике [18, 19]. В-третьих, имеет значение и гендерный, женский состав обследуемых лиц.

Такое НП явилось ФР для развития не только избыточной МТ и ожирения у всех обследуемых женщин, в основном в ее абдоминальной форме почти у всех (98,3%)

пациенток, но и значительно более высокой, чем в общей популяции [3, 11, 19] частоты ГХС (75,6%), гиперХСЛНП (75,4%), ГТГ (14,4%) и АГ (55,6%), таблица 2.

Таблица 2. Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеров метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением

Table 2. Frequencies of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome markers in overweight and obese women

Показатели Indicators	n = 119	%
Абдоминальное ожирение Abdominal obesity	117	98,3
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	90	75,6
ГХСЛНП Hyper-LDL-cholesterolemia	89	75,4
ГипоХСЛВП Hypo-HDL-cholesterolemia	3	2,52
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	17	14,3
АГ (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.) Arterial hypertension (Blood pressure ≥ 130/85 mmHg)	66	55,5
Метаболический синдром Metabolic syndrome	14	11,8

Именно абдоминальная форма ожирения является тем основным ФР, который может стать пусковым механизмом для развития МС у данного контингента [8, 11, 13, 20] и требует профилактического вмешательства, особенно при учете высокой выявляемости нарушений в липидном обмене и регуляции АД.

МС при сочетании АО с подъемом АД и нарушениями липидного обмена (критерии IDF, 2006) был выявлен у 11,8% женщин. При этом необходимо учитывать, что СД и ГТ у нас были критериями исключения. В результате у наших пациенток диагностировался начальный этап континуума МС, где именно профилактические мероприятия являются наиболее востребованными и эффективными.

Эти результаты согласуются с эпидемиологическими исследованиями, проведенными в нашем Центре за последние годы, где также отмечается значительная распространенность ожирения и МС у россиянок [8]. Так, в рамках исследования ЭССЕ-РФ 2 в 2017 г. при изучении распределения компонентов МС установлено, что АО в сочетании с 2 компонентами наблюдалось у 17,2% обследованных [11].

Таким образом, лица с избыточной МТ и ожирением нарушают принципы рационального питания, придерживаясь разбалансированной низкоуглеводной, белковой, умеренно жировой диеты с низким содержанием пищевых волокон. Этот факт наряду с повышенной МТ является ФР для развития в дальнейшем не только МС, но и НИЗ: сердечно-сосудистых, онкологических и метаболических.

Нами было проведено 6-месячное профилактическое диетологическое вмешательство с целью оптимизации питания, снижения МТ и достижения положительных сдвигов в профилактике метаболических заболеваний и ССЗ.

Динамика структуры питания через 6 мес. вмешательства

Так, у обследуемых при редукации калорийности от 1648,6 [1359,6; 2189,9] до 1281,2 [931,5; 1575,5] ккал снизилось (в граммах) потребление всех макронутриентов: белков, жиров, углеводов. На исходном уровне осталось потребление пищевых волокон, что свидетельствует о сохранении низкого потребления фруктов и овощей. При этом произошли значительные, статистически значимые, положительные структурные изменения (см. табл. 1). Анализ показал, что пациентки стали потреблять больше белка (от 17,5 до 20,1%; $p = 0,045$); меньше жира (от 40,4 до 37,5%; $p = 0,003$).

Были получены противоречивые, на первый взгляд, данные при оценке потребления простых (МДС) углеводов. Так, в динамике наблюдалось статистически значимое снижение потребления простых углеводов в абсолютных величинах (от 86,2 до 62,8 г; $p = 0,001$), но не в относительных величинах, где, наоборот, имела место тенденция к повышению (с 20,4 до 21,4 г; $p = 0,229$). Это связано с уменьшением калорийности рациона и увеличением относительной квоты белков (см. табл. 1). Таким образом, несмотря на благоприятные сдвиги в потреблении белков и жиров, потребление простых углеводов (МДС) осталось на прежнем уровне, около 20% по калорийности, т. е. оно продолжало в 2 раза превышать показатели, указанные в международных и национальных рекомендациях [3, 17].

Тем не менее на фоне профилактического диетологического вмешательства произошло снижение средних показателей антропометрии: МТ, ИМТ и ОТ и коррекция таких характеристик МС, как метаболические и гемодинамические показатели (табл. 3, рис. 1, 2).

Динамика антропометрических показателей. В настоящем исследовании было получено снижение МТ, ИМТ и ОТ во всей когорте (см. табл. 3).

Таблица 3. Динамика средних величин показателей факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением за 6 мес. вмешательства и дистанционного контроля

Table 3. Mean values of cardiovascular and metabolic syndrome risk factors in overweight and obese women before and after six-month dietary counseling and remote control

Показатели Indicators	До вмешательства и дистанционного контроля, n = 119 Before dietary counseling and remote monitoring, n = 119			После вмешательства и дистанционного контроля, n = 91 After dietary counseling and remote monitoring, n = 91			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Масса тела, кг Body mass, kg	86,0	80,0	92,0	82,5	75,9	88,1	0,001
Индекс массы тела BMI	32,0	30,3	34,4	30,8	28,7	32,8	0,001
Окружность талии, см Waist circumference, cm	95	90,0	100,0	92	84,0	96,3	0,001

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Indicators	До вмешательства и дистанционного контроля, <i>n</i> = 119 Before dietary counseling and remote monitoring, <i>n</i> = 119			После вмешательства и дистанционного контроля, <i>n</i> = 91 After dietary counseling and remote monitoring, <i>n</i> = 91			<i>p</i>
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,6	5,0	6,2	5,5	4,7	6,3	0,214
ХСЛНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	3,5	1,2	1,7	3,3	2,6	3,9	0,02
ХСЛВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1,4	3,0	4,1	1,6	1,3	1,8	0,01
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,1	0,8	1,4	1,1	0,8	1,5	0,725
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	125	116,0	134,0	117,5	109,0	125,0	0,001
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg	83	78,0	90,0	80	73,5	85,0	0,001

После вмешательства статистически значимо снизились МТ – от 86 [88; 92] до 82,5 [75,9; 88,1] кг, ИМТ – от 32 [30,3; 34,4] до 30,8 [28,7; 32,8] кг/м², а ОТ – от 95 [90; 100] до 92 [84; 96,3] см (*p* = 0,001 во всех случаях) (см. табл. 3. рис. 1).

Снизилась и медианные показатели систолического артериального давления (САД) со 125 до 117,5 мм рт. ст.

после вмешательства, *p* = 0,001 и диастолического артериального давления (ДАД) – с 83 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. после вмешательства, *p* = 0,001. Уменьшились медианные показатели липидного обмена: общего ХС и в большей степени ХСЛНП (с 3,5 до 3,3 ммоль/л; *p* = 0,02), а уровень ХСЛВП, что особенно важно, повысился с 1,4 до 1,6 ммоль/л (*p* = 0,01) (см. табл. 3, рис. 2).

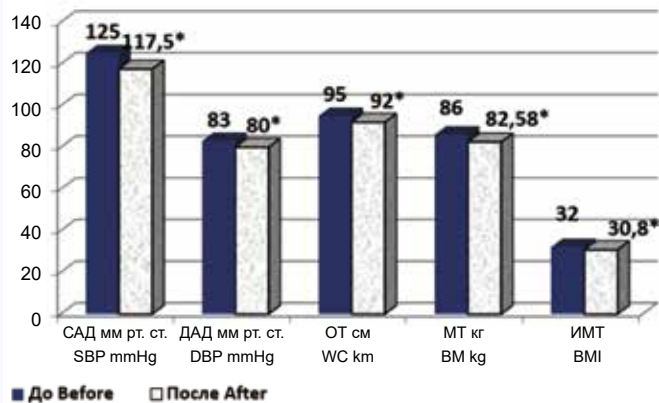


Рис. 1. Динамика медианных показателей антропометрии и артериального давления на фоне 6-месячного вмешательства и дистанционного контроля

Примечание: * – *p* < 0,05 до и после вмешательства.

Fig. 1. Mean values of anthropometry and blood pressure before and after six-month dietary counseling and remote monitoring

Note: * – *p* < 0.05 before and after intervention.

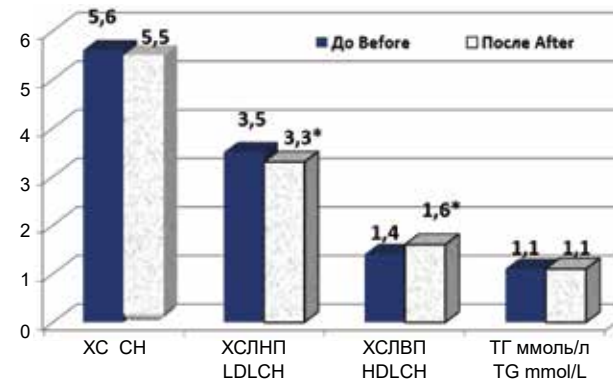


Рис. 2. Динамика медианных показателей липидного обмена на фоне 6-месячного диетологического вмешательства и дистанционного контроля

Примечание: * – *p* < 0,05 до и после вмешательства.

Fig. 2. Mean indicators of lipid metabolism before and after six-month dietary counseling and remote monitoring

Note: * – *p* < 0.05 before and after intervention.

В результате такого влияния на антропометрические, метаболические и гемодинамические показатели диетологического вмешательства статистически значимо снизилась частота ФР ССЗ и маркеров МС (табл. 4). Снизилось число пациенток с ОТ ≥ 80 см ($\chi^2 = 37,603$; *p* = 0,002), выявилась тенденция к уменьшению числа лиц с ГХС, особенно выраженно с ГХСЛНП ($\chi^2 = 4,910$; *p* = 0,027), к снижению частоты ГТГ и увеличению частоты гипоХСЛНП. Значительно уменьшилось ($\chi^2 = 10,704$;

p = 0,002) количество женщин, имеющих АД ≥ 130/85, что помимо ОТ является вторым по значимости маркером МС.

В результате произошло и снижение числа женщин с МС: если до вмешательства оно встречалось у 14 из 119 женщин, то после вмешательства – у 6 из 91. Несмотря на отсутствие статистической достоверности ($\chi^2 = 1,78$; *p* > 0,05), произошло почти двукратное снижение – с 11,8 до 6,59% (см. табл. 2, 4).

Таблица 4. Динамика частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеров метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела и ожирением за 6 мес. диетологического вмешательства и дистанционного контроля

Table 4. Rates of cardiovascular risk factor and metabolic syndrome markers in overweight and obese women before and after six-month dietary counseling and remote monitoring

Показатели Indicators	До диетологического вмешательства и дистанционного контроля Before dietary counseling and remote monitoring	После диетологического вмешательства и дистанционного контроля After dietary counseling and remote monitoring	χ^2	p
ОТ \geq 80 см Waist circumference \geq 80 cm	117	64	37,603	0,002
ОТ < 80 см Waist circumference < 80 cm	2	30		
ХС \geq 5 ммоль/л Cholesterol \geq 5 mmol/L	90	60	2,032	0,155
ХС < 5 ммоль/л Cholesterol < 5 mmol/L	29	30		
ХСЛНП \geq 3 ммоль/л LDL cholesterol \geq 3 mmol/L	89	55	4,910	0,027
ХСЛНП < 3 ммоль/л LDL cholesterol < 3 mmol/L	29	35		
ХСЛВП < 1,3 ммоль/л HDL cholesterol < 1/3 mmol/L	3	2	0,015	> 0,05
ХСЛВП \geq 1,3 ммоль/л HDL cholesterol \geq 1.3 mmol/L	115	86		
ТГ \geq 1,7 ммоль/л Triglycerides \geq 1.7 mmol/L	17	12	0,049	0,825
ТГ < 1,7 ммоль/л Triglycerides < 1,7 mmol/L	101	78		
АД \geq 130/85 мм рт. ст. Blood pressure \geq 130/85 mmHg	66	31	10,704	0,002
АД < 130/85 мм рт. ст. Blood pressure < 130/85 mmHg	53	63		
ОТ \geq 80 см + АГ + ГТГ и/или гипоХСЛВП WC \geq 80 cm + AH + HTG and/or Hypo-HDL-cholesterolemia	14	6	1,78	> 0,05
Отсутствие параметров МС Absence of metabolic syndrome parameters	115	85		

Подобные результаты были получены ранее в клиническом исследовании, в котором гипокалорийная диета (-500 ккал) при 6-месячном вмешательстве у 60 женщин способствовала выраженному снижению параметров АО как ФР МС [20]. По мнению авторов данного исследования О.М. Драпкиной, О.Н. Корнеевой, В.Т. Ивашкина (2010), пациенты с МС заслуживают большего внимания в отношении немедикаментозного воздействия на основной его компонент – АО, а рациональное лечение МС возможно при обязательном применении немедикаментозных методов снижения веса.

Таким образом, диетологическое вмешательство с дистанционным контролем у 119 пациенток на протяжении 6 мес., приводя к редукции калорийности и благоприятным изменениям в структуре питания (увеличению в структуре доли белка и снижению жира), оказало значительное влияние на динамику их антропометрических, метаболических и гемодинамических показателей. После диетологического вмешательства у пациенток снизилась частота АО, АГ, нарушений липидного обмена как основных ФР развития МС и ССЗ.

Заключение

Коррекция пищевых привычек у женщин среднего возраста позволила рационально и сбалансированно подой-

ти к снижению энергетической ценности рациона и оптимизации структуры питания, а дистанционный контроль способствовал поддержанию в течение длительного времени сформированных более рациональных пищевых привычек, направленных на снижение избыточной МТ. Достигнутое снижение МТ сочеталось с нормализацией параметров АО, АД и липидного обмена. Таким образом, 6-месячное диетологическое вмешательство у женщин способствовало коррекции ФР МС и ССЗ. Результаты настоящего исследования могут быть использованы и адаптированы для совершенствования превентивной, персонализированной технологии профилактического дистанционного консультирования в организациях ПМСП.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность всем зарубежным коллегам из научно-исследовательских центров Японии, сотрудничающим по проекту «Борьба с ожирением и метаболическим синдромом с помощью диеты, двигательной активности и контролируемого вмешательства» («Tackle Obesity and Metabolic syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention» – RJ-TOMODACHI), а также сотрудникам ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, принимавшим участие в реализации данного проекта.

Литература

1. Глобальное бремя болезней: региональное издание для Европы и Центральной Азии. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья. Университет штата Вашингтон, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. Сизтл: IHME; 2013:70. URL: <http://www-wds.worldbank.org/externa1/>
2. Health Organization. World health statistics 2016: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2016.
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. Obesity management in adults. URL: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/obesity>
5. German guidelines for obesity treatment 2019. URL: <http://www.dge.de>
6. Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am. J. Clin. Nutr.* 1958;6(5):542–546. DOI: 10.1093/ajcn/6.5.542.
7. Еганян Р.А., Калинина А.М., Горный Б.Э., Измайлова О.В., Комков Д.С., Кушунина Д.В. и др. Динамика структуры питания лиц с избыточной массой тела и ожирением при профилактическом консультировании и дистанционном контроле в рамках международного Российско-Японского исследования «Tackle Obesity and Metabolic Syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention» (RJ-TOMODACHI). *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):119–132. DOI: 10.17116/profmed202023031119.
8. Metelskaya V.A., Shkolnikova M.A., Shalnova S.A., Andreev E.M., Deev A.D., Jdanov D.A. et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012;55(2):231–237. DOI: 10.1016/j.archger.2011.09.005.
9. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–724. DOI: 10.1016/S2213-8587(18) 30137-2.
10. World data atlas. Japan, December 2020. URL: <https://knoema.com/atlas/Japan/Female-obesity-prevalence>
11. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2600.
12. Kontsevaya A., Drapkina O., Gorniy B., Kalinina A., Komkov D., Balanova Yu. et al. Protocol and rationale for the Russian-Japanese "Tackle Obesity and Metabolic Syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking Body Weight Intervention" (RJ-TOMODACHI) Randomized Controlled Trial. *Circ. Rep.* 2020;2(11):695–700. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0042.
13. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):757–764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
14. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. М.: ДеЛи принт; 2007:275.
15. Потребление основных продуктов питания населением Российской Федерации. Федеральная служба государственной статистики. М.; 2016. URL: <http://docplayer.ru/40352966-Gosudarstvennaya-sistema-nablyudeniya-za-sostoyaniem-pitaniya-naseleniya-k-e-laykam-zamesitel-rukovoditelya-rosstata.html>
16. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова В.Г., Гагагонова Т.М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42–52.
17. Van Horn L., Carson J.A.S., Appel L.J., Burke L.E., Economos C., Karmally W. et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(22):e505–e529. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000462.
18. Ferrari P., Slimani N., Ciampi A., Trichopoulou A., Naska A., Lauria C. et al. Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Publ. Health Nutr.* 2002;5(6B):1329–1345. DOI: 10.1079/PHN2002409.
19. Измайлова О.В., Калинина А.М., Еганян Р.А., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Межрегиональные различия частоты впервые выявленной при диспансеризации взрослого населения артериальной гипертензии, избыточной массы тела и ожирения при диспансеризации взрослого населения. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):51–57. DOI: 10.17116/profmed20192204151.
20. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям. *Лечащий врач*. 2010. URL: <https://www.lvrach.ru>

References

1. Global burden of disease: Regional publication for Europe and Central Asia. Institute for Health Metrics and Evaluation, Washington State University, Human Development Network, the World Bank. Seattle: IHME; 2013:70 (In Russ.). URL: <http://www-wds.worldbank.org/externa1/>
2. Health Organization. World health statistics 2016: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2016.
3. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. Obesity management in adults. URL: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/obesity>
5. German guidelines for obesity treatment 2019. URL: <http://www.dge.de>
6. Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am. J. Clin. Nutr.* 1958;6(5):542–546. DOI: 10.1093/ajcn/6.5.542.
7. Eganjan R.A., Kalinina A.M., Gorniy B.E., Izmaylova O.V., Komkov D.S., Kushunina D.V. et al. Dynamics of nutrition structure of overweight and obese people during preventive counseling and remote monitoring as part of the international Russian-Japanese project "Tackle Obesity and Metabolic Syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking BW Intervention" (RJ-TOMODACHI). *The Russian Journal Preventive Medicine*. 2020;23(3):119–132 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031119.
8. Metelskaya V.A., Shkolnikova M.A., Shalnova S.A., Andreev E.M., Deev A.D., Jdanov D.A. et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome (MetS) among elderly Muscovites. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012;55(2):231–237. DOI: 10.1016/j.archger.2011.09.005.
9. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–724. DOI: 10.1016/S2213-8587(18) 30137-2.
10. World data atlas. Japan, December 2020. URL: <https://knoema.com/atlas/Japan/Female-obesity-prevalence>
11. Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2600.
12. Kontsevaya A., Drapkina O., Gorniy B., Kalinina A., Komkov D., Balanova Yu. et al. Protocol and rationale for the Russian-Japanese "Tackle Obesity and Metabolic Syndrome Outcome by Diet, Activities and Checking Body Weight Intervention" (RJ-TOMODACHI) Randomized Controlled Trial. *Circ. Rep.* 2020;2(11):695–700. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0042.
13. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Y., Zektser V.Y., Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S. et al. Metabolic syndrome: Development of the issue, main diagnostic criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
14. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Tables of the chemical composition and caloric content of Russian food products. Moscow: DeLi print; 2007:275 (In Russ.).
15. Consumption of basic food stuffs by population of RF Federal statistic state service. Moscow; 2016 (In Russ.). URL: <http://docplayer.ru/40352966-Gosudarstvennaya-sistema-nablyudeniya-za-sostoyaniem-pitaniya-naseleniya-k-e-laykam-zamesitel-rukovoditelya-rosstata.html>
16. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova V.G., Gatagonova T.M. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-

- RF epidemiological study. *The Russian Journal Preventive Medicine*. 2014;17(5):42–52 (In Russ.).
17. Van Horn L., Carson J.A.S., Appel L.J., Burke L.E., Economos C., Karmally W. et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(22):e505–e529. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000462.
18. Ferrari P., Slimani N., Ciampi A., Trichopoulou A., Naska A., Lauria C. et al. Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Publ. Health Nutr*. 2002;5(6B):1329–1345. DOI: 10.1079/PHN2002409.
19. Izmajlova O.V., Kalinina A.M., Eganyan R.A., Kushunina D.V., Gorniy B.E. Interregional differences in the frequency of new-onset hypertension, overweight and obesity during screening of the adult population. *The Russian Journal Preventive Medicine*. 2019;22(4):51–57 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20192204151.
20. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. The influence on the parameters of the abdominal obesity among patients with metabolic syndrome: Focus on commitment of dietary recommendation. *Lechaschi Vrach Journal*. 2010 (In Russ.). URL: <https://www.lvrach.ru>.

Информация о вкладе авторов

Еганян Р.А. – написание статьи.
Калинина А.М. – идея исследования, общее редактирование.
Горный Б.Э. – организация исследования, статистическая обработка.
Концевая А.В. – руководство, общее редактирование.
Драпкина О.М. – руководство.
Kazuuo Tsushita – участие в разработке методики.

Сведения об авторах

Еганян Рузанна Азатовна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2985-5876.

E-mail: REganyan@gnicpm.ru.

Калинина Анна Михайловна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2458-3629.

E-mail: AKalinina@gnicpm.ru.

Горный Борис Эмануилович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9589-0186.

E-mail: BGornyy@gnicpm.ru.

Концевая Анна Васильевна, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и аналитической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2062-1536.

E-mail: koncanna@yandex.ru.

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: akontsevaya@gnicpm.ru.

Казуо Tsushita, профессор, руководитель Национального дома здоровья, Комплексный научный центр здоровья, Айти, Япония. ORCID 0000-0002-5755-9345.

Горный Борис Эмануилович, e-mail: BGornyy@gnicpm.ru.

Поступила 26.02.2021

Information on author contributions

Eganyan R.A. – writing the manuscript.
Kalinina A.M. – study concept and general revision of manuscript.
Gorniy B.E. – organization of study and statistical analysis.
Kontsevaya A.V. – supervision and general revision of manuscript.
Drapkina O.M. – supervision.
Kazuuo Tsushita – contribution to developing the method of study.

Information about the authors

Ruzanna A. Eganyan, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Primary Prevention of Non-Communicable Diseases in Health Care System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0002-2985-5876.

E-mail: REganyan@gnicpm.ru.

Anna M. Kalinina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Primary Prevention of Non-Communicable Diseases in Health Care System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0003-2458-3629.

E-mail: AKalinina@gnicpm.ru.

Boris E. Gorniy, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Primary Prevention of Non-Communicable Diseases in Health Care System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0002-9589-0186.

E-mail: BGornyy@gnicpm.ru.

Anna V. Kontsevaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0003-2062-1536.

E-mail: koncanna@yandex.ru.

Oksana M. Drapkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. ORCID 0000-0002-4453-8430.

E-mail: akontsevaya@gnicpm.ru.

Kazuuo Tsushita, Professor, Head of National House of Health, Comprehensive Health Science Center, Aichi, Japan. ORCID 0000-0002-5755-9345.

Boris E. Gorniy, e-mail: BGornyy@gnicpm.ru.

Received February 26, 2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-137-147>

УДК 616.1:616-056.257]-08:615.874.2

Инновационные пищевые технологии в лечении больных кардиохирургического профиля с сопутствующим ожирением

С.А. Дербенева¹, Т.С. Залетова¹, Н.Н. Шапошникова¹, А.В. Стародубова^{1, 2}

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, Российская Федерация, Москва, Устьинский проезд, 2/14

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель исследования: разработка технологии диетической коррекции нарушений пищевого и метаболического статуса у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующим ожирением в системе комплексной предоперационной подготовки.

Материал и методы. В отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» проведен курс специализированной диетотерапии направленного действия у 76 пациентов с ИБС и ожирением, нуждающихся в оперативной реваскуляризации миокарда, разделенных на 2 группы: контрольную группу (КГ – 16 мужчин и 25 женщин, средний возраст – $65,6 \pm 1,37$ лет) и основную группу (ОГ – 12 мужчин и 20 женщин, средний возраст – $66,0 \pm 1,87$ лет). Пациенты КГ в течение 30 дней лечения получали диету пониженной калорийности (НКД). Пациенты ОГ дополнительно получали разработанный для данной категории больных специализированный пищевой продукт (СПП) диетического лечебного питания – модифицированную диетотерапию. Оценивалось влияние диетотерапии на параметры пищевого и метаболического статуса.

Результаты. Показано, что применение модифицированной диетотерапии позволяет добиться более выраженной редукции массы тела и индекса массы тела (ИМТ), оптимизации композиционного состава тела, показателей основного обмена, липидограммы крови, проявляющихся, в частности, статистически более значимым снижением уровней общего холестерина (ОХС) ($p < 0,001$), триглицеридов (ТГ) ($p < 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p < 0,01$) и коэффициента атерогенности ($p < 0,01$).

Закключение. Предложенную технологию диетологической помощи больным ИБС и ожирением целесообразно использовать с целью предоперационной подготовки к хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова:	ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, диетотерапия, ожирение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках государственного задания ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», тема НИР № 0529-2019-0062 «Разработка системы диетической коррекции нарушений липидного обмена у детей и взрослых на основе геномного и нутриметаболического анализа».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (протокол № 2 от 12.03.2018 г.).
Для цитирования:	Дербенева С.А., Залетова Т.С., Шапошникова Н.Н., Стародубова А.В. Инновационные пищевые технологии в лечении больных кардиохирургического профиля с сопутствующим ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):137–147. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-137-147 .

Innovative food technologies in the treatment of cardiac surgery patients with concomitant obesity

Svetlana A. Derbeneva¹, Tatyana S. Zaletova¹, Natalya N. Shaposhnikova¹, Antonina V. Starodubova^{1, 2}

¹ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustinsky pas., Moscow, 109240, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Purpose. The aim of the study was to develop a technology for dietary correction of nutritional and metabolic status disorders in patients with coronary heart disease with concomitant obesity in the system for comprehensive preoperative preparation.

Material and Methods. The study was performed in the Department of Cardiovascular Pathology and Diet Therapy of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. The study comprised a total of 76 patients with coronary artery disease and obesity who required surgical myocardial revascularization and received the course of specialized targeted diet therapy. Patients were assigned to two groups: control group comprised 16 men and 25 women aged 65.6 ± 1.37 years; main group comprised 12 men and 20 women aged 66.0 ± 1.87 years. Patients of control group received a reduced calorie diet during 30-day treatment. Patients of main group additionally received a specialized food product for therapeutic dietary nutrition developed specifically for this category of patients (modified diet therapy). The effects of diet therapy on the parameters of nutritional and metabolic status were assessed.

Results. The study showed that administration of modified diet therapy allowed to achieve more pronounced reduction of body weight and body mass index as well as optimization of body composition, basal metabolic rate, and blood lipid profile including a significantly more pronounced decreases in the levels of total cholesterol ($p < 0.001$), triglycerides ($p < 0.05$), low density lipoprotein cholesterol ($p < 0.01$), and atherogenic coefficient ($p < 0.01$).

Conclusion. The proposed technology of nutritional care for patients with coronary artery disease and obesity may be used for the purpose of preoperative preparation for surgical myocardial revascularization.

Keywords:	ischemic heart disease, lipid metabolism, diet therapy, obesity.
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 study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety: research topic No. 0529-2019-0062 "Development of a system for dietary correction of lipid metabolism disorders in children and adults based on genomic and nutritive analysis".
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (protocol No. 2 from 12.03.2018).
For citation:	Derbeneva S.A., Zaletova T.S., Shaposhnikova N.N., Starodubova A.V. Innovative food technologies in the treatment of cardiac surgery patients with concomitant obesity. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):137–47. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-137-147 .

Введение

Согласно современным представлениям, ожирение – это хроническое рецидивирующее многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани, при прогрессировании которого развиваются серьезные осложнения со стороны различных органов и систем. Во многих экономически развитых странах за последнее десятилетие распространенность ожирения возросла вдвое. В России только за последний год

количество больных ожирением увеличилось на 30%. Вместе с ожирением возросла и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Особой когортой больных ожирением можно считать пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), остающейся основной причиной смертности, несмотря на принципиальные революционные изменения диагностической и лечебной стратегии. Очевидно, что ожирение и ИБС взаимно отягощают течение друг друга. С одной стороны, наличие избыточной жировой массы в организме

существенно усиливает гемодинамическую нагрузку на сердце и вызывает мощные нейрогуморальные нарушения, что приводит к его ремоделированию [3, 4]. С другой стороны, нарушение насосной функции сердца приводит к формированию хронической тканевой гипоксии, снижению эффективности липолиза и окисления углеводов у больных ожирением, что существенно снижает эффективность диетологической коррекции массы тела.

Ожирение является и существенным препятствием для клинической диагностики. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ), достигающим 60 кг/м² и более, и массой тела, зачастую превышающей 240 кг, верификация диагноза ИБС затруднена. Изучение кровоснабжения миокарда методами селективной коронароангиографии, позитронно-эмиссионной томографии или мультиспиральной компьютерной томографии сердца затруднено вследствие технических ограничений приборов. Проведение диагностических нагрузочных тестов невозможно ввиду крайне низкой толерантности пациентов к физической нагрузке. Проведение эхокардиографии, и тем более стресс-эхокардиографии, затруднительно ввиду крайне плохой визуализации [5, 6].

Как известно, эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации миокарда являются одними из наиболее эффективных методов лечения больных с разными формами ИБС [7]. Однако на сегодняшний день многими хирургами ожирение рассматривается как предиктор развития неблагоприятных событий после реваскуляризации. В частности, наличие ожирения является независимым предиктором развития наджелудочковых нарушений ритма, инфаркта миокарда, ишемии миокарда в трехлетний период, дисфункции шунтов, раневых осложнений у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования [8–10].

Диетотерапия больных ожирением с сердечно-сосудистой патологией в медицинских учреждениях проводится согласно существующей нормативно-правовой документации. В соответствии с номенклатурой стандартных диет в большинстве случаев назначаются низкокалорийный вариант стандартной диеты (НКД) или основной вариант стандартной диеты (ОВД). Однако результаты последних исследований по изучению особенностей метаболического статуса больных кардиохирургического профиля свидетельствуют о том, что стандартные диеты не всегда в полной мере соответствуют физиологическим потребностям данной категории больных в пищевых веществах (макро- и микронутриентах) и энергии [11, 12].

Все вышеизложенное обуславливает необходимость разработки для данной когорты больных адекватной и полноценной диетотерапии, направленной на улучшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, безопасную коррекцию массы тела перед хирургической реваскуляризацией, улучшение общего самочувствия пациентов, а также повышение адаптационных механизмов во время всего периоперационного периода.

Цель исследования: разработка технологии диетической коррекции нарушений пищевого и метаболического статуса у больных ИБС с сопутствующим ожирением в системе комплексной предоперационной подготовки.

Материал и методы

В отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и без-

опасности пищи» проведено открытое одноцентровое проспективное исследование клинической эффективности применения разработанного специализированного пищевого продукта (СПП) в программе комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нуждающихся в оперативном лечении.

На проведение данного исследования получено одобрение локального независимого этического комитета ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (протокол № 2 от 12.03.2018 г.).

В результате скрининга в исследование было отобрано 76 человек, в том числе 28 (37%) мужчин и 48 (63%) женщин.

Критерии включения:

1. Возраст не менее 18 и не более 85 лет.
2. Наличие выраженного атеросклероза коронарных артерий и/или тяжелой ИБС, требующих проведения хирургической реваскуляризации миокарда.
3. Наличие избыточной массы тела или ожирения.
4. Подписание информированного согласия прежде, чем какая-либо процедура исследования будет проведена.

Критерии невключения:

1. Беременность, кормление грудью.
2. Лечение каким-либо другим исследуемым препаратом в течение последних 30 дней перед включением в данное исследование.
3. Анемия.
4. Лихорадка.
5. Обострение хронического заболевания.
6. Хроническая почечная недостаточность.
7. Острая и/или декомпенсированная хроническая сердечно-сосудистая патология.
8. Сахарный диабет 1-го или 2-го типа, инсулинотерапия.
9. Лекарственная терапия препаратами, содержащими сибутрамин и/или орлистат.
10. Применение биологически активных добавок (БАД).

Доминирующее количество женщин в исследовании объясняется большей обращаемостью женщин с избыточной массой тела и сопутствующей патологией за медицинской помощью, в целом, и в данный стационар, в частности.

Исходя из целей и задач исследования, при проведении курса диетотерапии все пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы: контрольную группу – КГ (16 мужчин – 39% и 25 женщин – 61%), средний возраст – 65,6 ± 1,37 лет) и основную группу – ОГ (12 мужчин – 34% и 20 женщин – 66%, средний возраст – 66,0 ± 1,87 лет).

Пациенты КГ в течение всего курса лечения получали НКД, характеризующуюся уменьшенным количеством натрия, животных жиров, рафинированных углеводов, холестеринсодержащих продуктов и экстрактивных веществ.

Пациенты ОГ дополнительно к базовому рациону получали «Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания «Смесь сухая для белкового коктейля» – ТУ 10.86.10-006-01897222-2018» (СПП) – по 1 порции (25 г) 2 раза в день: на второй завтрак и в полдник. Состав СПП приводится в таблице 1.

Химический состав и энергетическая ценность применяемых рационов приведены в таблице 2.

Таблица 1. Пищевая ценность специализированного пищевого продукта и % удовлетворения суточной потребности в макро- и микронутриентах
Table 1. Nutritional value of specialized food product and percent of satisfied daily requirements for macro- and micronutrients

Компоненты Components	Содержание в 100 г Content in 100 g	Содержание в одной порции (25 г) Content in one serving (25 g)	Содержание в двух порциях (50 г) Content in two servings (50 g)	% от средней суточной потребно- сти* в двух порциях (50 г) % of daily average requirement * in two portions (50 g)
Белок, г, в т. ч.: Protein, g, including:	40,0	10,0	20,0	26
– животный – animal protein	30,0	7,5	15,0	
– растительный – vegetable protein	10,0	2,5	5,0	
Жир, г Fat, g	12,0	3,0	6,0	7
Углеводы усвояемые, г Digestible carbohydrates, g	34,3	8,6	17,2	5
в т. ч. лактоза, г including lactose, g	3,7	0,9	1,8	
Растворимые пищевые волокна (каррагинан), г Soluble dietary fiber (carrageenan), g	0,6	0,15	0,3	15**
Докозагексаеновая кислота (ω-3 ПНЖК), мг Docosahexaenoic acid (ω-3 PUFA), mg	385,0	96,0	192,5	28**
Коэнзим Q10 (убихинон), мг Coenzyme Q10 (ubiquinone), mg	28	7	14	46**
Рутин, мг Rutin, mg	9,6	2,4	4,8	16**
Кальций, мг Calcium, mg	432	108	216	22
Магний, мг Magnesium, mg	55	14	27,5	7
Фосфор, мг Phosphorus, mg	402	101	201	25
Калий, мг Potassium, mg	1700	425	850,0	24
Железо, мг Iron, mg	5,5	1,4	2,8	20
Цинк, мг Zinc, mg	7,0	1,75	3,5	23
Медь, мг Copper, mg	0,6	0,15	0,3	30**
Йод, мкг Iodine, µg	40	10	20	13
Селен, мкг Selenium, µg	8	2	4	6
B ₁ , мг B ₁ , mg	1,62	0,41	0,81	58
B ₂ , мг B ₂ , mg	1,71	0,43	0,86	54
B ₆ , мг B ₆ , mg	1,85	0,46	0,93	46
B ₁₂ , мкг B ₁₂ , µg	1,43	0,36	0,72	72
PP, мг PP, µg	13,4	3,36	6,7	37
Пантотеновая кислота, мг Pantothenic acid, mg	1,10	0,27	0,55	9
Фолиевая кислота, мкг Folic acid, µg	235	59	117,5	59
C, мг C, mg	62,6	15,6	31,3	52
A, мкг A, µg	530	132,4	265	33
D ₃ , мкг D ₃ , µg	5,0	1,25	2,5	50
E, мг E, mg	9,0	2,2	4,5	45
Бета-каротин, мг Beta-carotene, mg	0,80	0,20	0,40	8**

Окончание табл. 1
 End of table 1

Компоненты Components	Содержание в 100 г Content in 100 g	Содержание в одной порции (25 г) Content in one serving (25 g)	Содержание в двух порциях (50 г) Content in two servings (50 g)	% от средней суточной потребно- сти* в двух порциях (50 г) % of daily average requirement * in two portions (50 g)
Энергетическая ценность/калорийность, кДж/ккал Energy value/caloric content, kJ/kcal	1700/406	427/102	850/203	8

Примечание: * – ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», ** – «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)».

Note: * – Technical Regulation of the Customs Union 022/2011 "Food products in terms of labeling", ** – "Unified Sanitary, Epidemiological, and Hygienic Requirements for Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision".

Таблица 2. Химический состав и энергетическая ценность диетотерапии

Table 2. Diet chemical composition and energy value

Название диеты Diet name	Среднесуточный химический состав и энергетическая ценность Average daily chemical composition and energy value			
	Белки, г Proteins, g	Жиры, г Fat, g	Углеводы, г Carbohydrates, g	Энергетическая ценность, ккал Caloric value, kcal
Вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью с включением специализированного пищевого продукта Low-calorie standard diet option with specialized food product included	95,9	70,9	183,4	1755
Вариант стандартной диеты с пониженной калорийностью Low-calorie standard diet	75,9	64,9	166,2	1552

Разработка СПП для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нуждающихся в оперативном лечении, осуществлялась в соответствии с техническим регламентом Таможенного союза – ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [13] и ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» [14]. Для реализации медико-биологических требований к его составу в рецептуру разрабатываемого продукта были включены источники белка, углеводов, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, витамины и минеральные вещества, в том числе антиоксидантного действия, биологически активные вещества растительного происхождения и др. Используемые ингредиенты соответствовали требованиям безопасности и стабильности в процессе хранения. Их количество в пищевом продукте соответствовало физиологически значимым параметрам, т. е. содержание биологически активных веществ в них было сопоставимо с нормой физиологической потребности в пищевых веществах и энергии [15].

Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, которое включало изучение динамики антропометрических показателей, композиционного состава тела, энергетического обмена, биохимического анализа крови.

Антропометрические параметры включали в себя оценку массы тела (кг), ИМТ (кг/м²), окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле:

ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Композиционный состав тела – общую жидкость (кг), мышечную массу (кг), жировую массу (кг), тощую мас-

су тела (кг) оценивали методом биоимпедансного анализа состава тела с помощью анализатора InBody 520i (Biospace Co., Ltd., Корея).

Исследование энергетического обмена проводили методом непрямой респираторной калориметрии с использованием метабологафа «Quark RMR» (COSMED, Италия). Определялись показатель энерготрат покоя (ккал/сут) и скорость окисления основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов). Расчет скорости окисления белков (СОБ, г/сут), жиров (СОЖ, г/сут) и углеводов (СОУ, г/сут) проводили с использованием уравнения Вейра. Полученные данные сравнивали с ожидаемыми, просчитанными по формуле Харрисона – Бенедикта.

Биохимические показатели сыворотки крови определяли на анализаторе «Konelab 30i» фирмы «Thermo Clinical LabSystems» (Финляндия).

Состояние липидного обмена оценивали определением содержания общего холестерина сыворотки крови (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным способом, делением количества ТГ на коэффициент 2,2 (норма – ≤ 0,77 ммоль/л); уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – вычитанием суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП из количества ОХС (по формуле Фридвальда). При концентрации ТГ крови более 4,5 ммоль/л исследование концентрации ХС ЛПНП крови проводили прямым определением. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова.

Базовая фармакотерапия пациентов включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, периферические антагонисты кальция пролонгированного действия.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета STATISTICA, версия 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с применением критерия Колмогорова – Смирнова. При этом большинство количественных признаков имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного диапазона (*Q25–Q75*). Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными (%) частотами. Выявление статистически значимых различий между группами выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни при сравнении двух независимых выборок и критерия Вилкоксона – при сравнении связанных выборок. Показатели, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Для показателей, имевших нормальное распределение, проверка значимости различий в сравниваемых группах проводилась по *t*-критерию Стьюдента. Уровень статистической значимости различий *p* был принят как достаточный при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали исходную сопоставимость групп больных по полу, возрасту и клиническим характеристикам (табл. 3). Статистически значимых различий по изучаемым показателям между сравниваемыми группами выявлено не было.

Оценка переносимости проведенного курса диетотерапии показала, что пациенты хорошо переносили проводимую модификацию диетотерапии, каких-либо побочных явлений и аллергических реакций не выявлено.

Оценка эффективности осуществлялась по динамике показателей антропометрии, композиционного состава тела, основного обмена, показателей кардиологического статуса, толерантности к физической нагрузке.

Анализ показателей антропометрии и композиционного состава тела (табл. 4) до и после проведенной диетотерапии выявил преимущество модификационной тактики (НКД + СПП). В частности, у пациентов ОГ зафиксиро-

вана статистически значимая редукция жировой массы тела (*p* = 0,04), снижение количества общей жидкости (ОЖ) организма (*p* = 0,04), уменьшение ОБ (*p* = 0,005). А у пациентов КГ выявлены лишь некоторые тенденции к изменениям компонентного состава тела.

Таблица 3. Характеристика обследуемых групп

Table 3. Characteristics of the surveyed groups

Показатели Parameters	КГ Control group	ОГ Main group	<i>p</i>
Количество, человек Number of persons	41	35	–
Пол, кол. м./ж. Gender, number of m/f	16 (39%)/25 (61%)	12 (34%)/20 (66%)	–
Возраст, лет* Age, years*	67 (59–71)	66,5 (59–72)	0,911
Рост, м* Height, m*	1,61 (1,55–1,72)	1,61 (1,57–1,68)	0,939
Масса тела, кг* Body weight, kg*	102,4 (85,6–112,3)	110,1 (92,7–127,9)	1,372
САД, мм рт. ст.* SBP, mm Hg*	140,0 (120,0–150,0)	140,0 (130,0–150,0)	0,353
ДАД, мм рт. ст.* DBP, mm Hg*	80,0 (80,0–90,0)	90,0 (80,0–100,0)	0,268
ЧСС, уд./мин.* Heart rate, beats per minute *	70,0 (64,8–74,0)	73,0 (66,5–79,5)	0,070
Глюкоза, ммоль/л* Glucose, mmol/L*	6,12 (5,47–7,55)	6,07 (5,47–6,96)	0,799
ОХС, ммоль/л* Total cholesterol, mmol/L*	4,24 (3,39–5,05)	4,06 (3,51–5,09)	0,184
ХС ЛПНП, ммоль/л* LDL, mmol/L*	2,40 (1,73–3,24)	2,25 (1,86–2,97)	0,130
Мочевина, ммоль/л* Urea, mmol/L*	5,31 (4,40–7,15)	5,24 (4,51–6,30)	0,511
Креатинин, мкмоль/л* Creatinine, μmol/L*	72,0 (62,8–84,3)	77,0 (66,0–95,8)	0,959

Примечание: * – *Me* (Q25%–Q75%), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХС – общий холестерин сыворотки крови, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Note: * – *Me* (Q25%–Q75%), SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LDL – low density lipoproteins.

Таблица 4. Показатели состава тела

Table 4. Body composition parameters

Показатели Parameters	Д D	КГ CG <i>Me</i> (Q25%–Q75%)	<i>p</i>	ОГ MG <i>Me</i> (Q25%–Q75%)	<i>p</i>
Масса тела, кг Body weight, kg	0	102,4 (85,6–112,3)	0,11	110,1 (92,7–127,9)	0,36
	30	98,5 (84,2–107,2)		106,3 (89,4–122,8)	
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	0	36,1 (33,9–44,3)	0,11	40,8 (35,0–46,3)	0,37
	30	35,4 (33,1–42,3)		39,3 (33,8–45,0)	
ОТ, см Waist, cm	0	110 (100–128)	0,105	123 (108–134)	0,108
	30	109 (100–123)		121 (103–131)	
ОБ, см Hips, cm	0	113 (101–129)	0,005*	125 (115–131)	0,005*
	30	109 (100–124)		120 (110–130)	
ОТ/ОБ Waist/hips	0	1,09 (1,01–1,13)	0,35	1,06 (1,00–1,12)	0,55
	30	1,08 (1,01–1,13)		1,05 (0,99–1,11)	
Жировая масса, кг Body fat mass, kg	0	45,9 (39,0–56,9)	0,54	50,6 (42,1–65,6)	0,04*
	30	46,7 (38,7–54,9)		49,9 (41,3–62,6)	
Жировая масса, кг/масса тела, кг Body fat mass (kg)/body weight (kg)	0	0,47 (0,41–0,52)	0,24	0,48 (0,44–0,52)	0,30
	30	0,47 (0,40–0,51)		0,48 (0,43–0,52)	

Окончание табл. 4
End of table 4

Показатели Parameters	Д D	КГ CG Ме (Q25%–Q75%)	<i>p</i>	ОГ MG Ме (Q25%–Q75%)	<i>p</i>
Мышечная масса, кг Muscle mass, kg	0	29,0 (24,1–35,1)	0,54	30,3 (27,6–35,8)	0,06
	30	29,3 (24,3–35,7)		29,3 (27,3–34,9)	
Мышечная масса, кг/масса тела (кг) Muscle mass, kg/body weight (kg)	0	0,28 (0,26–0,32)	0,46	0,2815 (0,26–0,31)	0,03*
	30	0,27 (0,26–0,32)		0,2877 (0,26–0,31)	
Тощая масса, кг Lean mass, kg	0	52,8 (44,6–63,3)	0,58	55,6 (50,0–64,4)	0,048*
	30	52,8 (45,0–62,8)		52,8 (49,7–62,5)	
Тощая масса, кг/масса тела (кг) Lean mass, kg/body weight (kg)	0	0,52 (0,48–0,58)	0,79	0,50 (0,48–0,55)	0,45
	30	0,49 (0,46–0,57)		0,50 (0,48–0,54)	
Общая жидкость, кг Total liquid, kg	0	38,9 (32,7–50,0)	0,46	41,1 (36,9–47,8)	0,04*
	30	39,1 (33,0–46,2)		39,0 (36,5–46,2)	
Общая жидкость, кг/масса тела (кг) Total liquid, kg/body weight (kg)	0	0,38 (0,35–0,42)	0,26	0,37 (0,35–0,41)	0,73
	30	0,36 (0,34–0,42)		0,37 (0,35–0,40)	

Примечание: * – $p < 0,05$, Д – дни.

Note: BMI – body mass index, D – days.

Анализ результатов непрямой респираторной калориметрии (табл. 5) также выявил позитивное воздействие модифицированной диетотерапии на параметры энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов).

В частности, у пациентов КГ на фоне традиционного курса диетотерапии зафиксировано снижение медиан значений основного обмена как в основных, так и в условных единицах (отношение основного обмена к массе тела) – на 9% ($p = 0,0003$) и 5% ($p = 0,008$).

Таблица 5. Показатели энергетического обмена

Table 5. Energy metabolism parameters

Показатели Parameters	Д D	КГ CG Ме (Q25%–Q75%)	<i>p</i>	ОГ MG Ме (Q25%–Q75%)	<i>p</i>
Основной обмен, ккал/сут Basal metabolism, kcal/day	0	1649 (1335–1821)	0,0003*	1829 (1528–2201)	0,73
	30	1500 (1250–1742)		1834 (1485–2185)	
Основной обмен, ккал/сут/масса тела (кг) Basal metabolism (kcal)/day/body weight (kg)	0	15,7 (14,2–17,2)	0,008*	17,1 (16,0–18,4)	0,14
	30	14,9 (14,0–16,2)		17,6 (15,9–19,8)	
СОУ, г/сут Carbohydrate oxidation rate, g/day	0	87 (2–136)	0,09	42 (0–121)	0,89
	30	80 (39–121)		50 (14–90)	
СОУ, г/сут/масса тела (кг) Carbohydrate oxidation rate (g)/day/body weight (kg)	0	15,7 (14,2–17,2)	0,31	17,1 (16,0–18,4)	0,78
	30	14,9 (14,0–16,2)		17,6 (15,9–20,0)	
СОЖ, г/сут Lipid oxidation rate, g/day	0	115 (83–139)	0,001*	158 (133–225)	0,59
	30	110 (77–126)		175 (127–209)	
СОЖ, г/сут/масса тела (кг) Lipid oxidation rate, g/day/body weight (kg)	0	1,06 (0,85–1,44)	0,03*	1,56 (1,24–1,92)	0,88
	30	0,97 (0,79–1,31)		1,54 (1,29–2,01)	
СОБ, г/сут Protein oxidation rate, g/day	0	62 (50–69)	0,01*	68 (58–81)	0,457
	30	60 (50–65)		68 (55–80)	
СОБ, г/сут/масса тела (кг) Protein oxidation rate, g/day/body weight (kg)	0	0,59 (0,53–0,66)	0,08	0,65 (0,59–0,71)	0,42
	30	0,57 (0,52–0,63)		0,65 (0,59–0,74)	

Примечание: * – $p < 0,05$, Д – дни.Note: * – $p < 0,05$, D – days.

Выявлено статистически значимое снижение СОЖ на 4,3% ($p = 0,001$) и 8% ($p = 0,03$) соответственно; СОУ и СОБ. Таким образом, зарегистрировано торможение энергетических процессов и скоростей обменов макронутриентов в ответ на применение диетотерапии пониженной калорийности.

У пациентов ОГ, получающих НКД, обогащенную СПП, в результате проведенного курса диетотерапии в среднем было выявлено некоторое повышение основного обмена и отношение основного обмена к массе тела, повышение СОУ и СОУ/масса тела, повышение СОЖ, отсутствие снижения СОБ (как параметра потенцирования объемов

мышечной массы тела). Динамика указанных показателей не соответствовала критериям статистической значимости, но в своей совокупности свидетельствовала о суммарном благоприятном воздействии данного варианта диетотерапии на параметры энергетического обмена. При анализе показателей липидного спектра крови было доказано значимое гиполипидемическое влияние диеты НКД + СПП в отношении ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности, потенцирующее действие стан-

дартной гиполипидемической терапии. Были выявлены преимущества модифицированной диеты перед стандартной: через 4 нед. лечения уровень ОХС в ОГ был равен $3,67 \pm 0,73$ ммоль/л, а в КГ – $5,56 \pm 0,79$ ммоль/л ($p < 0,0001$); уровень ХС ЛПНП в ОГ снизился на 38,1% ($p < 0,0001$), в КГ – на 19,1% ($p = 0,0024$); коэффициент атерогенности снизился в ОГ на 35,2% ($p = 0,003$), а в КГ он не изменился. Наглядно динамика показателей липидного спектра крови больных представлена на рисунках 1, 2.

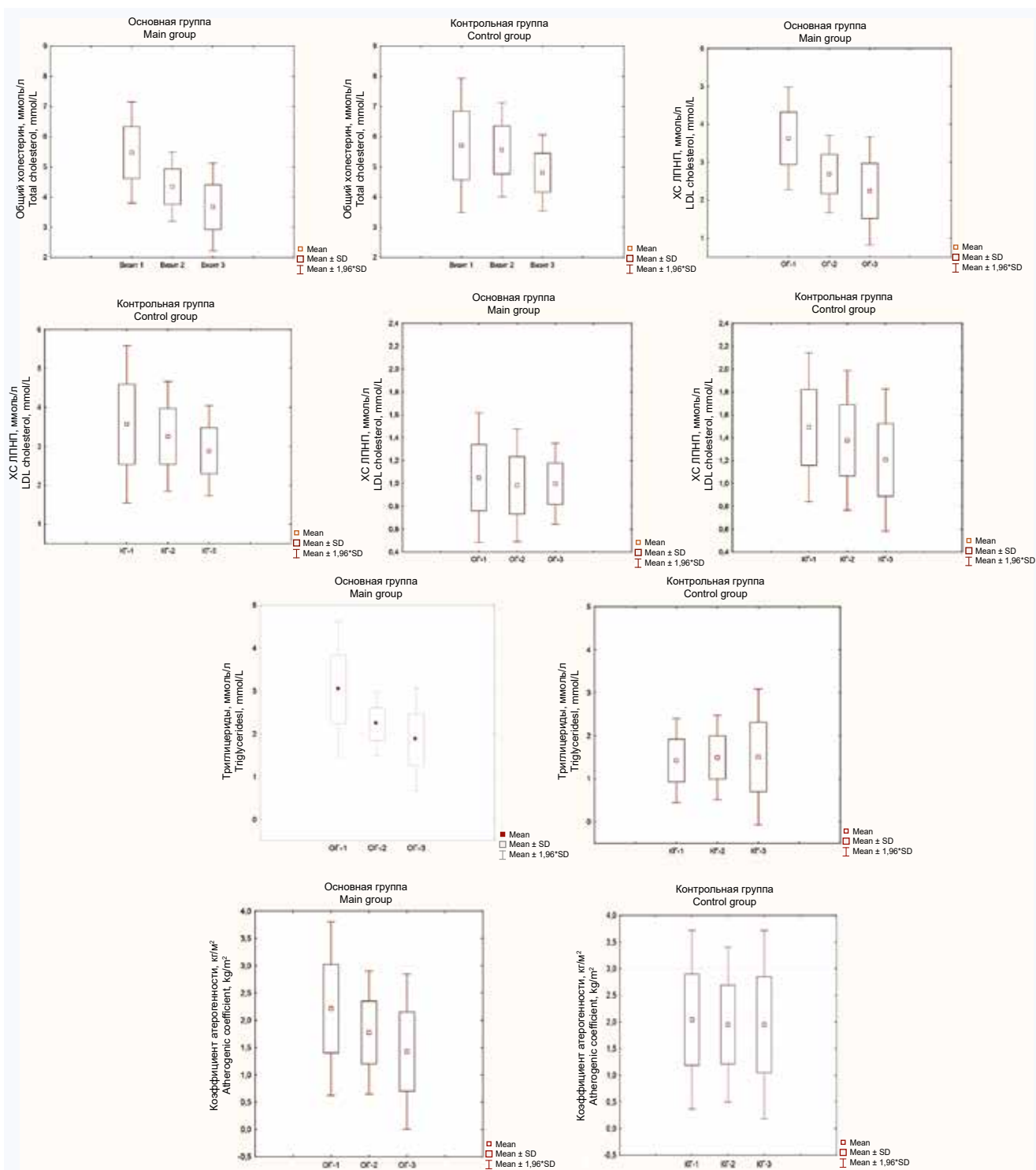
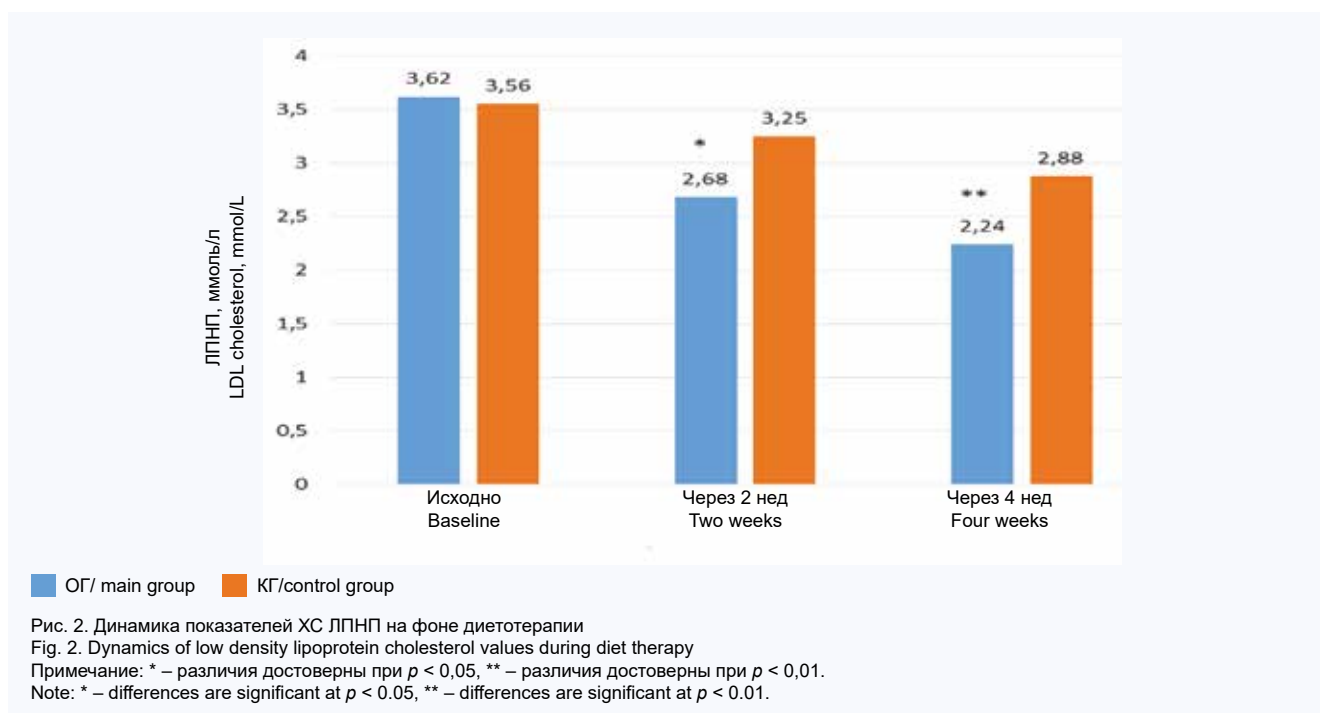


Рис. 1. Диаграммы показателей липидного спектра крови у больных на фоне лечения
Fig. 1. Parameters of blood lipid profile in patients during treatment



Достижение гиполипидемического эффекта СПП было одной из целей при его разработке в связи с необходимостью снижения медикаментозной нагрузки на больных ИБС с ожирением, у которых в подавляющем большинстве случаев имеется неалкогольная жировая болезнь печени или стеатогепатит, зачастую ограничивающие возможности назначения целевых доз статинов.

Показатели центральной гемодинамики больных изначально находились выше целевых значений и достоверно не различались между группами. По окончании 30-дневного курса диетотерапии статистически значимое снижение артериального давления (АД) и урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$) было выявлено в обеих группах, несколько более выраженное в ОГ больных. Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Динамика показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне диетотерапии

Table 6. Dynamics of blood pressure and heart rate during diet therapy

Показатели / Parameters	Д / D	КГ / Control group / Me (Q25%–Q75%)	p	ОГ / Main group / Me (Q25%–Q75%)	p
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	0	140,0 (120,0–150,0)	0,0002*	140,0 (130,0–150,0)	0,0002*
	30	120,0 (120,0–130,0)		115,0 (115,0–120,0)	
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	0	80,0 (80,0–90,0)	0,002*	90,0 (80,0–100,0)	0,0001*
	30	75,0 (70,0–80,0)		77,5 (75,0–80,0)	
ЧСС, уд./мин / Heart rate, beats per minute	0	70,0 (64,8–74,0)	0,149	73,0 (66,5–79,5)	0,0009*
	30	68,0 (63,0–70,0)		66,0 (62,5–70,0)	

Примечание: * – $p < 0,05$, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, Д – дни диетотерапии.

Note: * - $p < 0,05$, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, D – days of diet therapy.

Суммарные эффекты от проведенного курса лечения способствовали повышению у больных их толерантности к физической нагрузке, о чем можно судить по результатам теста с 6-минутной ходьбой (табл. 7). При этом статистически значимые результаты были зафиксированы в обеих наблюдаемых группах, но выраженность их отмечена в большей степени у больных ОГ (+75 м, $p < 0,004$). В КГ прирост расстояния, которое пациенты способны пройти за 6 мин, составил по завершении курса лечения 45 м ($p < 0,01$).

Таблица 7. Динамика теста толерантности к физической нагрузке

Table 7. Dynamics of exercise tolerance test

Показатели / Parameters	Д / D	КГ / Control group / Me (Q25%–Q75%)	p	ОГ / Main group / Me (Q25%–Q75%)	p
Тест с 6-минутной ходьбой, м / Six-minute walk test, m	0	215 (175–250)	< 0,01	205 (165–240)	< 0,004
	30	260 (220–315)		280 (250–310)	

Заключение

Ключевой клинической задачей лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией являются снижение напряженности процессов атерогенеза, нормализация, стабилизация показателей центральной гемодинамики и профилактика тромбозов и других жизнеугрожающих осложнений. Крайне актуальным остается поиск новых способов коррекции нарушений липидного обмена больных в комплексе с коррекцией имеющихся у них нарушений метаболического статуса.

Основной задачей данного исследования явилась разработка СПП, обогащенного функциональными ингредиентами и биологически активными веществами направленного действия для коррекции нарушений пищевого статуса у больных ИБС и ожирением.

Совокупные данные апробации данного продукта в системе комплексного лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией продемонстрировали ряд клинических эффектов, заслуживающих внимания: благоприятные

органолептические свойства разработанного продукта и хорошую переносимость проведенного курса диетотерапии, выраженное позитивное влияние на параметры центральной гемодинамики и липидограммы крови, умеренное позитивное влияние на показатели композиционного состава тела, параметры энергетического обмена и обмена макронутриентов, безопасность клинического применения СПП на фоне традиционной диетотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Данный вариант модификации базовой диетотерапии (обогащение НКД включением в нее СПП) может быть рекомендован для применения у больных с ИБС и ожирением в рамках предоперационной подготовки перед аортокоронарным шунтированием с целью безопасной редукции массы тела, оптимизации состава тела, основного обмена и окисления макронутриентов, обеспечения антиатерогенного эффектов, а также улучшения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307:491–497. DOI: 10.1001/jama.2012.39.
2. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
3. Chacon M.M., Cheruku S.R., Neuburger P.J., Lester L., Shillcutt S.K. Perioperative care of the obese cardiac surgical patient. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018;32(4):1911–1921. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.025.
4. Ачкасов Е.Е., Рапопорт С.И., Руненко С.Д., Разина А.О. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2016;94(5):333–338. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-333-338.
5. Баранов В.Л. Эндокринология: заболевания поджелудочной железы, паращитовидных и половых желез: руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2011:432.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:7–10.
7. Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Гумерова В.Е. Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3819. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3819.
8. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Каганов Б.С. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у боль-

- ных с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2012;81(1):69–74.
9. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запущенности сердечно-сосудистого континуума. Клинические эффекты орлистата. *РМЖ*. 2014;22(2):116–122.
10. Акчурин Р.С. Хирургическое лечение ИБС. *РМЖ*. 2014;30:2152–2157.
11. Стародубова А.В., Ливанцова Е.Н., Дербенева С.А., Косюра С.Д., Поленова Н.В., Вараева Ю.Р. Кардионутрициология: лечебное питание в профилактике и лечении ведущей патологии современности. *Вопросы питания*. 2020;89(4):146–160. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10049.
12. Нутрициология и клиническая диетология; национальное руководство; под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021:31.
13. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (утвержден Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880).
14. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» (принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15 июня 2012 г. № 34).
15. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.)

References

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307:491–497. DOI: 10.1001/jama.2012.39.
2. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
3. Chacon M.M., Cheruku S.R., Neuburger P.J., Lester L., Shillcutt S.K. Perioperative care of the obese cardiac surgical patient. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018;32(4):1911–1921. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.12.025.
4. Achkasov E.E., Rapoport S.I., Runenko S.D., Razina A.O. Obesity: The modern view of a problem. *Klin. med.* 2016;94(5):333–338 (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-333-338.
5. Baranov V.L. Endocrinology: Diseases of the pancreas, parathyroid and gonads: A guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit; 2011:432 (In Russ.).
6. Chazova I.E., Oschepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: Problems and solutions at the present stage. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2015;5:7–10 (In Russ.).

7. Bershtein L.L., Zbyshevskaya E.V., Gumerova V.E. Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: The data from ISCHEMIA trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3819 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3819.
8. Bogdanov A.R., Derbeneva S.A., Strokov T.V., Surkov A.G., Kaganov B.S. Study of the state of the cardiovascular system in patients with overweight and obesity. *Nutrition Issues*. 2012;81(1):69–74 (In Russ.).
9. Bubnova M.G. The role of obesity and visceral heart fat in triggering the cardiovascular continuum. *RMJ*. 2014;22(2):116–122 (In Russ.).
10. Akchurin R.S. Surgical treatment of ischemic heart disease. *RMJ*. 2014;30:2152–2157 (In Russ.).
11. Starodubova A.V., Livantsova E.N., Derbeneva S.A., Kosyura S.D., Polenova N.V., Vараeva Yu.R. Cardionutrition: nutritional therapy in the prevention and treatment of the leading pathology of our time. *Nutrition Issues*. 2020;89(4):146–160 (In Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10049.
12. Nutrition and Clinical Dietetics. National leadership; ed. by V.A. Tutelyan, D.B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-Media; 2021:31 (In Russ.).
13. Technical regulations of the Customs Union TR CU 021/2011 "On food safety" (approved by the Decision of the Customs Union Commission dated December 9, 2011 No. 880) (In Russ.).

14. Technical regulations of the Customs Union TR CU 027/2012 "On the safety of certain types of specialized food products, including dietary therapeutic and dietary preventive nutrition" (adopted by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated June 15, 2012 No. 34) (In Russ.).
15. Methodical recommendations MP 2.3.1.2432-08 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on December 18, 2008) (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Дербенева С.А. – разработка и утверждение дизайна исследования, написание статьи.

Залетова Т.С. – статистический анализ полученных данных, первичное написание статьи.

Шапошникова Н.Н. – отбор пациентов на исследование.

Стародубова А.В. – руководство НИР, редактирование статьи.

Information on author contributions

Derbeneva S.A. – development and approval of research design and writing the manuscript.

Zaletova T.S. – statistical analysis of data and writing the primary version of the manuscript.

Shaposhnikova N.N. – selection of patients for research.

Starodubova A.V. – study supervision and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Дербенева Светлана Анатольевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. ORCID 0000-0003-1876-1230.

E-mail: sderbeneva@yandex.ru.

Залетова Татьяна Сергеевна, научный сотрудник, отделение персонализированной диетотерапии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. ORCID 0000-0002-3492-1778.

E-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

Шапошникова Наталья Николаевна, аспирант, отделение сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

E-mail: buchkova@mail.ru.

Стародубова Антонина Владимировна, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной деятельности, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. ORCID 0000-0001-9262-9233.

E-mail: starodubova@ion.ru.

Information about the authors

Svetlana A. Derbeneva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Pathology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID 0000-0003-1876-1230.

E-mail: sderbeneva@yandex.ru.

Tatyana S. Zaletova, Research Scientist, Department of Personalized Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID 0000-0002-3492-1778.

E-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.


Natalya N. Shaposhnikova, Post-Graduate Student, Department of Cardiovascular Pathology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety.

E-mail: buchkova@mail.ru.

Antonina V. Starodubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Activities, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID 0000-0001-9262-9233.

E-mail: starodubova@ion.ru.

 **Tatyana S. Zaletova**, e-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

 **Залетова Татьяна Сергеевна**, e-mail: tatyana.zaletova@yandex.ru.

Received July 12, 2021

Поступила 12.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153>

УДК 616-056.257-058-053.4/.5

Ассоциация средовых факторов с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста

Е.В. Шрайнер¹, Н.В. Кох^{1, 2}, Г.И. Лифшиц^{1, 2}

¹Новосибирский государственный университет, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8

Аннотация

Цель работы: изучить средовые факторы риска ожирения и избыточной массы тела у детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в г. Новосибирске.

Материал и методы. В исследование включены 56 пациентов клиники отдела Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ЦНМТ ИХБФМ СО РАН), обратившиеся к педиатру или эндокринологу. В исследовании использовалась индивидуальная анкета по пищевым предпочтениям, составленная на основе наиболее распространенных продуктов, влияющих на набор массы тела по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для оценки гиподинамии применяли опросник, подготовленный на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study. Детей разделили на группы по принципу потребления количества углеводов: группа № 1 («Избыток углеводов»), группа № 2 («Нормальное содержание углеводов»). Среди обследованных детей 21 ребенок был с нормальной массой тела: 10 мальчиков и 11 девочек, средний возраст – $7,19 \pm 0,56$ лет, 35 детей с избыточной массой тела/ожирением, из них 15 мальчиков и 20 девочек, средний возраст – $7,37 \pm 0,35$ лет. В зависимости от времени сна была выделена группа детей, у которых сон был менее 8 ч.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 56 детей, из которых 21 ребенок (37,5%) с нормальной массой тела, 7 детей (12,5%) с избыточной массой тела и 28 детей (50%) с ожирением. В группах «Ожирение» и «Контроль» выявлены значимые различия: из 35 детей с ожирением и избыточной массой тела гиподинамия выявлена у 71,4%, в группе «Контроль» – у 23,8% детей ($p < 0,005$; $\chi^2 = 10,12$). Сон менее 8 ч регистрировался у детей с ожирением в 34,3% случаев, тогда как у здоровых детей – в 4,7% ($p < 0,01$). Факт переизбытка углеводов оценивали с помощью анкетирования. Переизбыток углеводов наблюдался при ожирении в 65,7%, а у детей с нормальной массой тела – в 19% ($p < 0,001$). Потребление сложных углеводов было примерно одинаково в группе с ожирением и нормальной массой тела.

Заключение. Факторами, способствующими возникновению ожирения, являются гиподинамия, избыточное употребление углеводов, нарушение режима сна и бодрствования за счет сокращения ночного сна менее 8 ч. Употребление свежих фруктов и ягод в рекомендуемом количестве представляется протективным в отношении избыточной массы тела и ожирения.

Ключевые слова:	ожирение, дети, гиподинамия, углеводы, сон.
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 ИХБФМ СО РАН «Развитие методов персонализированной медицины».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЦНМТ (протокол № 15 от 12.03.2018 г.).
Для цитирования:	Шрайнер Е.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация средовых факторов с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):148–153. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153 .

Шрайнер Евгения Владимировна, e-mail: sch704@icloud.com.

Association of environmental factors with overweight and obesity in preschool and primary school children

Evgenya V. Shrayner¹, Natalia V. Kokh^{1, 2}, Galina I. Lifshits^{1, 2}

¹ Novosibirsk State University,
2, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
8, acad. Lavrentieva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of work was to study the existing environmental risk factors for overweight and obesity in preschool and primary school children living in Novosibirsk.

Material and Methods. The study included 56 patients who visited a pediatrician or endocrinologist in Clinic of New Medical Technology Center, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine. We used the individual food preference questionnaire developed based on the most common foods affecting body weight gain according to data of World Health Organization (WHO). Physical inactivity was assessment using a questionnaire developed based on the materials the International Physical Activity Prevalence Study. Children were divided into groups according consumption of carbohydrates: group 1 comprised children with excess consumption of carbohydrates; children of group 2 consumed normal amount of carbohydrates. The examined children included 21 children with normal body weight (10 boys and 11 girls with the average age of 7.19 ± 0.56 years); 35 children were overweight/obese (15 boys and 20 girls with the average age of 7.37 ± 0.35 years). A group of children with sleep time less than eight hours was assigned depending on sleep duration assessment.

Results and discussion. The study included 56 children including 21 patients with normal body weight (37.5%), seven overweight children (12.5%), and 28 obese children (50%). The following significant differences were found between groups of obese and control children: physical inactivity was detected in 71.4% out of 35 obese children and in 23.8% of children in control group ($p < 0.005$, $\chi^2 = 10.12$). Sleep duration less than eight hours was observed in 34.3% of obese children and in 4.7% of healthy children ($p < 0.01$). Excessive consumption of carbohydrates was observed in 65.7% of obese children and in 19% of children with normal weight ($p < 0.001$). Intake of complex carbohydrates was approximately the same in both groups.

Conclusion. We identified the following risk factors for overweight and obesity in our study: (1) factors contributing to obesity were physical inactivity, excessive consumption of carbohydrates, and impaired sleep-wakefulness pattern due to decrease in sleep time at night less than eight hours; (2) consumption of recommended amounts of fresh fruits and berries was protective against overweight and obesity.

Keywords:	obesity, children, physical inactivity, carbohydrates, sleep.
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 carried out within the framework of the budget-funded theme of Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine titled "The Development of Personalized Medicine Methods".
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from each legal representative of patient. The study was approved by the Ethics Committee of Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (protocol No. 15 from 12.03.2018).
For citation:	Shrayner E.V., Kokh N.V., Lifshits G.I. Association of environmental factors with overweight and obesity in preschool and primary school children. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):148–153. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153 .

Введение

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении и характеризуется высокой вероятностью рецидива после окончания курса терапии. Критерии избыточной массы тела у детей определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений (SDS – Standard

Deviation Score), индекса массы тела (ИМТ). В них учитывается не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием ребенка. С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей следует определять как $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела – от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ [1].

В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением. Практически во всех странах мира отмечается

рост числа детей и подростков, страдающих ожирением [2]. Численность младенцев и детей раннего возраста (от 0 до 5 лет), имеющих избыточный вес или ожирение, во всем мире увеличилась с 32 млн в 1990 г. до 41 млн в 2016 г. Только в африканском регионе, по данным ВОЗ, число детей с избыточным весом или ожирением за тот же период выросло с 4 до 9 млн. Если эта тенденция продолжится, то число младенцев и детей раннего возраста с избыточным весом к 2025 г. вырастет до 70 млн [3].

В России, по результатам проведенных исследований, распространенность избыточной массы тела у детей колеблется от 5,5 до 11,8%, ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% городских детей [4]. В 2018 г. было проведено распределение детей в возрасте 3–13 лет по SDS ИМТ. 31,1% детей имели избыточную массу тела, включая ожирение (+1 и более SDS ИМТ): у 11,8% было диагностировано ожирение 1–2-й степени, а у 4,6% – морбидное ожирение. Ожирение у детей неуклонно растет, причем во всех возрастных группах, согласно данным Росстата [5]. Так, если в 2005 г. впервые установленный диагноз ожирения среди детей 0–14 лет был 56, в возрасте 15–17 лет – 20 на 100 000 детей, то в 2019 г. эти показатели составили уже 97 и 32 на 100 000 детей соответственно [6].

Цель работы: изучить средовые факторы риска ожирения и избыточной массы тела у детей дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в г. Новосибирске.

Материал и методы

В исследование включены 56 пациентов клиники отдела Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ЦНМТ ИХБФМ СО РАН), обратившиеся к педиатру или эндокринологу. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ЦНМТ (протокол № 15 от 12.03.2018 г.).

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Возраст от 3 до 11 лет для обоих полов.
2. Подписанное информированное добровольное согласие (ИДС).
3. Отсутствие декомпенсированных заболеваний, инвалидности.

Критериями исключения являлись:

1. Возраст < 3 лет и > 11 лет.
2. Прием глюкокортикостероидов.
3. Наличие поведенческих расстройств, таких как болезнь Дауна, аутизм.
4. Эндокринные патологии, такие как сахарный диабет (СД), гипотиреоз.
5. Онкологические заболевания.
6. ВИЧ.
7. Отказ от подписания ИДС.

Анкетирование пациентов

Перед началом анкетирования законный представитель пациента был осведомлен о целях, задачах и методах исследования. Было подписано информированное добровольное согласие. В исследовании использовалась индивидуальная анкета по пищевым предпочтениям, составленная на основе наиболее распространенных продуктов, влияющих на набор массы тела по данным ВОЗ (https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html).

Было проведено изучение анамнеза ребенка и его наследственной предрасположенности, наличие СД и ожирения у ближайших родственников. Результаты анкетирования были внесены в единую базу данных пациентов. На основании опроса и анкетных данных проведено исследование пищевого поведения и состава рациона питания по потреблению белков, жиров и углеводов. Были использованы рекомендации Роспотребнадзора по физиологическим потребностям разных возрастных групп за 2009 г.

Детей разделили на две группы по принципу потребления количества углеводов. Расчет проводился по анкетным данным с помощью подсчетов суточного потребления калорий, белков, жиров и углеводов (КБЖУ). Субъективные показатели КБЖУ в граммах были подсчитаны в программе «Счетчик калорий и веса – Arise» и Google. Детей, в рационе которых содержание углеводов превышало 60%, включали в группу № 1 («Избыток углеводов»), а детей, у которых соотношение углеводов было нормальным, – в группу № 2 («Нормальное содержание углеводов»), таблица 1. В группу «Избыток углеводов» были включены 27 детей, среди которых 5 детей (18,5%) имели нормальную массу тела, а 22 ребенка (81,5%) – избыточную массу тела/ожирение. В пищевых дневниках пациентов данной группы отмечалось частое употребление продуктов с высоким гликемическим индексом.

Таблица 1. Распределение детей по группам по принципу потребления избыточного количества углеводов

Table 1. Distribution of children by groups according of excess consumption for carbohydrates

Группа № 1, n = 27 («Избыток углеводов») Group No. 1, n = 27 («Excess carbohydrates»)	Группа № 2, n = 29 («Нормальное содержание углеводов») Group No. 2, n = 29 («Normal Carbohydrate Content»)
.....

В группу № 2 «Нормальное содержание углеводов» были включены 29 детей с нормальным содержанием углеводов в рационе питания, среди них 21 ребенок (72,4%) с нормальной массой тела и 8 детей (27,6%) с ожирением.

Определение избыточной массы тела/ожирения и нормальной массы тела было выполнено с помощью антропометрии и программы Auhology (нормы ВОЗ представлены на сайте <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru>), где учитывается возраст и пол ребенка. Наличие ожирения определялось по отклонению +2 и более SDS ИМТ, избыточная масса тела – от +1 до +2 SDS ИМТ.

По классификации ожирения у детей было следующее распределение:

- I степени, SDS от 2 до 2,6 – 11 детей (31,4%);
- II степени, SDS от 2,6 до 3,1 – 8 детей (22,8%);
- III степени, SDS от 3,1 до 3,9 – 5 детей (14,3%);
- IV степени, SDS от 3,9 и более – 3 ребенка (8,6%);
- избыточная масса, от +1 до +2 SDS – 8 детей (22,8%).

Всего детей с избыточной массой тела и ожирением было 35 человек. В группу «Контроль» включен 21 ребенок (37,5%) с нормальной массой тела, соответствующей полу и возрасту.

Наличие гиподинамии оценивали с помощью опросника, который был составлен на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study (www.ipaq.ki.se).

В зависимости от того, во сколько засыпает и просыпается ребенок, была выделена группа детей, у которых сон был меньше 8 ч. По данным ВОЗ, нормой сна считали 8–12 ч для детей от 3 до 11 лет.

Статистические данные, полученные в исследовании, обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 8.0. Значимость различий качественных характеристик оценивали с использованием критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера. Для всех статистических расчетов при p -value < 0,05 результат считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Фенотипические характеристики пациентов

В исследование были включены 56 детей, из которых у 21 ребенка (37,5%) была нормальная масса тела, у 8 детей (14,3%) – избыточная масса тела, у 27 детей (48,2%) – ожирение (Е66.0 по МКБ).

Гиподинамия – это ограничение физической активности, обусловленное образом жизни. У детей гиподинамия развивается в результате нерационального распорядка дня, перегрузки учебы, вследствие чего остается мало времени на прогулки, занятия спортом. В группах «Ожирение» и «Контроль» были выявлены статистически значимые различия: из 35 детей с наличием диагностированного ожирения и избыточной массы тела гиподинамия присутствовала у 71,4%, а в группе «Контроль» – лишь у 23,8% детей ($p < 0,005$; $\chi^2 = 10,12$).

Многочисленные работы показали, что недостаток сна у ребенка связан со снижением уровня лептина и повышенным уровнем грелина. Дефицит сна приводит к повышению симпатической активности, снижению потребления глюкозы головным мозгом, повышению уровня вечернего кортизола. При дефиците сна снижается расход энергии, возникает гиподинамия.

Сон менее 8 ч чаще встречался у детей с ожирением, $p < 0,01$ (табл. 2). Среди детей, участвовавших в исследовании, не был зарегистрирован сон более 12 ч. Наши данные согласуются с результатами метаанализа, опубликованного в 2017 г., в котором приводятся данные о том, что укорочение периода сна связано с повышенным риском развития ожирения у детей [7]. Многочисленные работы показали, что недостаток сна у ребенка связан со снижением уровня лептина и повышенным уровнем грелина. Дефицит сна приводит к повышению симпатической активности, снижению потребления глюкозы головным мозгом, повышению уровня вечернего кортизола. При дефиците сна снижается расход энергии, возникает гиподинамия.

Таблица 2. Частота встречаемости нарушений сна и избытка углеводов в пище в группах обследованных детей

Table 2. The incidence of sleep disorders and excess consumption of carbohydrates in the examined groups

Признаки Features	Группа «Ожирение» Obesity group 35	Группа «Контроль» Control group 21	p -value
Сон меньше 8 ч (чел. (%)) Sleep duration less than 8 hours, n (%)	12 (34,8)	1 (4,7)	< 0,01
Избыток углеводов (чел. (%)) Excess carbohydrates, n (%)	23 (65,7)	4 (19)	< 0,001

Для гармоничного физического развития ребенка были созданы нормы физиологических потребностей, соответствующих полу и возрасту детей. В суточном рационе питания детей дошкольного и младшего школьного возраста оптимальное соотношение пищевых веществ: белков, жиров и углеводов, должно составлять 1 : 1 : 4 или в процентном отношении от калорийности – 10–15%, 30–32% и 55–60% соответственно. Несоответствие оптимального соотношения белков, жиров, углеводов в рационе питания ведет к нарушению метаболизма и изменению массы тела в зависимости от потребляемых калорий [8]. Суточная калорийность рациона ребенка должна распределяться следующим образом: завтрак – 25% калорийности рациона, второй завтрак – 10%, обед – 35–40%, полдник – 10%, ужин – 20–25%. Очень важно, чтобы суточная калорийность не превышала нормы, и калорийность не была выше 30% в вечерние часы [9]. Оптимальный интервал для ребенка – 3–4 ч между приемами пищи, благодаря этому снижается потребность в бесконтрольных перекусах.

Несоответствие оптимального соотношения белков, жиров, углеводов и преобладание углеводов в рационе питания ведет к нарушению метаболизма, инсулинорезистентности и изменению массы тела в зависимости от потребляемых калорий [8]. Частые и неконтролируемые перекусы в неположенное время (вечернее, ночное), избыток калорийности, углеводов и жирной пищи способствуют набору избыточной массы тела [10]. Избыточная масса тела уменьшает подвижность ребенка, снижает его работоспособность, ухудшает самочувствие [11, 12].

Наличие факта переизбытка углеводов оценивали с помощью анкетирования и подсчета КБЖУ для каждого ребенка за 3 дня. Переизбытком считалось среднее употребление углеводов, превышающее 60% рациона питания за 3 дня [13]. В нашем исследовании переизбыток углеводов наблюдался чаще у лиц с ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела, $p < 0,001$ (см. табл. 2).

Оценка характера питания

Анкеты детей дошкольного и младшего школьного возраста также проанализировали по качественным характеристикам потребления углеводов. Потребление свежих фруктов и ягод (хотя бы 1 порция в день) преобладало в группе «Контроль» и составило 66,7% по сравнению с 22,9% в группе «Ожирение», $p < 0,05$ (табл. 3). У детей употребление фруктов связано с повышенным потреблением питательных веществ, таких как витамин С, фолиевая кислота и калий. В соответствии с исследованием С. Byrd-Bredbenner и соавт., повышенное потребление фруктов также связано с избыточным весом/ожирением или кариесом зубов у детей и требует дополнительного введения клетчатки в рацион питания. Предварительные данные свидетельствуют о том, что полифенолы, содержащиеся в некоторых фруктах/ягодах, могут ингибировать всасывание естественных сахаров [14].

К потреблению легкоусвояемых углеводов относились любые сахара, конфеты, хлебобулочные изделия, картофель, газированные напитки и т. п. По данным ряда авторов, элиминация продуктов с легкоусвояемыми углеводами из рациона питания способствует снижению веса [10]. Мы не получили статистически значимых различий в потреблении в пищу данных продуктов у детей в зависимости от массы тела (см. табл. 3).

Таблица 3. Частота потребления в пищу углеводов с различными качественными характеристиками в группах обследованных детей
Table 3. Frequencies of consuming carbohydrates with different quality characteristics in the groups of examined children

Признаки Features	Группа «Ожирение» Obesity group	Группа «Контроль» Control group	p-value
Употребление свежих фруктов и ягод (чел. (%)) Consumption of fresh fruits and berries	35 (62,5)	21 (37,5)	–
Повышенное потребление легкоусвояемых углеводов (чел. (%)) Increased consumption of easily digested carbohydrates, n (%)	8 (22,9)	14 (66,7)	<0,05
Повышенное потребление сложных углеводов (чел. (%)) Increased consumption of complex carbohydrates, n (%)	30 (85,7)	17 (80,9)	>0,05
Повышенное потребление сложных углеводов (чел. (%)) Increased consumption of complex carbohydrates, n (%)	19 (54,3)	12 (57,1)	>0,05

Потребление сложных углеводов (хлеб ржаной, крупы, отруби, овощи, чечевица и т. п.) существенно не различалось в группах обследованных детей. Избыточная масса тела у ребенка повышает фактор риска развития ожирения во взрослом возрасте.

Известно, что более 50% детей, имевших избыточную массу тела, становятся тучными во взрослом возрасте и имеют большее количество сопутствующих заболеваний и осложнений, таких как СД, артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия и др. [9, 11, 15–18].

Критическими периодами для начала избыточной прибавки в массе являются первый год жизни, возраст 5–6 лет и период полового созревания. Основной причиной избыточной массы тела и ожирения у ребенка является неправильно сформированное пищевое поведение, которое закладывается в раннем детском возрасте (первые 1000 дней жизни малыша, с момента зачатия и до 3 лет) [9].

Заключение

В данной работе мы не изучали взаимосвязи, а ориентировались на частоту встречаемости определенных факторов риска в изучаемых группах обследованных. Были выявлены следующие основные факторы риска избыточной массы тела и ожирения у детей, проживающих в крупном промышленном городе:

У детей с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в крупном промышленном городе, по сравнению с группой «Контроль» с большей частотой встречались такие факторы риска, как гиподинамия, избыточное употребление углеводов, нарушение режима сна и бодрствования за счет сокращения ночного сна менее 8 ч.

Употребление свежих фруктов и ягод в рекомендуемом количестве является протективным в отношении избыточной массы тела и ожирения.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями; под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика; 2014:442.
2. Roberto C.A., Swinburn B., Hawkes C., Huang T.T.K., Costa S.A., Ashe M. et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400–2409. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X.
3. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L., Hall K.D., Gortmaker S.L., Swinburn B.A. et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
4. Никитина И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения, обзор российских и международных рекомендаций. Обзор российских и международных рекомендаций. *Лечащий врач*. 2018;(1):31–34.
5. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):39–45. DOI: 10.14341/probl201561239-44.
6. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2019: статистический сборник. М.: Росстат; 2019. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
7. Li L., Zhang S., Huang Y., Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(4):378–385. DOI: 10.1111/jpc.13434.
8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009:38.
9. Blake-Lamb T.L., Locks L.M., Perkins M.E., Baidal J.A.W., Cheng E.R., Taveras E.M. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: A systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2016;50(6):761–779. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
10. Yoshida Y., Simoes E.J. Sugar-sweetened beverage, obesity, and type 2 diabetes in children and adolescents: Policies, taxation, and programs. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(6):31. DOI: 10.1007/s11892-018-1004-6.
11. Лифшиц Г.И., Отева Э.А., Николаев К.Ю., Куроедов А.Ю., Николаева А.А., Масленников А.Б. Особенности формирования факторов риска ишемической болезни сердца у детей с отягощенным семейным анамнезом и подходы к профилактике. *Консилиум*. 1999;(6):60–63.
12. Mahmudiono T., Segalita C., Rosenkranz R.R. Socio-Ecological Model of Correlates of Double Burden of Malnutrition in Developing Countries: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(19):3730. DOI: 10.3390/ijerph16193730.
13. Rey-López J.P., Vicente-Rodríguez G., Biosca M., Moreno L.A. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008;18(3):242–251. DOI: 10.1016/j.numecd.2007.07.008.
14. Byrd-Bredbenner C., Ferruzzi M.G., Fulgoni V.L., Murray R., Pivonka E., Wallace T.C. Satisfying America's fruit gap: Summary of an expert roundtable on the role of 100% fruit juice. *J. Food Sci.* 2017;82(7):1523–1534. DOI: 10.1111/1750-3841.13754.
15. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L., Nyirenda M., Jaddoe V.W., Eriksson J.G. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):53–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
16. Goetz A.R., Mara C.A., Star L.J. Greater breastfeeding in early infancy is associated with slower weight gain among high birth weight infants. *Pediatr.* 2018;(201):27–33. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.004.
17. Vazquez K.E., Cubbin C. Association between breastfeeding duration and overweight/obese among children aged 5–10: A focus on racial/ethnic disparities in California. *AIMS Public Health*. 2019;6(4):355–369. DOI: 10.3934/publichealth.2019.4.355.
18. Motee A., Jeewon R. Importance of exclusive breastfeeding and complementary feeding among infants. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* 2014;2(2):56–72. DOI: 10.12944/CRNFSJ.2.2.02.

References

1. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases; ed. I.I. Dedov and V.A. Peterkova. Moscow: Practice; 2014:442 (In Russ.).
2. Roberto C.A., Swinburn B., Hawkes C., Huang T.T.K., Costa S.A., Ashe M. et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400–2409. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X.
3. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L., Hall K.D., Gortmaker S.L., Swinburn B.A. et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510–2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
4. Nikitina I.L. Obesity in children and adolescents: A problem, solutions. A review of Russian and international recommendations. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018;(1):31–34 (In Russ.).
5. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):39–44 (In Russ.). DOI: 10.14341/probl201561239-44.
6. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
7. Li L., Zhang S., Huang Y., Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2017;53(4):378–385. DOI: 10.1111/jpc.13434.
8. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2009:38 (In Russ.).
9. Blake-Lamb T.L., Locks L.M., Perkins M.E., Baidal J.A.W., Cheng E.R., Taveras E.M. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: A systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2016;50(6):761–779. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
10. Yoshida Y., Simoes E.J. Sugar-sweetened beverage, obesity, and type 2 diabetes in children and adolescents: Policies, taxation, and programs. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(6):31. DOI: 10.1007/s11892-018-1004-6.
11. Lifshits G.I., Oteva E.A., Nikolaev K.Yu., Kuroedov A.Yu., Nikolaeva A.A., Maslennikov A.B. Features of the formation of risk factors for coronary heart disease in children with a burdened family history and approaches to prevention. *Consilium*. 1999;(6):60–63 (In Russ.).
12. Mahmudiono T., Segalita C., Rosenkranz R.R. Socio-Ecological Model of Correlates of Double Burden of Malnutrition in Developing Countries: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(19):3730. DOI: 10.3390/ijerph16193730.
13. Rey-López J.P., Vicente-Rodríguez G., Biosca M., Moreno L.A. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008;18(3):242–251. DOI: 10.1016/j.numecd.2007.07.008.
14. Byrd-Bredbenner C., Ferruzzi M.G., Fulgoni V.L., Murray R., Pivonka E., Wallace T.C. Satisfying America's fruit gap: Summary of an expert roundtable on the role of 100% fruit juice. *J. Food Sci.* 2017;82(7):1523–1534. DOI: 10.1111/1750-3841.13754.
15. Godfrey K.M., Reynolds R.M., Prescott S.L., Nyirenda M., Jaddoe V.W., Eriksson J.G. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):53–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
16. Goetz A.R., Mara C.A., Star L.J. Greater breastfeeding in early infancy is associated with slower weight gain among high birth weight infants. *Pediatr.* 2018;(201):27–33. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.004.
17. Vazquez K.E., Cubbin C. Association between breastfeeding duration and overweight/obese among children aged 5–10: A focus on racial/ethnic disparities in California. *AIMS Public Health*. 2019;6(4):355–369. DOI: 10.3934/publichealth.2019.4.355.
18. Motee A., Jeewon R. Importance of exclusive breastfeeding and complementary feeding among infants. *Curr. Res. Nutr. Food Sci.* 2014;2(2):56–72. DOI: 10.12944/CRNFSJ.2.2.02.

Информация о вкладе авторов

Шрайнер Е.В. – концепция и дизайн, анализ полученных данных и написание текста, включение пациентов, согласно критериям.

Кох Н.В. – концепция и дизайн, написание текста.

Лифшиц Г.И. – анализ данных литературы, написание текста статьи.

Information on author contributions

Shrayner E.V. – study concept, study design, data analysis, enrolment of patients into study according to inclusion criteria, and writing the manuscript.

Koh N.V. – study concept, study design, and writing the manuscript.

Lifshits G.I. – analysis of literature data and writing the manuscript.

Сведения об авторах

Шрайнер Евгения Владимировна, врач гастроэнтеролог, педиатр, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0003-3606-4068.

E-mail: sch704@icloud.com.

Кох Наталья Викторовна, врач генетик, научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; старший преподаватель кафедры клинической биохимии, медицинский факультет, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0001-6374-1728.

E-mail: Nataliikokh@gmail.com.

Лифшиц Галина Израилевна, д-р мед. наук, заведующий лабораторией персонализированной медицины, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0001-9048-7710.

E-mail: gl62@mail.ru.

 **Шрайнер Евгения Владимировна**, e-mail: sch704@icloud.com.

Information about the authors

Evgenya V. Shrayner, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Pediatrician, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0003-3606-4068. E-mail: sch704@icloud.com.

Natalia V. Kokh, Geneticist, Research Scientist, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; Senior Lecturer, Department of Clinical Biochemistry, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0001-6374-1728.

E-mail: Nataliikokh@gmail.com.

Galina I. Lifshits, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0001-9048-7710.

E-mail: gl62@mail.ru.

 **Evgenya V. Shrayner**, e-mail: sch704@icloud.com.

Received April 20, 2021

Поступила 20.04.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-154-160>

УДК 616-056.257:616.379-008.64]-06:616.131-008.331.1-005.755-002.2

Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия у пациента с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

Е.Н. Кливер, О.Я. Васильцева, А.Г. Едемский, Д.С. Гранкин, Д.Ф. Зейналов, А.М. Чернявский

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Аннотация

Метаболические нарушения представляют серьезную медико-социальную проблему и являются факторами риска развития тромбозэмболических осложнений. Нарушения как углеводного, так и жирового обмена способствуют повышению вязкости крови, создавая протромботические состояния, которые далеко не всегда объективно оцениваются медицинским персоналом. При этом множественная коморбидная патология обычно значительно утяжеляет прогноз. В статье представлен клинический случай рецидивирующего тромбоза правого предсердия (ПП) и устьев верхней (ВПВ) и нижней полых вен (НПВ) у пациента 39 лет с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением, гипертонической болезнью, варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Ключевые слова:	ожирение, сахарный диабет 2-го типа, тромбозэмболия легочной артерии, легочная эн-дартерэктомия, противотромботическая терапия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных матери-алах.
Для цитирования:	Кливер Е.Н., Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Зейналов Д.Ф., Черняв-ский А.М. Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия у пациента с ожире-нием и сахарным диабетом 2-го типа. <i>Сибирский журнал клинической и эксперименталь-ной медицины</i> . 2021;36(3):154–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-154-160 .

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in an obese patient with type 2 diabetes mellitus

Elena N. Kliver, Oksana Ya. Vasil'tseva, Alexander G. Edemskiy, Denis S. Grankin, Devran F. Zeinalov, Alexander M. Cherniavsky

Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Abstract

Metabolic disorders represent a serious medical and social problem and are risk factors for the development of thromboembolic complications. Disturbances of both carbohydrate and fat metabolism contribute to an increase in blood viscosity, creating prothrombotic conditions, which are not always objectively assessed even by specialists. In addition, multiple comorbid conditions usually significantly complicate the prognosis. The article presents a clinical case of recurrent thrombosis of the right atrium and the orifices of the superior and inferior vena cava in a 39-year-old patient with type 2 diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, and varicose vein disease.

Кливер Елена Николаевна, e-mail: ekliver@mail.ru.

Keywords:	obesity, type 2 diabetes mellitus, pulmonary embolism, pulmonary endarterectomy, antithrombotic therapy.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kliver E.N., Vasil'tseva O.Ya., Edemskiy A.G., Grankin D.S., Zeinalov D.F., Cherniavsky A.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in an obese patient with type 2 diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):154–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-154-160 .

Введение

Активный поиск факторов риска развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) продолжается. Рекомендации ESC 2014 г. были дополнены новыми параметрами, среди которых появились сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) [1]. Они сохранили свои позиции и в Рекомендациях 2019 г. [2]. Накоплены убедительные данные, позволяющие утверждать, что влияние СД на развитие тромботических и тромбоэмболических событий не ограничивается артериальным руслом большого круга кровообращения, СД способствует развитию и венозной тромбоэмболии.

Ожирение – известный фактор риска развития ТЭЛА. Оно создает предпосылки для развития как АГ, так и нарушений углеводного обмена, в том числе СД 2-го типа [3–5].

В статье представлено клиническое наблюдение тромбоза правого предсердия (ПП) и устьев верхней (ВПВ) и нижней полых вен (НПВ) у пациента с ожирением и СД 2-го типа, рецидивировавшим после выполнения операции легочной эндартерэктомии [6, 7].

Клиническое наблюдение

Пациент М., 39 лет, в январе 2021 г. госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с жалобами на одышку при подъеме до 3-го этажа, периодически учащенное сердцебиение, отеки до середины голени.

Anamnesis morbi

С 2018 г. наблюдался у эндокринолога по поводу ожирения 3-й степени и СД 2-го типа, принимал метформин. В анамнезе длительный стаж курения (около 20 лет). В 2019 г. впервые зафиксирована АГ. Работает водителем и грузчиком. Прием антигипертензивной терапии (престариум 8 мг) и контроль артериального давления (АД) – регулярные. С этого же времени наблюдался амбулаторно у хирурга по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. В июле 2020 г. впервые отметил появление одышки при выполнении обычной нагрузки – подъеме на 3-й этаж, а также при ускорении ходьбы, снижение толерантности к физической нагрузке и учащенное сердцебиение при ее выполнении, появление отеков в области голеностоп к вечеру. Пациент обратился за медицинской помощью по месту жительства. В процессе обследования по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 65 мм рт. ст. Однако по данным ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей признаков тромбоза не выявлено. С целью дообследо-

вания была проведена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочной артерии (МСКТ-ангиопульмонография), где были выявлены признаки ТЭЛА. Медицинские документы пациента были направлены на заочную консультацию в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. На момент госпитализации он принимал варфарин (целевые уровни МНО достигнуты), лизиноприл, ивабрадин, верошпирон.

Данные физикального исследования:

Пациент повышенного питания (рост – 169 см, вес – 133 кг; индекс массы тела (ИМТ) – 46,5 кг/м²), подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, больше в области живота. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы обычного цвета, умеренный цианоз губ и ногтевых пластин. Варикозное расширение вен на ногах. В области голени умеренно выраженные трофические изменения кожи. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. На момент госпитализации частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту, сатурация кислорода (при атм. воздухе) – 95%.

Тоны сердца ритмичные, патологические шумы над областью сердца и сосудами шеи не выслушиваются. АД при измерении в положении сидя справа – 130/90 мм рт. ст., слева – 130/85 мм рт. ст. Живот увеличен в размерах за счет выраженного подкожно-жирового слоя, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень перкуторно – по краю реберной дуги, пальпация недоступна ввиду выраженного абдоминального ожирения. Селезенка не пальпируется. Отеки до середины голени. Физиологические отправления не нарушены.

Результаты комплексного клинико-инструментального обследования при госпитализации (общий и биохимический анализы крови, анализы крови на генетические полиморфизмы – генетическая панель и фолатный цикл) представлены ниже. При поступлении по данным общего анализа крови – гематокрит: 47,9%; гемоглобин: 168 г/л; эритроциты: $5,25 \times 10^{12}$; тромбоциты: 269×10^9 ; лейкоциты: $10,22 \times 10^9$; нейтрофилы: 46,0%; нейтрофилы (палочкоядерные): 0%; лимфоциты: 44,4%; моноциты: 7,0%; эозинофилы: 1,9%; базофилы: 0,6%; лейкоцитарный индекс: 0,9. Биохимический анализ крови – АЛТ: 25,7 Ед/л; АСТ: 34,8 Ед/л; глюкоза: 7,81 ммоль/л; креатинин: 98 мкмоль/л; мочевины: 4,7 ммоль/л; билирубин общий: 17,0 мкмоль/л. Д-димер не определялся, учитывая хроническое течение заболевания.

Гликемический профиль – 8.00 ч – 9,8 ммоль/л, 12.00 ч – 13,0 ммоль/л; 17.00 ч – 16,4 ммоль/л; 21.00 ч – 21,4 ммоль/л.

Генетические полиморфизмы

Генетическая панель: Протромбин F2: 20210 G > A: нормальная гомозигота GG; Мутация Лейдена F5: 1691 G > A (Arg506Gln): нормальная гомозигота GG; Фактор XIII F13: G > T (Val34Leu): гетерозигота GT; Фибриноген FGB: -455 G>A: нормальная гомозигота GG; Альфа 2-интегрин ITGA2: 807 C > T (Phe224 Phe): нормальная гомозигота CC; Тромбоцитарный гликопротеин IIIA ITGB3: 1565 T > C (Leu33Pro): нормальная гомозигота TT; Ингибитор активатора плазминогена SERPINE1 (PAI-1): -675 5G > 4G: гетерозигота 4G5G.

Фолатный цикл: MTHFR: 677 C > T (Ala222Val): гетерозигота CT; MTHFR: 1298 A > C (Glu429Ala): нормальная

гомозигота AA; MTR: 2756 A > G (Asp919Gly): нормальная гомозигота AA; MTRR: 66 A > G (Ile22Met): гетерозигота AG. Гомоцистеин: 6,12 (норма: 5,4616,2)

Таким образом, у пациента выявлены генетические полиморфизмы по 13-му фактору (фактор Лаки – Лоранда) и PAI-1 в виде гетерозиготного носительства; по фолатному циклу – по метилентетрагидрофолатредуктазе и метионин-синтазе-редуктазе. Указанные полиморфизмы являются маркерами нарушений системы фибринолиза и предрасположенности к венозным тромбозам.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений – 74 в минуту; электрическая ось сердца: не отклонена. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки ПП (рис. 1).

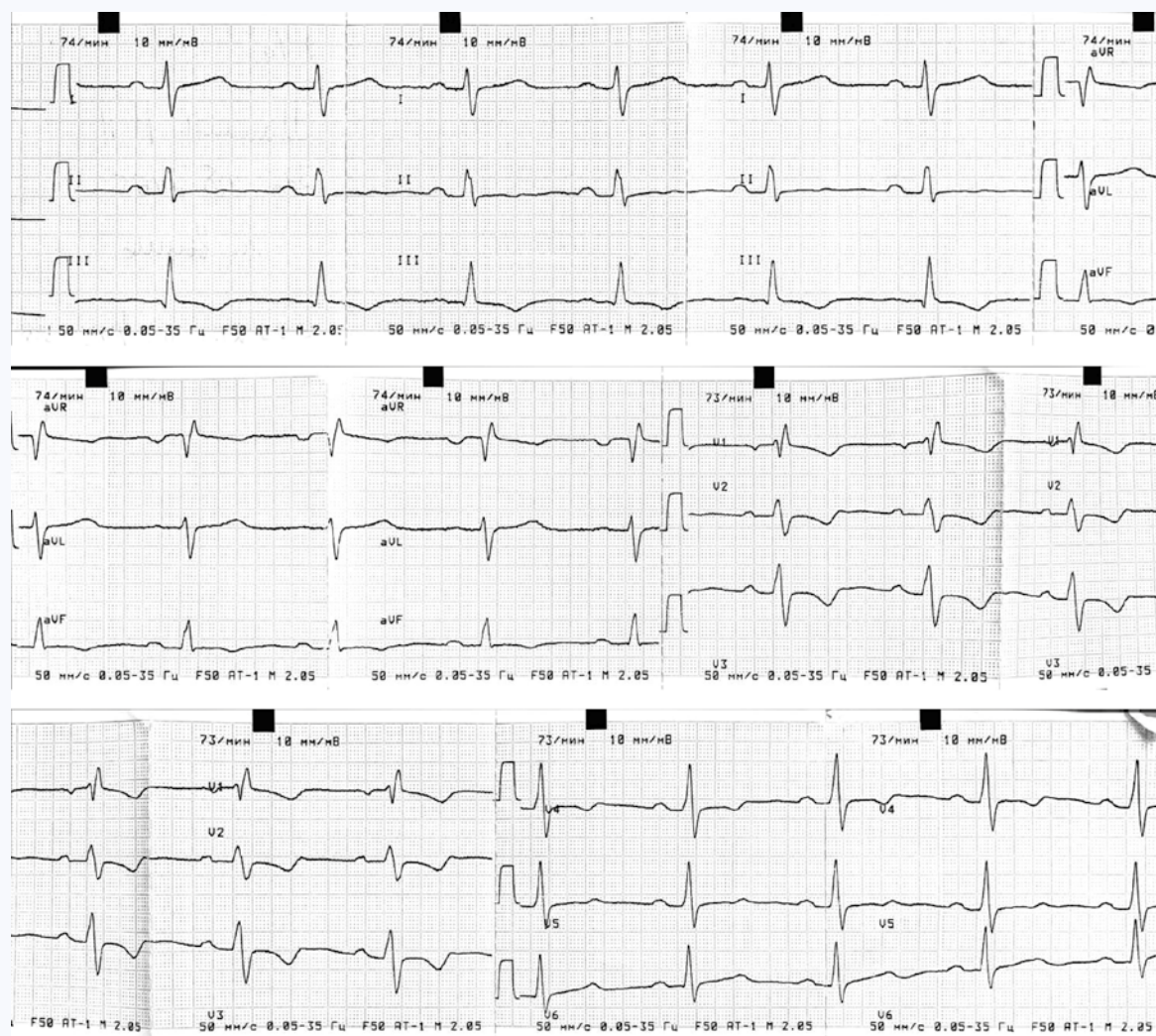


Рис. 1. Электрокардиограмма
Fig. 1. Electrocardiogram

По данным ЭхоКГ – увеличены правые отделы сердца. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Глобальная сократимость ЛЖ не нарушена. Фракция выброса – 63%. Зон нарушения кинеза не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. В полости ПП лоцируется подвижное экзогенное образование размерами ~1,4 × 1,6 × 2,5 см, возможно, исходящее из ВПВ – (тромб?). Пра-

вый желудочек (ПЖ): Конечный диастолический объем – 57 мл, фракционное изменение площади (ФИП) является прогностическим предиктором – 39%, TAPSE (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца) – 1,9 см. Хирургические риски возрастают при снижении ФИП и TAPSE менее 1,6 см. У пациента по данным ЭхоКГ – ФИП в норме (39%), TAPSE – норма (1,9 см.) Аорта не

расширена. Стенки и корень аорты плотные. Створки аортального и митрального клапанов уплотнены неравномерно, хорошо подвижны. Митральная регургитация 1-й степени, незначительная по объему. Трикуспидальная регургитация 1-й степени, незначительная по объему. Расчетное среднее давление в легочной артерии – 53,4 мм рт. ст. Свободная жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определяется (рис. 2).

По данным ангиопульмонографии с тензиометрией малого круга кровообращения, – окклюзия сегмен-

тарных ветвей нижнедолевой левой легочной артерии. Устьевые стенозы А4 сегментарных ветвей с обеих сторон.

Пристеночный, подострый, эксцентричный тромб в правой легочной артерии, сразу дистальнее устья верхнедолевой ветви, стенозирование просвета до 50%. Давление в легочной артерии – 63/25/36 мм рт. ст. Сердечный выброс 6,87 л/мин, сердечный индекс – 2,9 л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление – 314 дин*с/см⁵ (рис. 3).



Рис. 2. Тромб в правом предсердии по данным трансторакальной эхокардиографии. Указан стрелкой
Fig. 2. Transthoracic echocardiography image with the red arrow indicating thrombus in the right atrium



Рис. 3. Ангиопульмонография. Окклюзионно-стенозическое поражение легочной артерии указано стрелками
Fig. 3. Pulmonary angiography. Occlusive-stenotic lesion of the pulmonary artery is indicated by the arrows

Учитывая полученные клинико-инструментальные и лабораторные данные, пациенту выставлен диагноз. Основное заболевание: Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. ТЭЛА от 07.2020 г. Фоновое заболевание: 1. Варикозная болезнь нижних конечностей. Посттромбофлебитический синдром. Хроническая венозная недостаточность 2-й степени. 2. Гипертониче-

ская болезнь 3-й стадии, достигнутая степень АГ 1. Ожирение 3-й степени.

Сахарный диабет 2-го типа, целевой HbA1c менее 7,5%, фактический HbA1c 12,5%. Риск 4. ХСН IIA стадии, функциональный класс 2 (NYHA).

Сопутствующее заболевание: Хронический гастрит, ремиссия.

С учетом полученных клинико-инструментальных данных обследования пациенту было выполнено хирургическое лечение в объеме легочной эндартерэктомии и тромбэктомии из полости ПП и ВПВ [6].

Ранний послеоперационный (п/о) период протекал с явлениями сердечно-легочной недостаточности, постгипоксической энцефалопатии. Зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий, ритм восстановлен с использованием кордарона. На фоне комплексной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии состояние пациента было стабилизировано, что позволило перевести его в общее отделение. В палате проводилась инсуффляция увлажненного кислорода, терапия сердечной недостаточности, а также лечение, направленное на восстановление дренажной функции бронхов, коррекцию АГ и уровня гликемии, антитромботическая терапия. В динамике явления дыхательной недостаточности уменьшились, сатурация без инсуффляции увлажненным кислородом – 96%. Гемодинамика стабильная, нарушения ритма сердца далее не повторялись. В стационаре пациенту назначена диета, соответствующая наличию СД 2-го типа, однако он не придерживался рекомендаций. С целью коррекции повышенного уровня гликемии в послеоперационном периоде проводилась инсулинотерапия по согласованию с эндокринологом. Пациент получал антикоагулянтную терапию. Учитывая высокий риск тромбоза ввиду обширной легочной эндартерэктомии, пациенту в раннем п/о периоде был назначен фраксипарин в лечебной дозе 0,6 п/к утро и вечер, после отключения пациента от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – начало приема варфарина с коррекцией дозы препарата на фоне фраксипарина по достижению целевого МНО (целевое МНО 2,5–3,5). После достижения целевого МНО фраксипарин был отменен. [4, 5, 8]. Уровень азотемии сохранялся в пределах референсных значений, выделительная функция почек на фоне стимуляции диуретиками сохранялась.

В динамике, по данным п/о ЭхоКГ контроля, зафиксированы признаки тромбов в полости ПП и устьях ВПВ и НПВ на 11-е сут после операции, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Показатели МНО колебались в пределах целевых значений (2,5–3,5). Учитывая флотирующие тромбы в ПП из ВПВ и НПВ с высоким риском тромбоэмболических осложнений, через 20 дней после первой операции пациенту по жизненным показаниям выполнено повторное хирургическое вмешательство – тромбэктомия из ПП и устьев полых вен в условиях искусственного кровообращения. П/о период протекал в дальнейшем без осложнений. Продолжена антикоагулянтная терапия фраксипарином, дополненная антиагрегантной терапией, по согласованию с гемостазиологом – клопидогрел 75 мг 1 р/д. При выписке рекомендовано продолжить длительный прием варфарина в подобранной по уровню целевого МНО (2,5–3,5) дозе – 5 мг, клопидогрела – 75 мг 1 р/д в течение 6 мес. после операции. Дальнейшая коррекция антиагрегантной и антикоагулянтной терапии под контролем гемостазиолога по месту жительства.

Инсулинотерапия впоследствии была отменена в связи с нормализацией гликемии на фоне соблюдения пациентом рекомендаций по диете и возобновления приема метформина. При неоднократном контроле ЭхоКГ (рис. 4) в динамике данных за дополнительные образования в правых отделах сердца и устьях ВПВ и НПВ не обнаружено, пограничные значения давления в легочной артерии п/о (среднее давление в легочной артерии – 24,6 мм рт. ст.).



Рис. 4. Эхокардиография перед выпиской из стационара
Fig. 4. Echocardiography before hospital discharge

Постепенное расширение двигательной нагрузки в пределах отделения переносил удовлетворительно. На 19-е сут после операции пациент был выписан в стабильном состоянии с рекомендациями продолжения регулярной антикоагулянтной терапии, динамического контроля гликемии и приема сахароснижающей терапии.

Выводы

Ожирение и СД, наряду с другими факторами риска ТЭЛА, создают условия для развития тромбозов различной локализации и ТЭЛА с формированием в ряде случаев хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Наиболее вероятными причинами развития тромбоза ВПВ и ПП могут являться наличие коагулопатии, обширная легочная эндартерэктомия, центральный венозный катетер. Назначение непрямого орального антикоагулянта при выполнении легочной эндартерэктомии предпочтительно ввиду возможности строгого контроля гипокоагуляции (достижение целевого значения МНО 2,5–3,5), препятствующее образованию тромбина, формированию фибринового сгустка и, следовательно, развитию и прогрессированию тромбообразования, особенно в раннем п/о периоде. Согласно Евразийским рекомендациям по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, препаратом выбора для длительной антикоагулянтной терапии является антагонист витамина К – варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы.

В связи с этим важно своевременное назначение оптимальной медикаментозной терапии, включающей антитромботические препараты, с достижением необходимого уровня коагуляции, а также устранение и/или коррекция имеющихся факторов риска. Особое значение в отношении прогноза имеет приверженность пациентов к проводимому лечению.

Литература

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie` N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2014;35(43):3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P., Huisman M.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Многогранность факторов риска венозной тромбоэмболии. *Врач.* 2014;8:5–9.
4. Galie` N., Humbert M., Vachieryc J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

References

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie` N. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2014;35(43):3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P., Huisman M.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Vasil'tseva O.Ya., Vorozhzcova I.N., Karpov R.S. Variety of risk factors of venous thromboembolism. *Doctor.* 2014;8:5–9 (In Russ.).
4. Galie` N., Humbert M., Vachieryc J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC)

Информация о вкладе авторов

Кливер Е.Н., Васильцева О.Я. предложили концепцию описания клинического случая и проводили послеоперационное наблюдение.

Едемский А.Г., Зейналов Д.Ф. организовали сбор данных, Едемский А.Г. осуществил англоязычное сопровождение статьи.

Гранкин Д.С. провел инструментальное обследование и участвовал в обсуждении результатов.

Чернявский А.М., Едемский А.Г. выполнили хирургическое вмешательство.

Кливер Е.Н. анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Кливер Е.Н., Васильцева О.Я., Чернявский А.М. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Сведения об авторах

Кливер Елена Николаевна, д-р мед. наук, врач кардиолог, отделение кардиохирургии аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1119-4870.

E-mail: ekliver@mail.ru.

Васильцева Оксана Ярославна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел хирургии аорты коронарных

and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

5. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):29–35. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
7. Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., Новикова Н.В., Галстян М.Г., Севастьянов В.В. и др. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):108–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316.
8. Венгеровский А.И. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:848.

and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

5. Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Semke G.V., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Sytkova E.S. et al. The use of modern medical technology to diagnose and treat patients with hypertension *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(2):29–35 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
6. Chazova I.E., Martynjuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Ansheles A.A. et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):6–43 (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
7. Edemskiy A.G., Ivanov S.N., Kliver E.N., Novikova N.V., Galstyan M.G., Sevastyanov V.V. et al. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Diagnostic and treatment options. *Therapeutic Archive.* 2019;91(8):108–114 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000316.
8. Vengerovskiy A.I. Pharmacology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:848 (In Russ.).

Information on author contributions

Kliver E.N. and Vasil'tseva O.Ya. proposed concept for clinical case presentation and carried out postoperative follow-up.

Edemskiy A.G. and Zeinalov D.F. organized data collection.

Edemskiy A.G. provided English language support for the article.

Grankin D.S. conducted instrumental examinations and contributed to the discussion of results.

Cherniavskiy A.M. and Edemskiy A.G. performed surgical procedure.

Kliver E.N. analyzed and interpreted data and wrote the draft of the manuscript. Kliver E.N., Vasil'tseva O.Ya., and Cherniavskiy A.M. contributed to the revision of the initial version of the manuscript.

Information about the authors

Elena N. Kliver, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Aortic and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-1119-4870.

E-mail: ekliver@mail.ru.

Oksana Ya. Vasil'tseva, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Research Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-2932-3159.

E-mail: vasiltseva_o@meshalkin.ru.

и периферических артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2932-3159.

E-mail: vasiltseva_o@meshalkin.ru.

Едемский Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии аорты и коронарных артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6661-7826.

E-mail: a_edemskiy@meshalkin.ru.

Гранкин Денис Сергеевич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0083-8888.

E-mail: d_grankin@meshalkin.ru.

Зейналов Девран Фикрадович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0315-6145.

E-mail: zeynalov_d@meshalkin.ru.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Кливер Елена Николаевна**, e-mail: ekliver@mail.ru.

Alexander G. Edemskiy, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Aortic and Coronary Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-6661-7826.

E-mail: a_edemskiy@meshalkin.ru.

Denis S. Grankin, Cand. Sci. (Med.), Doctor for Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-0083-8888.


E-mail: d_grankin@meshalkin.ru.

Devran F. Zeinalov, Postgraduate Student in Cardiology, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0002-0315-6145.

E-mail: zeynalov_d@meshalkin.ru.

Alexander M. Cherniavsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru.

 **Elena N. Kliver**, e-mail: ekliver@mail.ru.

Received July 12, 2021

Поступила 12.07.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-161-165>
УДК 616.132.1-007.64-08-059

Клинический случай гибридного лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты

Г.Г. Насрашвили¹, М.С. Кузнецов^{1, 2}, Д.С. Панфилов^{1, 2}, Б.Н. Козлов^{1, 2}

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

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

Аннотация

В статье продемонстрирован клинический случай гибридного этапного лечения аневризмы дуги аорты у пациента, ранее перенесшего аортокоронарное шунтирование и экзопластику восходящей аорты. Рассмотрены возможные альтернативные варианты лечения данной патологии, а также описаны особенности хирургического и эндоваскулярного этапов лечения.

Ключевые слова:	аневризма аорты, брахиоцефальный дебрэншинг, стент-графтинг аорты.
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 № 204 от 18.11.2020 г.).
Для цитирования:	Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Клинический случай гибридного лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):161–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-161-165 .

Clinical case of hybrid treatment for a saccular aneurysm of the aortic arch

Georgiy G. Nasrashvili¹, Mikhail S. Kuznetsov^{1, 2}, Dmitriy S. Panfilov^{1, 2}, Boris N. Kozlov^{1, 2}

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

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

Abstract

The article presents a clinical case of a staged hybrid treatment for an aortic arch aneurysm in patient who previously underwent coronary artery bypass grafting and exoplasty of the ascending aorta. Possible alternative treatment options for this pathology are reviewed, and the features of surgical and endovascular treatment are also described.

✉ Кузнецов Михаил Сергеевич, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Keywords:	aortic aneurysm, brachiocephalic debranching, aortic stent grafting.
Conflict of interest:	the authors declare no 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. 204 from 18.11.2020).
For citation:	Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Clinical case of hybrid treatment for a saccular aneurysm of the aortic arch. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):161–165. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-161-165 .

Введение

Хирургические вмешательства на дуге и торакоабдоминальном отделе аорты на сегодняшний день представляют собой динамично развивающееся направление сердечно-сосудистой хирургии, характеризующееся разработкой и внедрением в клиническую практику новых подходов к оперативному лечению расслоений и аневризм аорты [1–3]. В связи с травматичностью и низкой воспроизводимостью результатов традиционных «открытых» вмешательств прослеживается тенденция к более широкому применению эндоваскулярных и гибридных методов лечения данной патологии. Кроме того, увеличение числа работ, посвященных этапным вмешательствам на аорте, связан с нарастанием удельного веса пациентов пожилого и старческого возраста. Данная категория пациентов характеризуется высокой коморбидностью, что существенно увеличивает риски оперативного вмешательства при открытой реконструкции аорты [2, 4]. При этом применение индивидуальных фенестрированных графтов на сегодняшний день не получает широкого применения, уступая место этапным гибридным стратегиям, сочетающим стент-графтинг аорты с предшествующим подготовительным хирургическим вмешательством [5].

Ниже приведен клинический случай двухэтапного гибридного лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты. Первым этапом выполнено «открытое» хирургическое вмешательство – субтотальный дебрэншинг дуги аорты, после чего аневризматически измененный участок аорты стабилизирован с помощью стент-графта.

Клинический случай

Пациент Г., 75 лет, поступил в плановом порядке в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ с диагнозом: мешотчатая аневризма дуги аорты с пристеночным тромбозом.

Из анамнеза известно, что в 2017 г. пациент перенес аортокоронарное аутовенозное шунтирование правой коронарной артерии, ветви тупого края, маммаро-коронарное шунтирование передней нисходящей артерии с экзопластикой восходящей аорты синтетическим протезом.

При поступлении предъявлял жалобы на дискомфорт за грудиной, возникающий при физической нагрузке, одышку, неритмичное сердцебиение.

Объективный статус при поступлении: общее состояние стабильное, удовлетворительное. Сознание ясное. Аускультативно: дыхание везикулярное, немного ослаблено в базальных отделах обоих легких, частота дыхательных движений – 16 в мин. Тоны сердца ясные, рит-

мичные. Частота сердечных сокращений – 81 уд./мин. Артериальное давление одинаковое на обеих руках – 125/80 мм рт. ст.

Ультразвуковое исследование сонных и подключичных артерий: общие сонные артерии с обеих сторон без гемодинамически значимых стенозов, кровотоков симметричный, магистральный, удовлетворительный, подключичные артерии проходимы.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: визуализируется мешотчатое выпячивание латеральной стенки дуги аорты размером 29 × 27 мм с наличием в просвете тромботических масс, заполняющих 2/3 выпячивания, по периферии в области патологического изменения – мелкие обызвествления стенки аорты (рис. 1).



Рис. 1. Дооперационная МСКТ-аортография пациента Г. Стрелкой указана локальная мешотчатая аневризма дуги аорты
Fig. 1. Preoperative MSCT aortography of patient G. The arrow indicates a local saccular aneurysm of the aortic arch

С учетом возраста, а также перенесенной ранее операции на сердце и восходящей аорте, сопровождавшейся стернотомией, открытое оперативное вмешательство на дуге аорты сопряжено с высоким риском. В связи с этим пациенту было рекомендовано гибридное этапное хирургическое лечение. Первым этапом проведена операция субтотального дебрэншинга дуги аорты – переключение

кровотока в левой подключичной и левой общей сонной артериях. При этом сформирована протяженная зона проксимальной фиксации стент-графта.

Этапы операции

Надключичным доступом с обеих сторон выделена правая подключичная артерия, левая общая сонная артерия, левая подключичная артерия. Пережата правая подключичная артерия, наложен анастомоз между правой подключичной артерией и линейным протезом «Polumaile»® 8 мм по типу «конец в бок». Протез проведен в левую подключичную область под кивательными мышцами в яремной ямке. Далее пережата левая общая сонная артерия, ретроградное давление в ней составило 62 мм рт. ст., при системном давлении, составляющем 109/60 мм рт. ст., по данным аппарата Somanetics,

церебральная оксиметрия – 56% на стороне пережата, значимого снижения сатурации головного мозга за время пережата не отмечено. Сонная артерия перевязана для профилактики эндолика II типа, пересечена, после чего репланирована в бок протеза «Polumaile» 8 мм. Свободный конец протеза проведен в левую надключичную область. Перевязана левая подключичная артерия проксимальнее отхождения позвоночной и внутренней грудной артерий. Значимого изменения гемодинамики, а также ЭКГ не отмечено. Наложена анастомоз между протезом «Polumaile» 8 мм и левой подключичной артерией по типу «конец в бок». Пущен кровоток в левую верхнюю конечность. Выполнено ультразвуковое измерение кровотока по левой внутренней грудной артерии: до переключения кровотока составлял 49 мл/мин, после переключения – 68 мл/мин (рис. 2). Послойное ушивание ран.

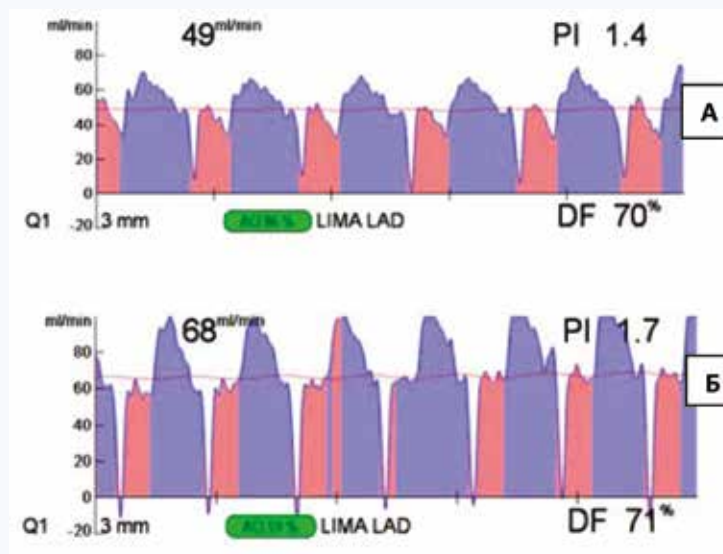


Рис. 2. Результаты флуометрии кровотока в левой внутренней грудной артерии: А) исходно; Б) после протезирования левой подключичной артерии
Fig. 2. Results of blood flowmetry in the left internal thoracic artery. A) Initially; B) after prosthetics of the left subclavian artery

В раннем послеоперационном периоде общее состояние больного было стабильным; на фоне ясного сознания, отсутствия признаков неврологического дефицита пациент экстубирован через 4 ч после оперативного вмешательства, планово переведен в общую палату через 20 ч.

На 2-е сут после перенесенного вмешательства выполнен 2-й этап – стент-графтинг дуги аорты.

Этапы стент-графтинга аорты

Под комбинированной анестезией пунктирована правая бедренная артерия и правая лучевая артерия, установлены интродьюсеры. В грудной отдела аорты установлен стент-графт Valiant Thoracic с захватом сегментов Z2, Z3. Выполнена контрольная аортография. Эндоликов не выявлено. Катетеры и интродьюсеры удалены. Раны ушиты устройством Perostar Prodiglide.

После второго этапа общее состояние пациента оставалось стабильным, неврологических нарушений не выявлено. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан на 10-е сут в удовлетворительном состоянии. По данным контрольной МСКТ-аортографии, эндоликов не выявлено, супрааортальные сосуды проходимы (рис. 3).



Рис. 3. Контрольная МСКТ-аортография пациента Г. после субтотального дебраншинга (слева) и стент-графтинга дуги аорты (справа)
Fig. 3. Control MSCT aortography of patient G after subtotal debranching (on the left) and stent grafting of the aortic arch (on the right)

Обсуждение

По данным литературы, эндопротезирование дуги аорты в 4–8% случаев осложняется частичным перекрытием устья левой подключичной артерии, что может сопровождаться развитием неврологических осложнений в вертебробазиллярном бассейне даже при замкнутом Виллизиевом круге [6, 7]. Ситуация, при которой локализация диссекции либо аневризмы аорты не оставляет достаточной зоны для посадки стент-графта без риска полного или частичного перекрытия подключичной артерии, достаточно распространена и может быть решена превентивным хирургическим вмешательством – переклещением левой подключичной артерии в левую общую сонную артерию. А при распространении аневризмы или расслоения на более проксимальные участки дуги аорты выполняют субтотальный или тотальный брахицефальный дебрэнчинг. По данным некоторых авторов, риск развития инсультов при выполнении адекватного дебрэнчинга брахицефальных артерий в качестве первого этапа не превышает 2% [8].

В представленном клиническом случае хирургическое протезирование дуги аорты с учетом возраста пациента, травматичности вмешательства, коморбидности, а также

перенесенной в анамнезе операции коронарного шунтирования представляло собой процедуру высокого риска. Эндоваскулярное «закрытие» локальной аневризмы дуги аорты с учетом ее локализации было сопряжено с риском нарушения проходимости левой сонной и левой подключичной артерий в результате перекрытия устьев стент-графтом. С учетом вышесказанного для данного пациента был выбран гибридный этапный метод лечения. Данная стратегия позволила минимизировать травматичность вмешательства, а также снизить возможные риски развития нарушений мозгового кровообращения.

Заключение

Данный клинический пример является иллюстрацией того, что современная гибридная стратегия лечения патологии торакоабдоминальной аорты (в частности дуги аорты) не просто расширяет арсенал хирургических методов лечения, но и является методом выбора у ряда пациентов, позволяя снизить риски как общехирургических осложнений, так и риски нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее место данного подхода может быть определено лишь после оценки отдаленных результатов, в частности рисков и частоты ремоделирования аорты.

Литература

1. Белов Ю.В., Абугов С.А., Чарчян Э.Р. Применение «гибридных» технологий при лечении больных с расслоением всей аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008;1:80–83.
2. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнецовский Ф.В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм и расслоений восходящего отдела и дуги аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2004;(5):5–16.
3. Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Черных Ю.Н., Мочула А.В. и др. Непосредственные результаты реновисцерального дебрэнчинга у пациентов с патологией торакоабдоминальной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):104–107. DOI: 10.17116/kardio202013021104.
4. Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery and surgical versus nonsurgical risks. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1877–1880. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4.

References

1. Belov Yu.V., Abugov S.A., Charchyan E.R. The use of «hybrid» technologies for the treatment of patients with aortic dissection in entire aorta. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2008;1:80–83 (In Russ.).
2. Belov Yu.V., Stepanenko A.B., Kuznechevsky F.V. Aneurysms and dissections of aorta ascendens and arcus aortae: Short3 and long3term results of surgery treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2004;(5):5–16 (In Russ.).
3. Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Chernykh Yu.N., Mochula A.V. et al. Immediate outcomes of renovisceral debranching in patients with thoracoabdominal aortic disease. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):104–107 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202013021104.
4. Elefteriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery and surgical versus nonsurgical risks. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74(5):1877–1880. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4.

Информация о вкладе авторов

Насрашвили Г.Г. – отбор пациентов на исследование, руководство НИР, участие в операциях, подготовка обзора литературы, написание статьи.

Кузнецов М.С. – участие в операциях, первичная редакция статьи.

Панфилов Д.С. – отбор пациентов на исследование, участие в операциях, подготовка обзора литературы, написание статьи.

5. Зотиков А.Е., Марьян Д.И., Ильин С.С., Кульбак В.А., Покровский А.В. Технические особенности выполнения дебрэнчинга при расслоении и аневризмах грудного и торакоабдоминального отдела аорты. *Атеротромбоз*. 2019;(1):128–137. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-128-137.
6. Jakob H., Tsagakis K., Pacini D., Di Bartolomeo R., Mestres C., Mohr F. et al. The International E-vita Open Registry: Data sets of 274 patients. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2011;52(5):717–723.
7. Nishi H., Mitsuno M., Tanaka H., Ryomoto M., Fukui S., Miyamoto Y. Spinal cord injury in patients undergoing total arch replacement: a cautionary note for use of the long elephant technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142(5):1084–1089. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.069.
8. Sun L., Qi R., Zhu J., Liu Y., Zheng J. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: A new «standard» therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? *Circulation*. 2011;123(9):971–978. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015081.

Thorac. Surg. 2002;74(5):1877–1880. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04147-4.

5. Zotikov A.E., Maryan D.I., Ilyin S.S., Kulbak V.A., Pokrovsky A.V. Features of debranching technique for aortic dissections and aneurysms in thoracic and thoraco-abdominal aortas. *Atherothrombosis*. 2019;(1):128–137 (In Russ.). DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-128-137.
6. Jakob H., Tsagakis K., Pacini D., Di Bartolomeo R., Mestres C., Mohr F. et al. The International E-vita Open Registry: Data sets of 274 patients. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2011;52(5):717–723.
7. Nishi H., Mitsuno M., Tanaka H., Ryomoto M., Fukui S., Miyamoto Y. Spinal cord injury in patients undergoing total arch replacement: a cautionary note for use of the long elephant technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142(5):1084–1089. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.069.
8. Sun L., Qi R., Zhu J., Liu Y., Zheng J. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: A new «standard» therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? *Circulation*. 2011;123(9):971–978. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015081.

Information on author contributions

Nasrashvili G.G. – selection of patients for research, study supervision, participation in operations, literature review, and writing the manuscript.

Kuznetsov M.S. – participation in operations and revision of primary version of manuscript.

Panfilov D.S. – selection of patients for research, supervision of research work, participation in operations, literature review, and writing the manuscript.

Козлов Б.Н. – разработка и утверждение НИР, участие в операциях, первичная редакция статьи.

Kozlov B.N. – development and approval of R&D works, participation in operations, and revision of primary version of manuscript.

Сведения об авторах

Насрашвили Георгий Гивиевич, канд. мед. наук, врач хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1975-043X.

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

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, врач хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Кузнецов Михаил Сергеевич**, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Georgiy G. Nasrashvili, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1975-043X.


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

Dmitriy S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Mikhail S. Kuznetsov**, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Received December 29, 2020

Поступила 29.12.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-166-172>
УДК 616.12-008.318-073.97-093.75-047.36

Опыт применения неинвазивного длительного мониторинга электрокардиограммы у пациентов с различными нарушениями ритма сердца

Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков, С.В. Попов

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

Аннотация

В статье описаны клинические случаи, демонстрирующие преимущества проведения неинвазивного длительного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), что позволило выявить асимптомную фибрилляцию предсердий (ФП) и преходящие атриовентрикулярную (АВ) и синоатриальную (СА) блокады.

Ключевые слова:	длительный мониторинг электрокардиограммы, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада.
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:	Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Попов С.В. Опыт применения неинвазивного длительного мониторинга электрокардиограммы у пациентов с различными нарушениями ритма сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):166–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-166-172 .

The experience of using non-invasive long-term ECG monitoring in patients with various cardiac arrhythmias

Evgenii A. Archakov, Roman E. Batalov, Stanislav Y. Usenkov, Sergey V. Popov

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

Abstract

The article describes clinical cases demonstrating the advantages of non-invasive long-term electrocardiogram (ECG) monitoring allowing to detect asymptomatic atrial fibrillation (AF) and transient atrioventricular (AV) and sinoatrial (SA) blocks.

Keywords:	long-term ECG monitoring, atrial fibrillation, atrioventricular block.
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.

Арчаков Евгений Александрович, e-mail: aea_cardio@mail.ru.

Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Archakov E.A., Batalov R.E., Usenkov S.Y., Popov S.V. The experience of using non-invasive long-term ECG monitoring in patients with various cardiac arrhythmias. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(3):166–172. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-166-172 .

Введение

На протяжении долгого времени не теряет актуальности проблема обнаружения нарушений ритма сердца, которые невозможно документировать с помощью кратковременной записи и суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ). Несмотря на достижения современной медицины, до сих пор сохраняются трудности с регистрацией преходящих аритмий сердца, в связи с чем многие пациенты остаются без необходимой и своевременной помощи. Известно, например, что больные с асимптомной фибрилляцией предсердий (ФП) попадают в клинику впервые уже с развитием тромбоэмболического инсульта и его тяжелыми последствиями в виде инвалидизации и полной утраты трудоспособности и самообслуживания. Так, в исследовании EORP-AF показано, что у пациентов с бессимптомной ФП, по сравнению с симптоматическими больными, прогноз хуже и через один год выше риск смертности [1]. В большой группе больных с ФП в реестре PREFER AF было обнаружено, что пациенты без симптомов не отличались от пациентов с симптомами по количеству ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак [2]. Поскольку известно, что «ФП порождает ФП», прогрессирование от пароксизмальной к персистирующей или постоянной ФП может быть более быстрым у пациентов с длительно нераспознанной и нелеченой скрытой ФП, так как такие пациенты не обращаются за лечением и не получают его [3]. В недавно опубликованном метаанализе показано, что риск развития у пациентов с ФП деменции повышается на 30% независимо от перенесенных цереброваскулярных событий [4]. Все эти данные позволяют утверждать, что проведение скрининга ФП является важной задачей для профилактики осложнений аритмии. В AHA/ACC/HRS (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society) приняты обновленные рекомендации по ФП, в которых описана необходимость использования имплантируемых устройств для обнаружения ФП после криптогенного инсульта [5]. Рекомендации основаны на проведенных ранее исследованиях CRYSTAL-AF и EMBRACE, которые показали, что выявляемость аритмии у пациентов с перенесенным криптогенным инсультом повышается в разы с использованием длительного мониторинга ЭКГ [6, 7]. Однако более перспективным направлением в этой области является проведение скрининга до возникновения острых тромбоэмболических событий. В связи с этим возникают другие вопросы: кому, когда и каким образом проводить обследование для обнаружения ФП? Пока ответов на эти вопросы нет. Использование петлевых регистраторов ЭКГ ограничивается необходимостью проведения инвазивной

процедуры, а длительный неинвазивный мониторинг не имеет большой распространенности в клинике вне федеральных центров.

Не менее опасными нарушениями ритма сердца, которые иногда сложно диагностировать, являются преходящие блокады сердца с развитием пауз в его работе. Т. Lindberg и соавт. (2019) проанализировали распространенность различных аритмий сердца у пожилых пациентов после 60 лет. Атриовентрикулярная (АВ) блокада 1-й или 2-й степени была обнаружена у 7,1% населения (95% доверительный интервал [6,5%, 7,7%]), никаких существенных различий между мужчинами и женщинами в исходной распространенности аритмии выявлено не было [8]. Причины развития более 50% всех АВ блокад остаются неизвестными [9]. Кроме того, в некоторых случаях нетипичные жалобы и непостоянное присутствие на ЭКГ могут существенно затруднить диагностику такого состояния, что может подвергнуть пациента опасности.

Способ длительного мониторинга ЭКГ давно зарекомендовал себя как надежный и эффективный, а появление и внедрение в клиническую практику различных новых устройств, позволяющих проводить многосуточное неинвазивное мониторинг ритма сердца, служит для облегчения решения многих перечисленных выше проблем [10, 11]. Современные устройства для регистрации ЭКГ ориентированы на мобильность и удобство для пользователя, сохраняя при этом целостность сигнала. После государственной регистрации новых приборов для длительного мониторинга ЭКГ существует необходимость начать внедрять их в клиническую практику как можно раньше и делиться опытом с коллегами. Авторами накоплен большой опыт использования различных систем для мониторинга ЭКГ. Последнее время в своей работе мы применяли «Spyder Bluetooth» (WEB Biotechnology, Сингапур) – датчик для регистрации ЭКГ, передающий информацию с помощью беспроводных технологий на смартфон с установленным специальным приложением и позволяющий оценивать сердечный ритм до 15 сут, и «Нормокард» (ООО «КИТ Сервис», Россия) – аппарат, более схожий по своим характеристикам с другими устройствами для регистрации ЭКГ, имеющий корпус с картой памяти и индикаторами, электроды, фиксирующиеся к грудной клетке пациента, способный регистрировать ЭКГ до 15 сут (рис. 1).

С помощью данных устройств обследовано более 55 пациентов, проанализировано более 180 сут данных ЭКГ. Большинство пациентов не имели жалоб, характерных для пароксизмальных тахиаритмий. Наиболее интересные клинические случаи представлены ниже.

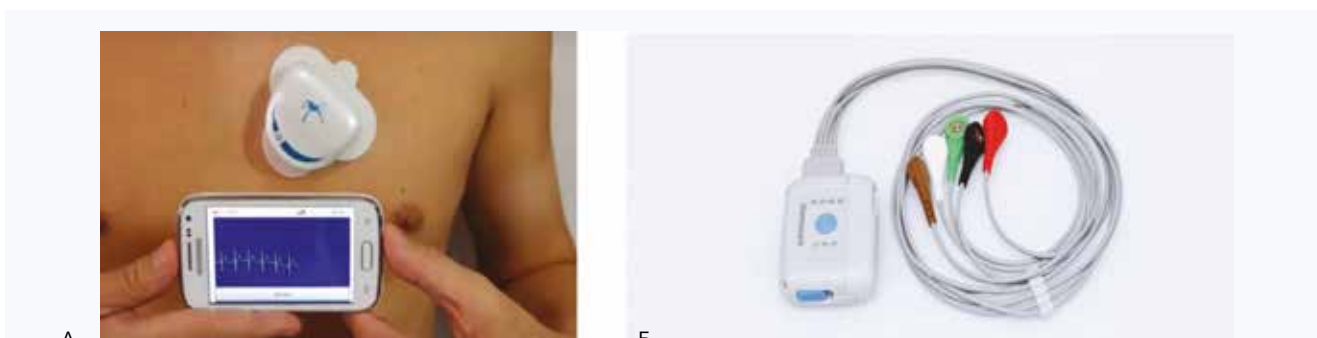


Рис. 1. А. Устройство «Spyder Bluetooth», установленное на грудной клетке пациента и передающее данные электрокардиограммы на смартфон. Б. Устройство для длительного мониторинга электрокардиограммы «Нормокард» (фотографии авторов)
Fig. 1. A. Spyder Bluetooth device mounted on a patient's chest and transmitting electrocardiogram (ECG) data to a smartphone. B. Normocard device for long-term ECG monitoring (photographs by the authors)

Клинический пример 1

Больной Д., 62 года, поступил в плановом порядке с жалобами на давящие боли в грудной клетке без связи с физической нагрузкой, купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, эпизодические перебои в работе сердца. Целью госпитализации послужило проведение коронароангиографии (КАГ) и обследования на предмет наличия преходящего нарушения ритма сердца. Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает от повышения артериального давления (АД) с максимальным подъемом до 160/100 мм рт. ст. Примерно 6 лет назад появилась стенокардия напряжения, по данным КАГ, в 2013 г. обнаружено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. В этом же году проведена операция маммарокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. В 2016 г. вновь появились жалобы на

боли за грудиной, не связанные с физической нагрузкой. Проведена повторная КАГ, показаний для реваскуляризации миокарда не выявлено. На момент госпитализации постоянно принимал эналаприл, аторвастатин, верошпирон, кардикет-ретард, омепразол, кардиомагнил. Сопутствующие заболевания: хронический поверхностный гастрит, язвенная болезнь желудка, ремиссия.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, за весь период наблюдения ритм синусовый правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 43–112 уд./мин, документирована редкая единичная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. По ЭКГ при поступлении ритм синусовый правильный – с ЧСС 58 уд./мин. Для исключения пароксизмальных нарушений ритма сердца пациенту проведено неинвазивное многосуточное мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Spyder». В результате исследования на 3-и сут наблюдения у пациента обнаружен пароксизм ФП длительностью около 3 ч (рис. 2).



Рис. 2. Фрагмент многосуточного мониторирования электрокардиограммы, переданного с устройства «Spyder», у пациента с подозрением на наличие асимптомной пароксизмальной тахикардии, одно отведение, скорость – 25 мм/с
Fig. 2. Fragment of multi-day ECG monitoring transmitted from the Spyder device in a patient with suspected asymptomatic paroxysmal tachycardia (one lead, paper speed of 25 mm/s)

Полученные данные послужили основанием для оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечения по шкалам. Пациент имел 3 балла по шкале CHA2DS2-VASc (хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, поражение сосудов) и 2 балла по шкале HAS-BLED (кровотечения в анамнезе в связи с наличием язвенной болезни, артериальная гипертензия). Согласно современным рекомендациям, требуется назначение антикоагулянтной терапии, когда показатель CHA2DS2-VASc равен или больше 2, и ее следует рассматривать при показателе CHA2DS2-VASc, равном 1. Таким образом, пациент, который поступил в отделение с нехарактерными для пароксизмальной аритмии жалобами, имел риск развития тромбоэмболического инсульта почти 6% в течение года.

При выборе тактики лечения пациента руководствовались данными, которые показывают преимущества катетерной абляции перед медикаментозной терапией у больных с впервые выявленной пароксизмальной ФП в отношении контроля ритма [12]. Учитывая большой опыт центра, относительную безопасность метода, было принято решение о выполнении радиочастотной абляции ФП в объеме антральной изоляции устьев легочных вен, назначена терапия оральными антикоагулянтами. В

удовлетворительном состоянии больной был выписан из стационара.

Клинический пример 2

Пациентка Ф., 29 лет, поступила в клинику для обследования по поводу редких перебоев в работе сердца. Госпитализация была связана с обследованием и исключением аритмии сердца. Из анамнеза было известно, что в 2017 г. ей проводили внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотную абляцию атриовентрикулярной узловой тахикардии. Никаких лекарственных препаратов не принимала. По данным ультразвукового исследования сонных и позвоночных сосудов, патологии не выявлено, исключена и неврологическая патология. При поступлении по ЭКГ ритм синусовый правильный – с ЧСС 72 уд./мин. По данным суточного мониторинга ЭКГ, каких-либо отклонений не выявлено, за период наблюдения ритм синусовый – с ЧСС 47–152 уд./мин. Для исключения возможных проблем, связанных с ритмом сердца, проведено 5-суточное мониторирование ЭКГ. По данным этого исследования, в ночное время зарегистрировано несколько эпизодов с выпадением комплекса QRS после Р зубца. При этом удлинения интервала PQ не происходило (рис. 3).

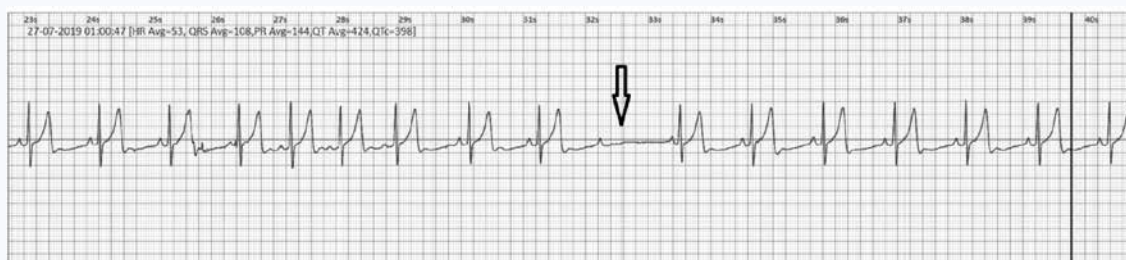


Рис. 3. Фрагмент многосуточного мониторинга электрокардиограммы пациентки с подозрением на наличие преходящей аритмии. Эпизод преходящей атриовентрикулярной блокады Мобитц 2 с паузой в ритме менее 3 с (указан стрелкой), одно отведение, скорость – 25 мм/с
Fig. 3. Fragment of long-term ECG monitoring in a patient with suspected transient arrhythmia. Episode of transient Mobitz type-II atrioventricular block with a pause in the rhythm of less than 3 s indicated by an arrow (one lead, paper speed of 25 mm/s)

В представленном фрагменте на рисунке 3 показан один из трех эпизодов, которые можно расценить как преходящую АВ блокаду 2-й степени Мобитц 2. В начале фрагмента ритм синусовый, затем залповая предсердная экстрасистолия, затем два комплекса синусового ритма с последующим выпадением QRS. У пациентки не документировано обструктивное апноэ сна. Однако, учитывая ночной характер представленных изменений, не исключалось влияние ваготонии на внутрисердечное проведение. Проведена нагрузочная проба, в ходе которой хронотропной недостаточности не зарегистрировано, проведено чреспищеводное электрофизиологическое исследование, которое не выявило проблем с АВ проведением (т. Венкебаха 170 импульсов в минуту). Чашу весов в пользу АВ блокады склоняла предшествующая абляция «медленных путей» АВ соединения, одним из осложнений которой может быть повреждение АВ соединения. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств гласят, что всем пациентам с приобретенной АВ блокадой 3-й или 2-й степени Мобитц 2 показана имплантация

постоянного электрокардиостимулятора вне зависимости от симптомов, класс показаний I, уровень доказанности C [11]. Однако в связи с тем, что АВ блокада проявлялась довольно редко и преимущественно в ночные часы, на фоне повышенного тонуса блуждающего нерва, отсутствовали выраженные клинические проявления, имплантация электрокардиостимулятора выполнена не была. Больной рекомендовано амбулаторное наблюдение кардиологом с периодической регистрацией и суточным мониторингом ЭКГ.

Клинический пример 3

Пациентка Б., 81 год, жалобы на однократное синкопальное состояние, перебои в работе сердца, чувство замирания сердца, которые сопровождаются слабостью и головокружением. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоят в течение одного года. Из лекарственных средств постоянно принимала только кардиомагнил и триметазидин. Пациентке ранее выставлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, проведена КАГ, выявлен один стеноз передней нисходящей артерии до 30%, реваскуляризация не показана. До госпитализации

в кардиологический стационар была обследована, проведена регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях, выполнено суточное мониторирование ЭКГ, нарушений ритма сердца не обнаружено. По данным эхокардиографии, полости сердца не увеличены, гипертрофии камер нет, общая сократимость желудочков в норме, нарушений локальной сократимости не зарегистрировано. Диастолическая дисфункция (небольшое замедление расслабления миокарда). Уплотнены стенки аорты, аортального и митрального клапанов, функционируют нормально. Признаков легоч-

ной гипертензии не выявлено, межкамерных сбросов не обнаружено, жидкости в перикарде и плевральных полостях не было.

Проведено 5-суточное мониторирование ЭКГ. При изучении записи ЭКГ на 4-е сут зафиксировано множество эпизодов синоатриальной блокады (СА) 2-й степени в ночное и дневное время (рис. 4). Вскоре пациентка была госпитализирована для выполнения операции первичной имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора.



Рис. 4. Фрагмент многосуточного мониторирования электрокардиограммы у пациентки с синоатриальной блокадой 2-й степени
Fig. 4. Fragment of long-term ECG monitoring in a patient with second-degree sinoatrial block

Обсуждение

Преимущество длительного мониторирования ЭКГ перед обычным суточным увеличивалось с каждым следующим его применением и в рутинной практике позволяло более точно устанавливать диагноз. Асимптомная ФП – это большая скрытая угроза для любого пациента, способная давать неожиданные для пациента и врача осложнения. В первом приведенном клиническом примере, с нашей точки зрения, использование длительного неинвазивного мониторирования ЭКГ напрямую повлияло на успешную диагностику и своевременное оказание помощи больному, предотвратило наступление тромбоэмболического осложнения. Также данный вид обследования хорошо зарекомендовал себя и в обнаружении переходящих блокад сердца.

Во втором клиническом примере представлена пациентка после перенесенной радиочастотной абляции реципрокной АВ узловой тахикардии с изменениями на ЭКГ, характерными для АВ блокады 1-й степени. В литературе описано немало причин, которые способствуют гипердиагностике АВ блокады II типа. К ним относятся: переходящее усиление тонуса блуждающего нерва, колебания частоты синусового ритма, АВ блокада I типа при длинных АВ узловых периодах Самойлова – Венкеба-

ха. Часто для выявления информации об уровне возникновения блокады, о реакции на фармакологические либо другие влияния и для оценки прогноза полезным бывает проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования.

В третьем клиническом примере СА блокада обнаружена также не в 1-е сут наблюдения. Для всех представленных случаев характерны сложности обнаружения аритмии. Во всех случаях пациентам был проведен суточный мониторинг ЭКГ, который довольно часто во многих медицинских учреждениях является единственной возможностью для диагностики нарушений ритма сердца. Настойчивость клиницистов и наличие современных устройств для ЭКГ диагностики позволили правильно установить диагноз и оказать пациентам своевременную помощь.

Заключение

Применение современных устройств для неинвазивного длительного мониторирования ЭКГ дает возможность более успешно выявлять различные нарушения ритма, которые способны ускользать от внимания врача при регистрации 12-канальной ЭКГ или при проведении суточного мониторирования ЭКГ, и они должны быть повсеместно внедрены в клиническую практику.

Литература

1. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M.I., Rasmussen L.H. et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am. J. Med.* 2015;128(5):509–518.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
2. Bakhai A., Darius H., De Caterina R., Smart A., Le Heuzey J.-Y., Schilling R.J. et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2016;2(4):299–305. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcw031.

References

1. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M.I., Rasmussen L.H. et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am. J. Med.* 2015;128(5):509–518.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
2. Bakhai A., Darius H., De Caterina R., Smart A., Le Heuzey J.-Y., Schilling R.J. et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* 2016;2(4):299–305. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcw031.

3. Dilaveris P.E., Kennedy H.L. Silent atrial fibrillation: Epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* 2017;40(6):413–418. DOI: 10.1002/clc.22667.
4. Saglietto A., Matta M., Gaita F., Jakobs V., Bunch T.J., Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: A meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6:e000984. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000984.
5. Correction to: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140(6):e285. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000719.
6. Sinha A.M., Diener H.C., Morillo C.A., Sanna T., Bernstein R.A., Di Lazzaro V. et al. Cryptogenic stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): Design and rationale. *Am. Heart J.* 2010;160(1):36–41.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.032.
7. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K.E., Hall J. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(26):2467–2477. DOI: 10.1056/NEJMoa1311376.
8. Lindberg T., Wimo A., Elmståhl S., Qiu C., Bohman D.M., Berglund J.S. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Other Arrhythmias in the General Older Population: Findings from the Swedish National Study on Aging and Care. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2019;5:2333721419859687. DOI: 10.1177/2333721419859687.
9. Rudbeck-Resdal J., Christiansen M.K., Johansen J.B., Nielsen J.C., Bundgaard H., Jensen H.K. Aetiologies and temporal trends of atrioventricular block in young patients: a 20-year nationwide study. *Europace.* 2019;21(11):1710–1716. DOI: 10.1093/europace/euz206.
10. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Апарина И.В., Гордеева М.В. Различные способы регистрации электрокардиосигнала в диагностике симптомных аритмий. *Вестник аритмологии.* 2011;64(64):71–80.
11. Тихоненко В.М., Попов С.В., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В. Многоочечное мониторирование ЭКГ с телеметрией – новый метод диагностики редко возникающих симптомных аритмий и синкопальных состояний. *Вестник аритмологии.* 2013;(73):58–63.
12. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьникова М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции; 2017:701.
3. Dilaveris P.E., Kennedy H.L. Silent atrial fibrillation: Epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* 2017;40(6):413–418. DOI: 10.1002/clc.22667.
4. Saglietto A., Matta M., Gaita F., Jakobs V., Bunch T.J., Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: A meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6:e000984. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000984.
5. Correction to: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140(6):e285. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000719.
6. Sinha A.M., Diener H.C., Morillo C.A., Sanna T., Bernstein R.A., Di Lazzaro V. et al. Cryptogenic stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): Design and rationale. *Am. Heart J.* 2010;160(1):36–41.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.032.
7. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K.E., Hall J. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(26):2467–2477. DOI: 10.1056/NEJMoa1311376.
8. Lindberg T., Wimo A., Elmståhl S., Qiu C., Bohman D.M., Berglund J.S. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Other Arrhythmias in the General Older Population: Findings from the Swedish National Study on Aging and Care. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2019;5:2333721419859687. DOI: 10.1177/2333721419859687.
9. Rudbeck-Resdal J., Christiansen M.K., Johansen J.B., Nielsen J.C., Bundgaard H., Jensen H.K. Aetiologies and temporal trends of atrioventricular block in young patients: a 20-year nationwide study. *Europace.* 2019;21(11):1710–1716. DOI: 10.1093/europace/euz206.
10. Shubik Yu.V., Medvedev M.M., Aparina I.V., Gordeeva M.V. Different methods of cardiac electric signal recording in the diagnostics of symptomatic arrhythmias. *Journal of Arrhythmology.* 2011;64(64):71–80 (In Russ.).
11. Tihonenko V.M., Popov S.V., Curinova E.A., Treshkur T.V. Long-term ECG monitoring with telemetry: a novel technique of diagnosis of rare symptomatic arrhythmias and syncope. *Journal of Arrhythmology.* 2013;(73):58–63 (In Russ.).
12. Revshvili A.Sh., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrocardiostimulation; 2017:701 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Арчаков Е.А., Баталов Р.Е. предложили концепцию работы.

Арчаков Е.А., Усенков С.Ю. осуществили набор пациентов, провели многоочечное мониторирование ЭКГ, анализ результатов, их интерпретацию, подготовили рукопись к печати.

Попов С.В., Баталов Р.Е. внесли вклад в доработку исходного варианта 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

Арчаков Евгений Александрович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2530-361X. E-mail: aea_cardio@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932. E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Information on author contributions

Archakov E.A. and Batalov R.E. proposed study concept.

Archakov E.A. and Usenkov S.Y. recruited patients, conducted long-term ECG monitoring, analyzed the results, interpreted data, and wrote the manuscript.

Popov S.V. and Batalov R.E. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work vouching for its accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Evgenii A. Archakov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2530-361X. E-mail: aea_cardio@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1415-3932. E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Stanislav Y. Usenkov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Interventional Arrhythmology,



Усенков Станислав Юрьевич, канд. мед. наук, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9553-9647.

E-mail: sturus@rambler.ru

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru


Арчаков Евгений Александрович, e-mail: aea_cardio@mail.ru

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9553-9647.

E-mail: sturus@rambler.ru

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru

 **Evgenii A. Archakov**, e-mail: aea_cardio@mail.ru

Received April 05, 2021

Поступила 05.04.2021



Редакция Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины с глубоким прискорбием извещает о смерти члена редакционной коллегии журнала, выдающегося детского кардиохирурга, профессора **Владимира Владимировича Алекси-Месхишвили**, с которым нас связывали долгие годы бесценного человеческого и профессионального общения.

Владимир Владимирович был яркой, самобытной личностью, прирожденным лидером, способным увлекать своими идеями и вести за собой единомышленников, идейным вдохновителем создания общества детских кардиохирургов России. Он участвовал в большинстве конференций по детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в России в качестве модератора, читал блестящие лекции и проводил обучающие курсы. Ни одна крупная конференция в Европе не прошла без его участия с ярчайшими выступлениями. В Германии, США и России Владимир Владимирович опубликовал более 690 работ, в том числе 10 монографий. Его научные интересы включали хирургию и интенсивную терапию врожденных пороков сердца, применение механических средств поддержки кровообращения, протезирование клапанов сердца у детей, исторические аспекты хирургии сердца. Вклад талантливого ученого, профессора В.В. Алекси-Месхишвили в отечественную кардиохиргию был отмечен Государственной премией СССР (1985), премией Е.Н. Мешалкина (2011), премией А.Н. Бакулева (2011).

Не стало больше на земле человека, чьи добрые руки и благородное сердце спасли жизни тысяч детей, но, несомненно, дело всей его жизни – служение науке во имя охраны здоровья людей – будет продолжено многочисленными учениками и последователями. Светлая память о незаурядном человеке, легенде детской кардиохирургии навсегда останется в благодарных сердцах тех, с кем Владимир Владимирович прошел свой жизненный путь, кто знал его, работал с ним, учился у него.

Информация для подписчиков

«Сибирскому журналу клинической и экспериментальной медицины»
присвоен индекс ВНО1844 в электронном каталоге
агентства «Урал-Пресс».



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

3'2021
Том 36