Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2019
Том 15, № 3
Приложение (Кардиология)
Июль — сентябрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2019
Volume 15, № 3
Supplement (Cardiology)
July — September

Саратовский научно-медицинский журнал

2019. Том 15, № 3
Приложение
(Кардиология)
Июль — сентябрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2019. Volume 15, № 3
Suppl. (Cardiology)
July — September

Главный редактор
П. В. Глыбочко, академик РАН,
В. М. Попков, профессор

Зам. главного редактора
А. С. Федонников, канд. мед. наук

Ответственный секретарь
О. А. Фомкина, д-р мед. наук

Редакционный совет:
Н. Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)
Л. А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)
В. В. Власов, профессор (Россия, Москва)
Н. Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)
П. В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)
Л. Л. Колесников, академик РАН (Россия, Москва)
Г. П. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)
Д. В. Крысько, PhD, MD (Бельгия, Гент)
С. Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В. А. Куркин, профессор (Россия, Самара)
М.А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)
А.Д. Макацария, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Е.Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)
В.И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)
А. А. Свистунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)
И. Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)
Р. У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)
В. О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В.Г. Абламуниц, доцент (Россия, Санкт-Петербург)
И.В. Бабаченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Л. Бакулев, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Балязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)
Н.В. Болотова, профессор (Россия, Саратов)
С.Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)
С.А. Бугоркова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В.И. Гриднев, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
М.С. Громов, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Губин, д-р мед. наук (Россия, Курган)
Д.А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)
Д.В. Дупляков, профессор (Россия, Самара)
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)
Т.Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)
В.В. Каштапап, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)
В.М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
В.Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)
А.Р. Киселев, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов)
И.В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)
Д.А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пятигорск)
А.В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)
М.М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)
В.Н. Красножен, профессор (Россия, Казань)
А.А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Л.А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)
А.В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)
В.В. Кутырев, академик РАН (Россия, Саратов)
В.Р. Кучма, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)
О.В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)
Т.И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва)
В.Г. Нинель, профессор (Россия, Саратов)
В.В. Новочадов, профессор (Россия, Волгоград)
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)
И.М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)
И.Е. Поверенновa, профессор (Россия, Самара)
В.М. Попков, профессор (Россия, Саратов)
М.Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)
В.К. Решетняк, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
О.В. Решетько, профессор (Россия, Саратов)
О.П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов)
В.А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)
Н.Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)
О.В. Семячкина-Глушковская, доцент (Россия, Саратов)
В.Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)
Н.П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)
А.Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)
А.С. Федонников, канд. мед. наук (Россия, Саратов)
Т.А. Федорина, профессор (Россия, Самара)
О.А. Фомкина, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
С.А. Хотимченко, профессор (Россия, Москва)
Е.Ф. Чередников, профессор (Россия, Воронеж)
Ю.В. Черненков, профессор (Россия, Саратов)
Е.В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов)
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)
А.В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)
А.А. Шульдяков, профессор (Россия, Саратов)
А.Д. Эрлих, д-р мед. наук (Россия, Москва)
Р.И. Ягудина, профессор (Россия, Москва)
А.И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Заведующий отделом по выпуску журнала
О. М. Посненкова, д-р мед. наук
Ответственный выпускающий редактор
Е. В. Феклистова
Компьютерная верстка, дизайн
А. В. Коваль

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ. ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования, Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO, Open J-Gate и др. (подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41908

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 66-97-27
Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала — на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

Отпечатано в типографии ИП "Экспресс-тиражирование" г. Саратов, ул. Рахова, 187/213, оф. 220. Тел.: (8452) 27-26-93.

Подписано в печать 25.09.2019 г. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11,16. Уч.-изд. л. 13,82.
Тираж 500 экз. Заказ № 0329.

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2019

На обложке — фотография IV корпуса Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

Кошелева Н. А., Магдеева Н. А., Фронтасьева В. В., Алексеева И. Л., Федоритова М. О.
АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 741

Кодочигова А. И., Киричук В. Ф., Синькеев М. С., Богданова Т. М., Оленко Е. С., Филоненко Е. В., Слюсаренко Ю. А., Долгов А. А., Ильин А. А.
ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 744

Кодочигова А. И., Оленко Е. С., Паршина С. С., Юранова Ю. В., Пузаков К. К., Жук А. А., Субботина В. Г., Павлищева И. Д.
ЗДОРОВЬЕ ВРАЧЕЙ БУДУЩИХ И НАСТОЯЩИХ С ПОЗИЦИИ
ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ПАРАДОКСЫ. 749

Липатова Т. Е., Михайлова Е. А., Дудаева Н. Г.
ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ 753

Липатова Т. Е., Тюльтяева Л. А., Денисова Т. П., Шульпина Н. Ю.
СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ЛЕКЦИЯ) 757

Лукьянов В. Ф., Капланова Т. И., Брояка Н. А., Гомпассунон О. М. М., Варежникова О. В., Потапова М. В.
ОСОБЕННОСТИ ОБЩЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И РЕГИОНАРНОГО СОСУДИСТОГО
СОПРОТИВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ. 763

Майорова С. В., Липатова Т. Е., Хайбекова Т. В.
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ
В РАННЕМ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ 769

Малинова Л. И., Денисова Т. П., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Поварова Т. В.
РАЗРАБОТКА РАБОЧЕЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПАНЕЛИ БИОМАРКЕРОВ
ДЕЗАДАПТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) 773

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф., Липатова Т. Е.
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ
В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ИХ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 779

Миронов С. А., Киселев А. Р., Симонян М. А., Шварц В. А., Караваев А. С., Боровкова Е. И., Ишбулатов Ю. М., Попова Ю. В., Посненкова О. М., Гриднев В. И.
НИЗКОЧАСТОТНЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОСОСУДОВ КОЖИ:
ДИНАМИКА, СИНХРОНИЗАЦИЯ И СООТВЕТСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЯМ
СОСУДИСТОГО ТОНУСА В ХОДЕ ТИЛТ-ТЕСТА. 783

Наумова Е. А., Булаева Ю. В., Семенова О. Н.
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ 791

Оленко Е. С., Фомина Е. В., Киричук В. Ф., Кодочигова А. И., Юпатов В. Д., Коновалова А. А.
ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА
ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН
НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ. 796

Паршина С. С., Афанасьева Т. Н., Водолагин А. В., Петрова В. Д., Ушаков В. Ю., Капланова Т. И., Потапова М. В., Рамазанова З. Г.
ТЕРАГЕРЦОВАЯ ТЕРАПИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ОКСИДА АЗОТА:
ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 800

Паршина С. С., Кодочигова А. И., Самсонов С. Н., Афанасьева Т. Н., Петрова В. Д., Петрова П. Г., Стрекаловская А. А., Маныкина В. И., Касимов О. В., Токаева Л. К., Комзин К. В., Рамазанова З. Г.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ МИОКАРДА НА ГЕЛИОГЕОМАГНИТНУЮ ВОЗМУЩЕННОСТЬ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ У ДОБРОВОЛЬЦЕВ СРЕДНИХ ШИРОТ 806

Посненкова О. М., Генкал Е. Н., Попова Ю. В., Киселев А. Р., Гриднев В. И.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СВЕТЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 812

Романова Н. А., Липатова Т. Е., Паршина С. С., Хайбекова Т. В.

ЗАТЯЖНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО НА ФОНЕ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 817

Фурман Н. В., Долотовская П. В., Малинова Л. И., Решетько О. В.

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В РЕАЛЬНОЙ (ПОВСЕДНЕВНОЙ) КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 821

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 826

CONTENTS

CARDIOLOGY

Kosheleva N.A., Magdeeva N.A., Frontaseva V.V., Alekseeva I.L., Fedoritova M.O.
AMIODARONE-INDUCED SKIN DAMAGE: CLINICAL OBSERVATION 741

Kodochigova A.I., Kirichuk V.F., Sinkeev M.S., Bogdanova T.M., Olenko E.S., Filonenko E.V., Slyusarenko Yu.A., Dolgov A.A., Ilyin A.A.
DISTINCTIVE FEATURES OF PSYCHOLOGICAL STATUS FOR PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CORONARY HEART DISEASE 744

Kodochigova A.I., Olenko E.S., Parshina S.S., Yuranova Yu.V., Puzakov K.K., Zhuk A.A., Subbotina V.G., Pavlishcheva I.D.
HEALTH OF FUTURE AND PRESENT TIME DOCTORS FROM THE STANDPOINT OF PSYCHOSOMATIC MEDICINE: PATTERNS AND PARADOXES 749

Lipatova T.E., Mihailova E.A., Dudaeva N.G.
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND ARTERIAL STIFFNESS AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS 753

Lipatova T.E., Tyultyaeva L.A., Denisova T.P., Shulpina N.Yu.
FRAILTY AND ARTERIAL HYPERTENSION (LECTURE) 757

Lukyanov V.F., Kaplanova T.I., Broyaka N.A., Gompassunon O.M.M., Varezhnikova O.V., Potapova M.V.
FEATURES OF TOTAL PERIPHERAL AND REGIONAL VASCULAR RESISTANCE IN ARTERIAL HYPERTENSION. 763

Mayorova S.V., Lipatova T.E., Haibekova T.V.
CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ARTERIAL STIFFNESS IN THE EARLY POST-STROKE PERIOD 769

Malinova L.I., Denisova T.P., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Puchinyan N.Ph., Povarova T.V.
TENTATIVE ANALYTIC BIOMARKER PANEL OF MALADAPTIVE MYOCARDIAL REMODELING (SYSTEMATIC REVIEW) 773

Malinova L.I., Dolotovskaya P.V., Furman N.V., Puchinyan N.F., Lipatova T.E.
PLATELET FUNCTIONAL POOLS UNDER PHARMACOLOGICAL SUPPRESSION OF AGGREGATION IN ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION. 779

Mironov S.A., Kiselev A.R., Simonyan M.A., Shvartz V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Ishbulatov Yu.M., Popova Yu.V., Posnenkova O.M., Gridnev V.I.
LOW-FREQUENCY SKIN MICROVASCULAR OSCILLATIONS: DYNAMICS, SYNCHRONIZATION AND COMPLIANCE WITH CHANGES IN VASCULAR TONE DURING THE TILT TEST 783

Naumova E.A., Bulaeva Yu.V., Semenova O.N.
PROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH OLD MYOCARDIAL INFARCTION: INFLUENCE OF PRESENCE OR ABSENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON ADHERENCE TO TREATMENT. 791

Olenko E.S., Fomina E.V., Kirichuk V.F., Kodochigova A.I., Yupatov V.D., Konovalova A.A.
ASSESSMENT OF SYSTEM'S ADAPTIVE RESERVES BY INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN YOUNG MEN AT THE INITIAL STAGES OF UNIVERSITY EDUCATION 796

Parshina S.S., Afanasyeva T.N., Vodolagin A.V., Petrova V.D., Ushakov V.Yu., Kaplanova T.I., Potapova M.V., Ramazanova Z.G.
TERAHERTZ THERAPY AT FREQUENCIES OF THE MOLECULAR SPECTRUM OF NITRIC OXIDE: RESULTS AND PROSPECTS OF CLINICAL USE 801

Parshina S. S., Kodochigova A. I., Samsonov S. N., Afanasyeva T. N., Petrova V. D., Petrova P. G., Strekalovskaya A. A., Manykina V. I., Kasimov O. V., Tokaeva L. K., Komzin K. V., Ramazanova Z. G.

PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND MYOCARDIUM'S RESPONSE TO HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES UNDER EMOTIONAL LOAD IN VOLUNTEERS RESIDING IN THE MIDDLE LATITUDES 807

Posnenkova O. M., Genkal E. N., Popova Yu. V., Kiselev A. R., Gridnev V. I.

DRUG TREATMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE IN THE CONTEXT OF GUIDELINES ON MYOCARDIUM REVASCULARIZATION 812

Romanova N. A., Lipatova T. E., Parshina S. S., Haibekova T. V.

PROTRACTED COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SENIOR PATIENT AGAINST THE BACKGROUND OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS (CLINICAL CASE) 817

Furman N. V., Dolotovskaya P. V., Malinova L. I., Reshetko O. V.

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN REAL (EVERYDAY) CLINICAL PRACTICE 821

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 826

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616–085:616.12–008.313–073.7:617.75:616.5–003.829 (045) Клинический случай

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.А. Кошелева *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук; ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, заведующая отделением неотложной кардиологии;* ***Н.А. Магдеева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***В.В. Фронтасьева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***И.Л. Алексеева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***М.О. Федоритова*** *— ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, врач отделения неотложной кардиологии.*

AMIODARONE-INDUCED SKIN DAMAGE: CLINICAL OBSERVATION

N.A. Kosheleva *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, DSc; Saratov Regional Clinical Hospital, Head of Department of Emergency Cardiology;* ***N.A. Magdeeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD;* ***V.V. Frontaseva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD;* ***I.L. Alekseeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Hospital Therapy, Faculty of General Medicine, PhD;* ***M.O. Fedoritova*** *— Saratov Regional Clinical Hospital, Doctor of Department of Emergency Cardiology.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Кошелева Н.А., Магдеева Н.А., Фронтасьева В.В., Алексеева И.Л., Федоритова М.О. **Амиодарон-индуцированное поражение кожи: клиническое наблюдение. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 741–744.**

Одним из наиболее часто применяющихся в настоящее время антиаритмических препаратов является амиодарон. Это самый эффективный препарат для сохранения синусового ритма при фибрилляции предсердий и единственное средство с доказанной способностью снижать смертность у лиц с кардиальной патологией и желудочковыми аритмиями. С другой стороны, амиодарон — препарат «резерва», и связано это с развитием побочных эффектов. В рассматриваемом наблюдении пациент в течение пяти лет постоянно принимал амиодарон по поводу пароксизмов фибрилляции предсердий. Через 4 года от начала приема появились очаги серовато-синего цвета на открытых участках тела (лицо, кисти рук). После отмены препарата интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась. В данном клиническом случае гиперпигментация кожи явилась побочным эффектом приема амиодарона и не требовала специфического лечения.

Ключевые слова: амиодарон, фибрилляция предсердий, гиперпигментация кожи, побочное действие.

Kosheleva NA, Magdeeva NA, Frontaseva VV, Alekseeva IL, Fedoritova MO. **Amiodarone-induced skin damage: clinical observation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 741–744.**

Nowadays one of the most often used antiarrhytmic drugs is amiodarone. Amiodarone is the most effective drug for sinoatrial rate preservation at fibrillation of auricles, the only agent with the proved ability to reduce mortality in patients with cardial pathology and ventricular arrhythmias. On the other hand, amiodarone is the “reserve” drug due to its side effects. In this observation the patient was on amiodarone in the course of 5 years due to paroxysms of auricles fibrillation. After 4 years of drug therapy grayish-blue local areas appeared on open body parts (i. e. face, hands). After drug with drawal the intensity of skin staining decreased. In this clinical case skin hyperpigmentation was amiodarone side effect and did not require any special treatment.

Key words: amiodarone, atrial fibrillation, skin hyperpigmentation, side effect.

Введение. Одним из наиболее часто применяющихся в настоящее время антиаритмических препаратов является амиодарон. Амиодарон (кордарон) впервые был синтезирован в 1960 г. в Европе (в Бельгии). Изначально он использовался для коронарной вазодилатации при ишемической болезни сердца, стенокардии. В различных клинических исследованиях показано, что для данного препарата типична достаточно высокая антиангинальная активность. Но при длительном использовании кордарона выявлена худшая переносимость препарата по сравнению с b-адреноблокаторами и антагонистами кальция, поэтому в качестве антиангинального препарата амиодарон не применяется. В дальнейшем обнаружили в опытах на животных действие кордарона

Ответственный автор — Кошелева Наталья Анатольевна
Тел.: +7 (917) 2127708
E-mail: kosheleva2009@yandex.ru

в качестве антиаритмического средства. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных в 1970-е гг., обозначены эффекты препарата, которые позволили отнести амиодарон к особому классу антиаритмических препаратов (3-му классу). Оказалось, что кордарон обладает антифибрилляторным и антиаритмическим действием, эффективен при разных формах аритмий. Препарат стал использоваться для профилактики и лечения различных видов нарушений сердечного ритма.

Определенно кордарон является чрезвычайно эффективным антиаритмическим препаратом (ААП), почти идеальным ААП. Им можно заменить практически любые другие ААП. Кордарон применяют для лечения и профилактики суправентрикулярной тахикардии по типу re-entry, особенно обусловленной синдромом WPW, пароксизмов мерцания предсердий, пароксизмов желудочковой тахикардии; для профилактики фибрилляции желудочков и т. д. Согласно Национальным (2012) и Европейским (2016) рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, амиодарон рассматривают в качестве одного из наиболее эффективных препаратов в поддержании синусового ритма при фибрилляции предсердий, особенно у некоторых категорий пациентов (при наличии сердечной недостаточности, ИБС, артериальной гипертензии) [1, 2]. Амиодарон — практически единственный препарат с доказанной способностью снижать летальные исходы у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и желудочковыми аритмиями [3].

Вместе с тем кордарон может приводить к развитию различных неблагоприятных побочных реакций, в том числе серьезных, со стороны многих органов и систем человека, поэтому рассматривается как препарат «резерва» и его рекомендуют назначать для лечения аритмий, рефрактерных к другим ААП. Среди побочных явлений часто встречается поражение легких в виде интерстициальной пневмонии — «кордароновое легкое» (до 3–5% случаев). Как многие другие лекарственные средства, амиодарон может оказывать токсическое влияние на печень, что проявляется преходящим повышением трансаминаз. Известно, что при применении кордарона может развиться дисфункция щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) [4, 5]. Кроме того, наблюдаются изменения слизистых в виде отложения желто-коричневой зернистости (липофусцина) в роговице; кожных покровов (депигментация, фотосенсибилизация с развитием фотодерматитов (эритема, отек) и гиперпигментации открытых участков тела) [6]. Примерно у 1–7% больных при приеме препарата достаточно длительном и в высоких суточных дозах может изменяться пигментации кожи, которая приобретает сероватый или голубоватый оттенок.

L. Harris обобщил результаты 88 сравнительных клинических исследований безопасности и эффективности кордарона у 7834 больных. Согласно его данным, при применении кордарона наиболее частыми побочными эффектами были поражения кожи в виде изменений ее цвета, фотосенсибилизации, высыпаний и кожного зуда (6,8%), легочные инфильтраты (0,9%), желудочно-кишечные расстройства (5,2%), гипотиреоз (1%), выраженная брадикардия (1,1%) и гипертиреоз (0,7%) [7]. Большинство исследователей развитие поражения кожи связывают с накоплением кордарона и его активного метаболита деэтиламиодарона в тканях, где его содержание во много раз выше его уровня в плазме [8]. Изменения кожи при длительном приеме кордарона описаны в малочисленных наблюдениях [9]. Мы также в своей практике встретились с подобными кожными проявлениями, что дало основание привести данный клинический случай.

Описание клинического случая. Пациент К. 69 лет поступил в отделение кардиологии Областной клинической больницы города Саратова с жалобами на загрудинную боль с иррадиацией в межлопаточное пространство, левое плечо; сердцебиение, ощущение «перебоев» в работе сердца. Из анамнеза известно, что последние 20 лет повышается артериальное давление (АД) максимально до 190 и 110 мм рт. ст. В течение последних 15 лет стал отмечать приступы сердцебиения, «перебоев» в работе сердца продолжительностью до 10–30 минут, которые купировались самостоятельно. В предыдущие 5 лет нарушения сердечного ритма стали возникать ежедневно, увеличилась их продолжительность, что значительно ограничивало повседневную активность пациента.

Обратился к кардиологу и при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий, в связи с чем был назначен кордарон 400 мг/сутки 5 дней в неделю. Частота сердечных сокращений (ЧСС) вне приступов составляла 47–50 в минуту. В августе после пребывания на солнце возникла гиперемия кожи лица и кистей с последующим ее побледнением и появлением пятен серовато-синего цвета на коже в области скул, носа, кистей. В последующем осмотрен кардиологом, кордарон был отменен и назначен пропафенон. После этого отметил некоторое уменьшение интенсивности окраски кожных покровов. Несмотря на прием пропафенона, приступы фибрилляции предсердий рецидивировали, для их купирования применял анаприлин. В течение последних двух лет стал отмечать появление при физической нагрузке чувства давления, болей за грудиной, которые проходили в покое. В течение года боли за грудиной участились, стали более продолжительными, начали возникать не только при физической нагрузке, но и при развитии пароксизмов фибрилляции предсердий.

В день поступления на фоне нарушения ритма развился приступ коронарных болей, и пациент был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии Областной клинической больницы с диагнозом: ИБС. Нестабильная стенокардия IIIA класса. Объективно: состояние средней тяжести. Периферических отеков нет. На лице (скуловые области, нос), кистях имеется гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании (рис. 1, 2). Тоны сердца меняющейся громкости, аритмичны (фибрилляция предсердий), ЧСС в среднем составила 110 в 1 минуту, пульс 80 в 1 минуту, определялся акцент 2 тона на аорте. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул и диурез не нарушены.

По экстренным показаниям проведена коронароангиография. Выявлено диффузное поражение коронарных артерий. Результаты дополнительного лабораторно-инструментального исследования: общий анализ мочи, а также общий и биохимический анализы крови: без отклонений от нормы. Маркеры некроза миокарда не изменены. Д-димеры отрицательны, АЧТВ 22 сек, ПТИ 15,0 сек, МНО 2,5, Na 139,6 ммоль/л, К 4,77 ммоль/л. На ЭКГ: фибрилля-

Рис. 1. Гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета на лице при длительном приеме амиодарона

Рис. 2. Гиперпигментация кожи в виде очагов серовато-синего цвета на кистях при длительном приеме амиодарона

ция предсердий со средней частотой желудочковых сокращений 115 в минуту. Срединное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При динамическом наблюдении наблюдалось чередование синусового ритма с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий. ЭхоКГ: индекс массы миокарда левого желудочка 110 г/м, конечно-диастолический размер левого желудочка 5,36 см, конечно-систолический размер левого желудочка 3,6 см, фракция выброса 60 %, левое предсердие 4,0 см, правое предсердие 3,6 см. Аорта: диаметр на уровне клапана 4,12 см, на уровне восходящего отдела 4,23 см. Аортальная регургитация 2-й степени. Митральная регургитация 2-й степени, трикуспидальная регургитация 2-й степени. СДЛА 37 мм рт. ст.

Проведенное лечение: прямые антикоагулянты, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, верошпирон, блокаторы протонной помпы. После завершения лечения гепарином назначена прадакса 110 мг 2 раза в день. Учитывая рецидивирующее течение фибрилляции предсердий, ангинозные приступы на фоне пароксизма, с целью восстановления ритма использовали кордарон.

Приведенное клиническое наблюдение является иллюстрацией редко встречающегося побочного действия длительного приема амиодарона, появления на лице (скуловые области, нос), кистях гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета, различной конфигурации, не зудящих, не исчезающих при надавливании [10].

Необходимо проводить дифференциальный диагноз гиперпигментации кожи в виде серовато-синих очагов. В зависимости от причин развития выделяют несколько разновидностей серо-голубых нарушений окрашиваний кожи. Первая группа состояний связана с абсолютным увеличением количества меланоцитов. К таким диспигментациям относятся невус Ота, невус Ито и монгольское пятно. Невус Ота, как правило, локализуется на лице и представляет собой насыщенно коричневое, фиолетово-коричневое или сине-черное пятно, которое часто распространяется на периорбитальную область, а также на область висков, лба, структур глаза, носа и участки щек. Данный невус чаще встречается у женщин и появляется у детей либо у подростков. Наиболее характерен для азиатов. Невус Ито отличается от невуса Ота лишь местом расположения. Данный вид диспигментации локализуется в области верхнего плечевого пояса. Монгольское пятно можно обнаружить в области крестца и поясницы в виде серо-синей пигментации кожных покровов и наблюдается с рождения. К 4–5 годам данное пятно самостоятельно исчезает. Такое нарушение пигментации распространено среди лиц монголоидной и негроидной расы.

Следующая группа нарушений пигментного обмена — немеланиновая диспигментация, которая связана с метаболическими нарушениями. К таким нарушениям относят охроноз. Эта чрезвычайно редкая патология связана с дефицитом и накоплением в соединительной ткани оксидазы гомогентизиновой кислоты. Такие нарушения приводят к изменению окраски кожи, и она приобретает темно-коричневый или синевато-серый оттенок. Нарушения пигментации можно заметить в области ушных раковин, кончика носа, склер, ногтевых пластинок пальцев рук и тыльных поверхностей кистей. Заболевание сопровождается поражением суставов.

Третья группа нарушений пигментного обмена связана с действием тепла на кожу. Например, тепловая эритема, которая провоцируется частым использованием нагревательных приборов, контактирующих с кожей. Пораженные участки кожных покровов приобретают серо-голубой оттенок, и впоследствии могут возникнуть рубцы и участки гиперпигментаций. У больных может появляться жжение в местах диспигментаций. Поражение кожи сопровождается краснотой и шелушением. Также существуют диспигментации при фиксированных медикаментозных высыпаниях. Такие нарушения вызываются приемом лекарственных средств и сопровождаются появлением пятен красно-коричневого или серо-голубого цвета, которые возникают при каждом приеме препарата

и локализуются на одном и том же месте. После отмены препаратов диспигментации исчезают. Вначале пятно выглядит отечным и воспаленным. Оно может шелушиться и даже образовывать пузырь. После купирования явлений активного воспаления на коже появляется участок гиперпигментации. Фиксированные медикаментозные высыпания чаще вызываются приемом салицилатов, барбитуратов, тетрациклинов или фенолфталеина.

Последняя группа — диспигментации, обусловленные накоплением тяжелых металлов. Такие нарушения могут вызываться отложениями в коже серебра, золота, ртути, мышьяка или висмута. При токсическом воздействии серебра, ртути или висмута кожа, ногти и слизистые окрашиваются в серо-голубые оттенки. Хризодерма развивается при введении золотосодержащих препаратов и сопровождается окрашиванием кожи в коричневые оттенки. Такие диспигментации могут вызываться приемом следующих различных препаратов (трифторперазин, хлорохин, клофазимин, блеомицин, амиодарон, хлорпромазин, бусульфан, зидовудин, миноциклин и тиоридазин).

Заключение. Таким образом, в представленном клиническом случае имеется взаимосвязь между появлением гиперпигментации кожи в виде очагов серовато-синего цвета и длительным приемом кордарона. Появление этого эффекта мы связали с приемом кордарона, так как при его отмене интенсивность окрашивания кожных покровов уменьшилась. Данное побочное явление описано в литературе. С развитием кардиохирургических методов лечения аритмий сердца в будущем все реже будут встречаться побочные эффекты длительного применения антиаритмических препаратов. Тем не менее необходимо иметь представление о возможности их возникновения, наличии потенциального риска для здоровья, а также их коррекции путем снижения дозы препарата.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: написание статьи — Н.А. Кошелева, Н.А. Магдеева, В.В. Фронтасьева, И.Л. Алексеева, М.О. Федоритова; утверждение рукописи для публикации — Н.А. Кошелева.

References (Литература)

1. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP. Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles of 2012. Russian cardiological magazine 2013; 4: 100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4: 100).
2. Kirchof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europen Heart Journal 2016; 73 (8): 110.
3. Priori SG, Blomstrцm-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Heart Journal 2015; 65 (4): 208.
4. Ardashev VN, Ardashev AV, Steklov VI. Treatment of violations of a warm rhythm. Moscow: Medpractika, 2005; 227 p. Russian (Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика, 2005; 227 с.).
5. Zadionchenko VS, Belyakova TI, Arzhaev VI. A skin hyperpegmentation case at prolonged use of a cordarone. Clinical medicine 1998; 3: 126. Russian (Задионченко В.С., Белякова Т.И., Аржаев В.И. Случай гиперпигментации кожи при длительном применении кордарона. Клиническая медицина 1998; 3: 126).
6. Reyngardene DI. A xanthopathy at prolonged treatment by amiodarone. The Cardiology 1999; 4: 112–3. Russian (Рейнгардене Д.И. Пигментация кожи при длительном лечении амиодароном. Кардиология 1999; 4: 112–3.
7. Harris L, Roncucci R. Unwanted effects: amiodarone. Paris, 1986; p. 204–69.
8. Minasyan AP, Minasyan RD. An exceptional case of a hyperpegmentation of a skin at long reception of amiodarone. Heart failure 2005; 2: 102–3. Russian (Минасьян А.П., Минасьян Р.Д. Редкий случай гиперпигментации кожи при длительном приеме амиодарона. Сердечная недостаточность 2015; 2: 102–3.
9. Usha Rao, Ajit Agarwal. Amiodarone-induced facial pigmentation. British Journal of Hospital Medicine 2012; 73 (8): 473.
10. Gonzalez-Arriagada FWA, Santos-Silva AR, Vargas PA. Facial pigmentation associated with amiodarone. General Dentistry 2018; 61 (4): 15–7.

УДК 616.127–005.8–052:159.923:616.89:316.6 (045) Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.И. Кодочигова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.Ф. Киричук —*** *ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.С. Синькеев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии;* ***Т.М. Богданова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук;* ***Е.С. Оленко*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, доцент, доктор медицинских наук;* ***Е.В. Филоненко —*** *ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***Ю.А. Слюсаренко —*** *ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***А.А. Долгов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***А.А. Ильин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, кандидат медицинских наук.*

DISTINCTIVE FEATURES OF PSYCHOLOGICAL STATUS FOR PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

A.I. Kodochigova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc;* ***V.F. Kirichuk*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky, Professor, DSc;* ***M.S. Sin-***

keev *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology;* ***T. M. Bogdanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, PhD;* ***E. S. Olenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of the Department of Normal Physiology n. a. I. A. Chuevsky, Assistant Professor, DSc;* ***E. V. Filonenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, student;* ***Yu. A. Slyusarenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, student;* ***A. A. Dolgov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, student;* ***A. A. Ilyin*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Кодочигова А. И., Киричук В. Ф., Синькеев М. С., Богданова Т. М., Оленко Е. С., Филоненко Е. В., Слюсаренко Ю. А., Долгов А. А., Ильин А. А. **Особенности психологического статуса пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 744–749.**

Цель: проведение сравнительного анализа особенностей личностного реагирования у пациентов со стабильными и нестабильными формами ишемической болезни сердца, в зависимости от наличия или отсутствия у них в анамнезе острой коронарной катастрофы. *Материал и методы.* Обследовано 94 человека мужского и женского пола, с установленным диагнозом «ишемическая болезнь сердца (ИБС)», в возрасте от 38 до 55 лет. Все наблюдаемые лица поделены на 4 группы: две — со стабильными формами стенокардии, две — с нестабильными, в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. Для определения особенностей личностного реагирования больных с ИБС использованы: Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ); Торонтская алекситимическая шкала (ТАШ); психогеометрический тест. *Результаты.* Установлено, что больные ИБС отличались повышенным уровнем невротизации, алекситимичности, конформности, пессимистичности, заниженной самооценкой, наряду с коммуникабельностью, доброжелательностью и стремлением избегать конфликтных ситуаций. Наиболее ярко невротические тенденции, алекситимичность и снижение активности выражены у пациентов, имеющих указание в анамнезе на перенесенную острую коронарную катастрофу ($p<0,05$). *Заключение.* Полученные результаты обусловливают целесообразность включения методов психологической коррекции выявленных изменений в комплекс мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных различными формами ИБС на основе персонифицированного подхода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, психологические особенности личности, алекситимия, невротизация.

Kodochigova AI, Kirichuk VF, Sinkeev MS, Bogdanova TM, Olenko ES, Filonenko EV, Slyusarenko YuA, Dolgov AA, Ilyin AA. **Distinctive features of psychological status for patients with various forms of coronary heart disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 744–749.**

The purpose of the study is: to conduct comparative analysis of personal response characteristics in patients with stable and unstable forms of coronary heart disease, depending on the presence or absence of acute coronary disaster in their history. *Materials and Methods.* 94 men and women with an established diagnosis of coronary heart disease (CHD), aged 38 to 55 years were examined. All individuals under study were divided into 4 groups: two groups with stable forms of angina pectoris, and two groups with unstable angina pectoris, depending on the presence or absence of myocardial infarction history. The following tools were used to determine personal response characteristics in CHD patients: abbreviated multifactor personality questionnaire; Toronto alexithymic scale and psycho-geometric test. *Results.* It was found that patients with coronary artery disease had a high level of neurotization, alexithymicity, conformity, pessimism, and low self-esteem, along with sociability, friendliness and desire to avoid conflict situations. Neurotic tendencies, alexithymicity and decreased activity were most pronounced in patients with history of acute coronary catastrophe ($p<0.05$). *Conclusion.* The results of the study determine advisability of including the methods of psychological correction of revealed changes in the complex of measures for secondary prevention of cardiovascular events in patients with various forms of coronary heart disease based on a personalized approach.

Key words: coronary heart disease, myocardial infarction, psychological characteristics of a person, alexithymia, neurotization.

Введение. Кардиоваскулярная патология — ведущая причина смертности на нашей планете [1, 2]. В России половина всех летальных исходов происходит по причине сердечно-сосудистых заболеваний, 80% из которых связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС), т. е. большинство больных погибают от инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений [3, 4]. Наиболее актуальной считается проблема высокой смертности трудоспособного населения от ИБС, в том числе от ИМ, в экономически развитых странах мира. К сожалению, по этим показателям Россия опережает США: в 2013 г., например, смертность по причине ИБС в России была в 4 раза выше [5].

Особого внимания требует к себе профилактика повторного ИМ, поскольку он часто протекает крайне тяжело, а летальность при нем достигает 50% [6, 7].

Большой удельный вес среди прочих факторов риска как возникновения, так и осложненного течения ИБС занимают эмоционально-негативные и психосоциальные факторы, такие как депрессия, алекситимия, тревожность и др. Многими исследованиями установлено, что тревожно-депрессивные расстройства существенно увеличивают риск развития внезапной сердечной смерти [9, 10].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных психологическим особенностям личности больных с ИБС, анализ сочетания повышенных уровней алекситимичности, невротизации, полярных интрапсихических тенденций в личностном радикале с точки зрения наличия в анамнезе перенесенной острой коронарной катастрофы у больных как со стабильными, так и с нестабильными формами заболевания, нацеленный на выработку персонифицированного подхода к психологической коррекции выявленных изменений, в отечественной и зарубежной литературе нам не встречался.

Цель: проведение сравнительного анализа особенностей личностного реагирования у пациентов со стабильными и нестабильными формами ишемической болезни сердца, в зависимости от наличия или отсутствия у них в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда.

Материал и методы. Проведено когортное сравнительное исследование, в рамках которого обсле-

Ответственный автор — Кодочигова Анна Ивановна
Тел.: +7 (987) 3668478
E-mail: kodochigovaai@yandex.ru

довано 94 человека мужского (52,6%) и женского (47,4%) пола, с установленным диагнозом ИБС, находящихся на стационарном лечении в областном клиническом кардиологическом диспансере г. Саратова, в возрасте от 38 до 55 лет. Все наблюдаемые нами лица были поделены на 4 группы: две — со стабильными формами стенокардии, две — с нестабильными, в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ в анамнезе.

Первую группу (n=25) сформировали больные, страдающие стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов без перенесенного ИМ.

Вторую группу (n=25) составили пациенты со стабильной стенокардией II и III функциональных классов, имеющие указание в анамнезе на перенесенную (не позднее чем за 12 месяцев до настоящего обследования) острую коронарную катастрофу.

В третью группу (n=22) вошли больные с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией без ИМ в анамнезе.

Четвертая группа (n=22) состояла из пациентов с прогрессирующей формой стенокардии и перенесенной в прошлом острой коронарной катастрофой (ранее чем за 12 месяцев до настоящего исследования).

Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 55 лет, употребление психотропных и психостимулирующих веществ, наличие когнитивных расстройств различного генеза в анамнезе, наблюдение у психотерапевта и психиатра, острые формы и обострение хронических заболеваний, указание в анамнезе на наличие онкологической патологии.

Для определения особенностей личностного реагирования наблюдаемых больных с ИБС использован следующий комплекс психологических методик: Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) [11, 12]; Торонтская алекситимическая шкала [16]; проективная методика — психогеометрический тест [14, 15].

Тест СМОЛ — это сокращенный вариант Миннесотского многопрофильного личностного теста (MMPI). С высокой степенью достоверности он позволил получить информацию о специфических чертах характера исследуемых, типе реагирования личности на стрессовые ситуации, а также о состоянии механизмов психологической адаптации. Тест состоял из 71 утверждения. Анализ психологического профиля проводился по трем оценочным (лжи, достоверности, коррекции) и восьми клиническим шкалам (ипохондрии, депрессии, истерии, психопатии, паранойяльности, психастении, шизоидности, гипомании).

Торонтская алекситимическая шкала (ТАШ) — клинический опросник, предназначенный для изучения такой личностной характеристики, как алекситимия, заключающейся в снижении или отсутствии способности к распознаванию, дифференцированию и выражению эмоциональных переживаний и телесных ощущений. Первая версия опросника разработана в 1985 г. Грэмом Тейлором с соавторами, методика содержит 26 вопросов и одну шкалу. Русскоязычная адаптация сделана в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева.

Психогеометрия — уникальная практическая система анализа личности, которая позволила мгновенно определить тип личности, дать подробную характеристику личных качеств и особенностей поведения любого человека на основе последовательного выбора пяти геометрических фигур.

Подобное сочетание двух опросников и одной проективной методики давала возможность, затратив небольшое количество времени и усилий как со стороны исследователя, так и со стороны пациента, получить большое количество информации о больном.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

При статистическом анализе полученных результатов, путем вычисления критерия Шапиро — Уилка, установлено, что исследуемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, поэтому их компарирование осуществлялось методами непараметрической статистики. Использованы: критерий парных сравнений Вилкоксона и U-критерий Манна — Уитни. Полученные данные представлены в виде M±σ для средних и в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%) для выборок. Достоверность используемых статистических оценок принималась при $p<0,05$.

Результаты. На основе обследования наблюдаемых лиц с помощью СМОЛ получены данные, проиллюстрированные на рис. 1.

Так, все четыре усредненных психологических профиля были условно линейными, т. е. их показатели не выходили за пределы 40–60 Т-баллов, за исключением профиля шкал СМОЛ пациентов II группы, где максимальные значения по шкалам «невротической триады» (1, 2, 3) и шкале шизоидности (8) СМОЛ достигали 62 Т-баллов, а сам профиль этой группы был расположен несколько выше, чем остальные ($p<0,05$).

На психологических профилях пациентов I, III, IV групп отчетливо сформирована «конверсионная пятерка», т. е. значение Т-баллов по шкалам ипохондрии (1) СМОЛ и истерии (3) СМОЛ были выше, чем по шкале депрессии (2) СМОЛ, что и придавало шкалам «невротической триады» (1, 2, 3) сходство с римской цифрой «пять» (V). У больных II группы конфигурация шкал ипохондрии (1), депрессии (2) и истерии (3) СМОЛ отличалась от таковой в остальных группах ($p<0,05$).

В группах у пациентов со стабильными формами стенокардии и с нестабильной стенокардией без перенесенного ИМ в анамнезе самыми низкими точками профиля оказались значения Т-баллов по шкале психопатии (4) СМОЛ ($p<0,05$).

Обращало на себя внимание то, что в группах лиц с указанием в анамнезе на перенесенную острую коронарную катастрофу (как со стабильными, так и с нестабильными формами ИБС) выявлено относительное снижение значений Т-баллов по шкале гипомании (9) СМОЛ, в отличие от больных без ИМ в анамнезе ($p<0,05$).

Результаты обследований по ТАШ представлены на рис. 2.

Во всех четырех группах уровень алекситимичности был относительно повышен: у больных со стабильной ИБС без ИМ в анамнезе (I группа) — на границе с «зоной риска»; у пациентов с нестабильными формами ИБС (III, IV группы) — на границе с «алекситимичным типом личности»; у больных стабильной стенокардией напряжения с перенесенным ИМ в анамнезе (II группа) можно констатировать наличие алекситимии.

При работе со стимульным материалом психогеометрического теста показаны результаты, приведенные на рис. 3 и 4.

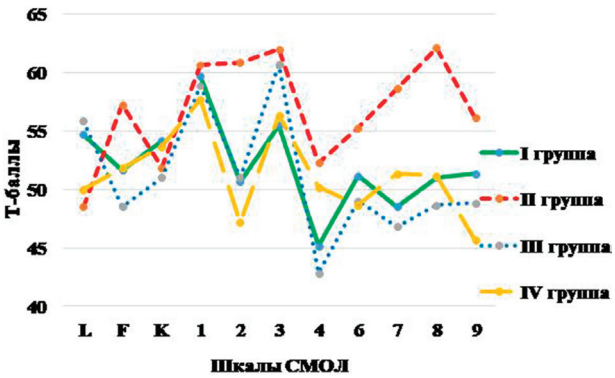


Рис. 1. Усредненные профили шкалы СМОЛ наблюдаемых лиц (в Т-баллах):
I группа — пациенты со стабильной стенокардией без ИМ в анамнезе; *II группа* — пациенты со стабильной стенокардией с ИМ в анамнезе; *III группа* — пациенты с нестабильной стенокардией без ИМ в анамнезе; *IV группа* — пациенты с нестабильной стенокардией с ИМ в анамнезе.
Обозначение шкал СМОЛ: L — лжи; *F* — достоверности; *K* — коррекции; *1* — ипохондрии; *2* — депрессии; *3* — истерии; *4* — психопатии; *6* — *паранойяльности; 7* — психастении; *8* — *шизоидности; 9* — гипомании

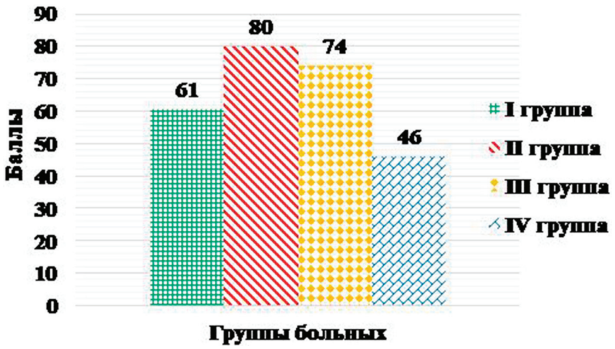


Рис. 2. Показатели уровней алекситимичности наблюдаемых лиц (в баллах)

Пациенты со стабильными формами стенокардии, а также с нестабильными формами ИБС, не имеющие указания в анамнезе на перенесенный ИМ (I, II, III группы), чаще всего выбирали круг, а наблюдаемые нами лица с нестабильной стенокардией и перенесенным ИМ в анамнезе (IV группа) предпочитали круг, треугольник и квадрат, при этом представители всех четырех групп отрицали зигзаг ($p<0,05$).

Обсуждение. Полученные данные психологического обследования наблюдаемых нами больных ИБС позволили выявить у них общие психологические черты: 1) повышенные уровни невротизации (относительное повышение значений Т-баллов по шкалам «невротической триады» (1, 2, 3) СМОЛ и алекситимичности (по ТАШ); 2) конформность, озабоченность социальной атрибутикой, консерватизм и законопослушность (относительное снижение показателей по шкале психопатии (4) СМОЛ во всех четырех группах).

Пациенты как с нестабильными формами ИБС, так и со стабильными, но без ИМ в анамнезе (III, IV группы) использовали в качестве механизмов психологической защиты для вытеснения тревоги в подсознание такие формы, как интеллектуализация, рационализация с элементами демонстративности (конфигурация шкал «невротической триады» в виде «конверсионной пятерки» на профилях шкал СМОЛ).

Кроме того, больные, перенесшие ИМ, характеризовались низкой активностью, пессимистичной

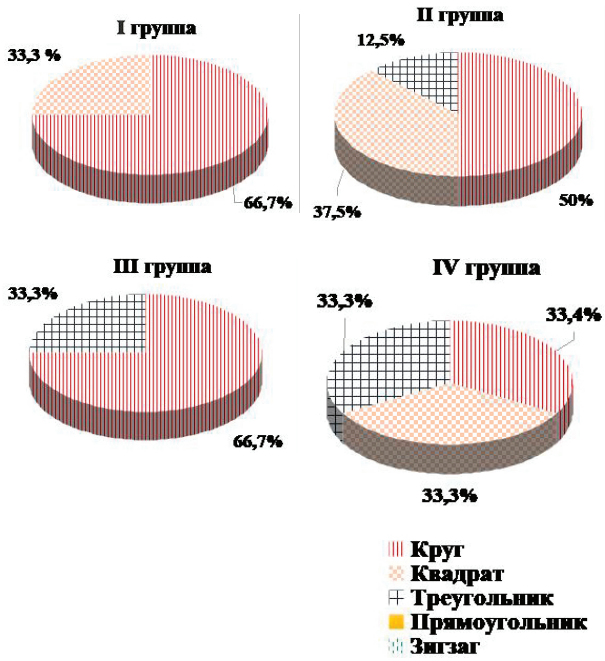


Рис. 3. Результаты психогеометрического тестирования в группах — фигура выбора (в %)

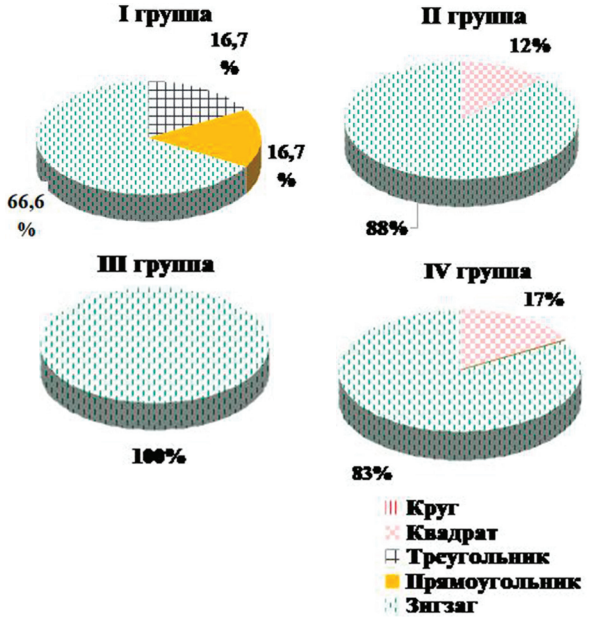


Рис. 4. Результаты психогеометрического тестирования в группах — фигура отрицания (в %)

оценкой как собственных возможностей, так и исхода текущих событий (относительное снижение значений Т-баллов по шкале гипомании (9) СМОЛ).

Обращает на себя внимание относительное повышение показателей алекситимичности личности в группах больных ИБС, особенно у тех пациентов, которые перенесли острую коронарную катастрофу.

Большинству наблюдаемых нами лиц (представителям первых трех групп) свойственны доброжелательность, коммуникабельность и стремление избегать конфликтов, консервативность (преимущественный выбор круга и отрицание зигзага в психогеометрическом тесте). Пациенты IV группы имели

полярные интрапсихические тенденции в своем личностном радикале. Они отличались целеустремленностью, готовностью идти «напролом» для достижения поставленной цели (что может приводить к возникновению споров и конфликтов), уверенностью в себе и своей правоте, лидерскими качествами, но в то же время характеризовались стремлением всех помирить, пожалеть, объединить, при этом «оставаясь в тени». Эпизоды гиперобщительности и доброжелательности, неорганизованности чередовались у них с периодами рациональности и желания избегать общения («сосуществование» среди фигур выбора треугольника, круга и квадрата в психогеометрическом тесте) ($p<0,05$).

Наряду с впервые выявленными в данном исследовании особенностями личностного реагирования больных как со стабильными, так и нестабильными формами ИБС, часть полученных нами результатов подтверждается данными отечественной и зарубежной литературы. Так, М. Ю. Кувшинова (2011) отмечает наличие пессимистических тенденций и повышенной невротизации у больных с различными формами ИБС [8]. Т. П. Чапала (2012) подчеркивает депрессивные оттенки эмоциональной сферы личности у больных с ИБС, тем более выраженные, чем тяжелее протекало заболевание [9]. Учитывая значимые для повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий (как первичных, так и вторичных) выявленные нами психологические изменения у больных ИБС, считаем оправданным введение в комплекс мер по вторичной профилактике методов психологической коррекции, эффект которых неоднократно доказан в работах отечественных и зарубежных авторов [16, 17].

Заключение. У наблюдаемых нами лиц с различными формами ИБС выявлены как общие черты, так и различия. С нашей точки зрения, часть из них можно связать с механизмами психологической защиты в ситуации стресса — болезни («конверсионная пятерка» на профилях шкал СМОЛ), часть — расценить как реакцию на тяжелое соматическое заболевание, особенно перенесенную острую коронарную катастрофу (относительное снижение значений Т-баллов по шкалам гипомании (9) СМОЛ и относительное повышение значений Т-баллов по шкалам «невротической триады» СМОЛ), часть — к личностным особенностям, которые наблюдались в преморбиде (относительное снижение показателей по шкале психопатии (4) СМОЛ).

На наш взгляд, принципиальное значение в качестве негативного фактора, влияющего на психологические особенности личности у наблюдаемых нами лиц, имеет в первую очередь перенесенный ИМ в анамнезе, поскольку именно в этих группах отмечается самый высокий уровень невротизации, депрессии и алекситимии. То же самое можно отнести и к возникновению нестабильного состояния у больных ИБС: так, в группах больных с прогрессирующей стенокардией и перенесенным ИМ обнаружилось, наряду с перечисленными качествами, наличие полярных интрапсихических тенденций.

Полученные результаты обусловливают целесообразность включения методов психологической коррекции выявленных изменений в комплекс мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных различными формами ИБС на основе персонифицированного подхода.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — А. И. Кодочигова; получение и обработка данных — Т. М. Богданова, М. С. Синькеев, Е. В. Филоненко, А. А. Долгов, Ю. А. Слюсаренко, А. А. Ильин; анализ и интерпретация результатов, написание статьи — А. И. Кодочигова, Ю. А. Слюсаренко, Е. В. Филоненко, А. А. Долгов, М. С. Синькеев, Е. С. Оленко; утверждение рукописи для публикации — В. Ф. Киричук.

References (Литература)

1. Garganeeva AA. Drug therapy for patients after myocardial infarction, as the most important component of the outpatient stage of cardiac rehabilitation. Cardiosomatics 2015; 3: 22–6. Russian (Гарганеева А. А. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации. Кардиосоматика 2015; 3: 22–6).

2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127 (1): 6–245.

3. Gafarov VV. The World Health Organization Program “Register of acute myocardial infarction” as an audit of the assessment of public health. Bulletin of NSUU 2015; (4): 200–22. Russian (Гафаров В. В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда» как аудит оценки здоровья населения. Вестник НГУЭУ 2015; (4): 200–22).

4. Ishihara M. Clinical Presentation. Management and Outcome of Japanese Patients with Acute Myocardial Infarction in the Troponin Era — Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (JMINUET). Circulation Journal 2015; 79 (6): 1255–62.

5. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: Final Data for 2013 National Vital Statistics Reports 2016; 64 (2): 1–119.

6. Kryuchkov DV, Artamonova GV. Primary and recurrent myocardial infarction: differences in long-term patient survival. Complex problems of cardiovascular disease 2015; 3: 47–52. Russian (Крючков Д. В., Артамонова Г. В. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2015; 3: 47–52).

7. Tian L, Yang Y, Zhu J, et al. Impact of Previous Stroke on Short-Term Myocardial Reinfarction in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction: An Observational Multicenter Study. Medicine 2016; 95 (6): 27–42.

8. Kuvshinova NYu. Psychocorrectional work with patients with ischemic disease heart taking into account the parameters of quality of life: PhD abstract. 2011; 29 p. Russian (Кувшинова Н. Ю. Психокоррекционная работа с больными ишемической болезнью сердца с учетом параметров качества жизни: автореф. дис. … канд. психол. наук. 2011; 29 с.).

9. Chapala TV. Psychological risk factors in the clinical dynamics of ischemic heart diseases: PhD abstract. 2012; 25 p. Russian (Чапала Т. В. Психологические факторы риска в клинической динамике ишемической болезни сердца: автореф. дис. … канд. психол. наук. 2012; 25 с.).

10. Dyuzheva EV. Modern ideas about the role of anxiety disorders in the formation, course and prognosis of cardiovascular diseases. Young scientist 2017; 2: 257–9. Russian (Дюжева Е. В. Современные представления о роли тревожных расстройств в формировании, течении и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний. Молодой ученый 2017; 2: 257–9).

11. Zaitsev VP. Variant of the psychological test Mini-Mult. Psychological journal 2007; 3: 118–23. Russian (Зайцев В. П. Вариант психологического теста Mini-Mult. Психологический журнал 2007; 3: 118–23).

12. Zaitsev VP, Ayvazyan TA. Psychological resin test: use in clinical medicine (analytical review). Therapeutic Archive 2008; 4: 89–92. Russian (Зайцев В. П., Айвазян Т. А. Психологический тест СМОЛ: применение в клинической медицине (аналитический обзор). Терапевтический архив 2008; 4: 89–92).

13. Taylor GJ, Ryan DP, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. Psychotherapy and Psychosomatics1985; 44: 191-9.

14. Dellinger S. Psychogeometric: How to use geometric psychology to influence people. New Jersey: Prentice-Hall, 1989; 199 p.

15. Garber EI, Kozacha VV. Psycho-Geometric Testing. Saratov: Nauchnaya kniga, 1999; 72 p. Russian (Гарбер Е.И., Козача В.В. Психогеометрическое тестирование. Саратов: Научная книга, 1999; 72 с.).

16. Velikanov AA. The structure and dynamics of emotional states in patients with coronary heart disease during treatment in a hospital: PhD diss. 2009; 190 p. Russian (Великанов А.А. Структура и динамика эмоциональных состояний у больных ишемической болезни сердца в период лечения в стационаре: дис. … канд. психол. наук. 2009; 190 с.).

17. Trifonova EA. Alatonic potential of personality and psychosomatic risk: the problem of coping competence. Izvestia: Herzen State University Journal of Humanities and Science 2013; 155: 71–83. Russian (Трифонова Е.А. Алатационный потенциал личности и психосоматический риск: проблема копинг-компетентности. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена 2013; 155: 71–83).

УДК 159.9.072.43 (045) Оригинальная статья

ЗДОРОВЬЕ ВРАЧЕЙ БУДУЩИХ И НАСТОЯЩИХ С ПОЗИЦИИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ПАРАДОКСЫ

А.И. Кодочигова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е.С. Оленко*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, доцент, доктор медицинских наук;* ***С.С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Ю.В. Юранова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***К.К. Пузаков*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***А.А. Жук*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***В.Г. Субботина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***И.Д. Павлищева*** *— ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №9», заведующая терапевтическим отделением, заслуженный врач РФ, врач-терапевт высшей категории, почетный гражданин Саратова.*

HEALTH OF FUTURE AND PRESENT TIME DOCTORS FROM THE STANDPOINT OF PSYCHOSOMATIC MEDICINE: PATTERNS AND PARADOXES

A.I. Kodochigova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc;* ***E.S. Olenko*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky, Associate professor, DSc;* ***S.S. Parshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate professor, DSc;* ***Yu.V. Yuranova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, student;* ***K.K. Puzakov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, student;* ***A.A. Zhuk*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, student;* ***V.G. Subbotina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, PhD;* ***I.D. Pavlishcheva*** *— Saratov City Clinical Hospital No. 9, Head of the Therapeutic Department, physician of superior expert category, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Citizen of Saratov.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Кодочигова А.И., Оленко Е.С., Паршина С.С., Юранова Ю.В., Пузаков К.К., Жук А.А., Субботина В.Г., Павлищева И.Д. **Здоровье врачей будущих и настоящих с позиции психосоматической медицины: закономерности и парадоксы. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 749–753.**

Цель: сравнительный анализ психологических особенностей личности студентов лечебного факультета медицинского вуза и врачей терапевтического профиля для определения у них возможного риска развития психосоматических заболеваний с последующими рекомендациями проведения персонифицированной психологической коррекции выявленных изменений. *Материал и методы.* Для достижения поставленной цели, опираясь на шкалу самооценки тревоги Ч. Спилбергера — Ю. Ханина, методику Э. Хайма построения стресс-преодолевающего поведения и психогеометрический тест С. Деллингер, обследовали 44 студента медицинского вуза (I группа) и 36 врачей терапевтического профиля, работающих в стационарах города (II группа). *Результаты.* Выявлено, что лица обеих групп имели высокие показатели уровней личностной тревожности и были адаптивны в эмоциональной копинг-сфере. Представители I группы отличались наличием преимущественно неадаптивных реакций в когнитивной сфере, но были конструктивны при построении собственно стресс-преодолевающего поведения, в отличие от лиц II группы. Студенты медицинского вуза характеризовались противоречивостью внутриличностных черт. *Заключение.* Целесообразно рекомендовать проведение психологической коррекции выявленных изменений: снизить высокий уровень тревожности как у студентов, так и у врачей; повысить адаптивность у студентов в когнитивной сфере, а у врачей в поведенческой; добиваться разрешения интрапсихических конфликтов у студентов для повышения эффективности профилактики психосоматической патологии.

Ключевые слова: врачи, студенты медицинского университета, тревожность, адаптивность, стресс-преодолевающее поведение.

Kodochigova AI, Olenko ES, Parshina SS, Yuranova YuV, Puzakov KK, Zhuk AA, Subbotina VG, Pavlishcheva ID. **Health of future and present time doctors from the standpoint of psychosomatic medicine: patterns and paradoxes. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 749–753.**

The purpose of the study is to conduct comparative analysis of personal psychological characteristics of medical university students and doctors of a therapeutic profile to determine possible risks of developing psychosomatic diseases with subsequent recommendations for conducting personalized psychological correction of the revealed changes. *Material and Methods.* To achieve this goal 44 medical students (group I) and 36 doctors working in hospitals of the city (group II) were examined using the self-assessment C. Spielberger — Y. Khanin' anxiety scale, E. Heim's method of stress-coping behavior, and S. Dellinger's psychogeometric test. *Results.* It was revealed that the members of both

groups had high levels of personal anxiety and were adaptive in the emotional coping sphere. Representatives of group I were distinguished by the presence of predominantly non-adaptive reactions in the cognitive sphere, however, they were constructive in designing stress-overcoming behavior proper, in contrast to representatives of group II. Medical university students were characterized by inconsistency of intrapersonal traits. *Conclusion.* Thus, it is advisable to recommend psychological correction of the revealed changes, i. e. to reduce high level of anxiety in both students and doctors; to increase adaptability among students in the cognitive sphere and among doctors in the behavioral sphere; to resolve intrapsychic conflicts in students to improve psychosomatic pathology prevention.

Key words: doctors, medical university students, anxiety, adaptability, stress coping behavior.

Введение. Трудовая деятельность врача характеризуется высокой эмоциональной насыщенностью, когнитивной сложностью, необходимостью быстрого реагирования на изменение состояния здоровья пациентов и предполагает принятие ответственных решений в ситуациях, связанных с неотложной помощью [1]. В силу особенностей данной профессии личность врача в реальных условиях подвергается постоянному психологическому давлению. С возрастом у ряда врачей появляется синдром профессионального выгорания, который может сопровождаться психосоматическими нарушениями, невротическими расстройствами и аффективной патологией [2–5]. Путь врача в медицине всегда начинается обучением в высшем учебном медицинском заведении с получением соответствующего образования, но во время учебного процесса студенты медицинских вузов также подвергаются большой стрессовой нагрузке, что, в свою очередь, может способствовать развитию психосоматической патологии в дальнейшем. По этой причине важным аспектом является определение предпосылок к развитию психосоматических заболеваний и верификация нарушения стрессоустойчивости будущих врачей уже на этапе обучения.

Вопрос о развитии психосоматической патологии у врачей весьма актуален и в настоящий момент широко освещен в литературе [1, 2, 4, 5]. Однако проблема сравнительного анализа риска развития психосоматических заболеваний среди врачей и студентов медицинских вузов остается недостаточно изученной.

Цель: сравнительный анализ психологических особенностей личности студентов лечебного факультета медицинского вуза и врачей терапевтического профиля для определения у них возможного риска развития психосоматических заболеваний с последующими рекомендациями проведения персонифицированной психологической коррекции выявленных изменений.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели обследованы 44 студента медицинского вуза, средний возраст которых составил 20,5 (18,3; 21,5) года (I группа), и 36 врачей терапевтического профиля, работающих в стационарах города, средний возраст 42,8 (36,2; 44,6) года (II группа). Критерии исключения из исследования: возраст старше 50 лет; наличие острой патологии или стадии обострения хронических заболеваний; наблюдение у психиатра и/или психотерапевта; употребление психоактивных веществ. Определение уровней реактивной и личностной тревожности добровольцев проводилось с помощью теста Ч. Спилбергера — Ю. Ханина [6, 7]. С целью выявления особенностей построения стресс-преодолевающего поведения использована методика Э. Хайма с дифференциацией по сферам: когнитивной, эмоциональной и поведенческой [8]. В качестве проективной методики применялся психогеометрический тест С. Деллингер, позволяющий практически мгновенно определить тип личности и описать поведение наблюдаемых лиц [9].

Исследование проводилось с соблюдением норм и правил Хельсинкской декларации от 2013 г. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 7.0 for Windows с последующей проверкой нулевой гипотезы на основании вычисления критерия Стьюдента. При сопоставлении среднего арифметического значения и медианы ряда исследуемых показателей выявлено расхождение >20%, поэтому для дальнейшего анализа использовались непараметрические методы математической статистики. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна — Уитни. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты. У студентов и у врачей показатели как личностной, так и реактивной тревожности оказались на высоком уровне (рис. 1). Примечательно, что разница между значениями уровней тревожности в группах была статистически не значимой.

Результаты тестирования по Э. Хайму представлены на рис. 2–4.

Как показано на рис. 2, лица из I группы выбирали в основном неадаптивные копинг-когниции, в отличие от представителей II группы, которые отдавали предпочтение адаптивным копинг-реакциям. При детализации полученных сведений выявлено, что в I группе чаще всего среди неадаптивных копинг-когниций студенты выбирали диссимуляцию (50%), в меньшей степени — игнорирование (25%), а среди адаптивных стилей доминировал проблемный анализ (82%). Врачи терапевтического профиля в когнитивной копинг-сфере среди адаптивных стилей в равной степени выбирали проблемный анализ и сохранение самообладания (по 37%), из неадаптивных реакций — растерянность (42%, $p<0,05$).

Представители обеих групп адаптивны в эмоциональной копинг-сфере, и, как показала детализация полученных сведений, все наблюдаемые лица среди адаптивных эмоциональных реакций приоритет отдавали оптимизму (в I группе 71%, во II группе 100%) (см. рис. 3). Среди неадаптивных эмоциональных копинг-стилей и в I и во II группе превалировало подавление эмоций (66 и 58% соответственно, $p<0,05$).

В группе студентов медицинского вуза при построении собственно стресс-преодолевающего поведения предпочтение отдавалось адаптивным копинг-реакциям, в то время как в группе, состоявшей из врачей терапевтического профиля, — неадаптивным (см. рис. 4). Детальный анализ позволил установить, что среди адаптивных моделей поведения в I группе преобладал альтруизм (66%), в меньшей степени — сотрудничество (27%), а из неадаптивных реакций превалировало активное избегание (60%). Как и в I группе, во II из неадаптивных видов стресс-

Ответственный автор — Кодочигова Анна Ивановна
Тел.: +7 (903) 0222198
E-mail: kodochigovaai@yandex.ru

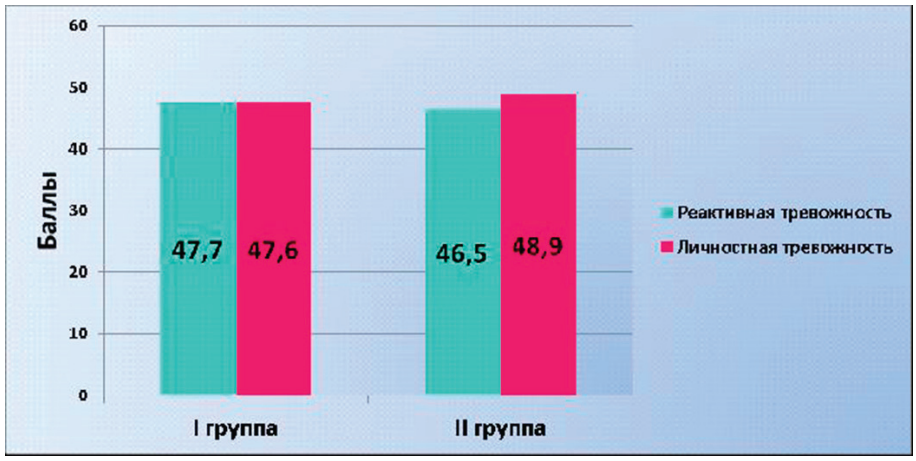


Рис. 1. Распределение значений реактивной и личностной тревожности в группах (в баллах): *I группа* — студенты медицинского университета; *II группа* — врачи терапевтического профиля

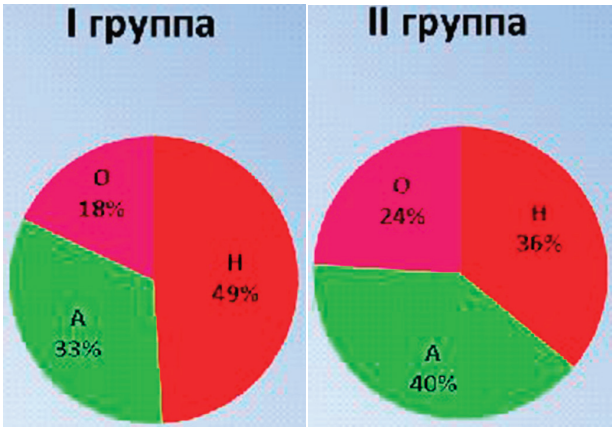


Рис. 2. Распределение когнитивных копинг-реакций в группах (%):
I группа — студенты медицинского университета; *II группа* — врачи терапевтического профиля; Н — неадаптивные копинг-реакции; А — адаптивные копинг-реакции; О — относительно адаптивные копинг-реакции

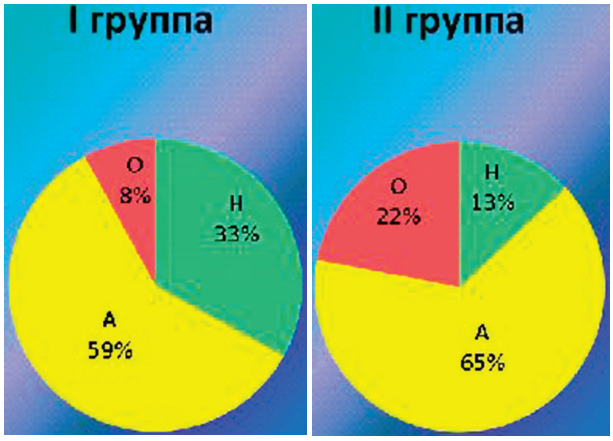


Рис. 3. Распределение эмоциональных копинг-реакций в группах (%):
I группа — студенты медицинского университета; *II группа* — врачи терапевтического профиля; Н — неадаптивные копинг-реакции; А — адаптивные копинг-реакции; О — относительно адаптивные копинг-реакции

преодолевающего поведения добровольцы выбирали активное избегание (60%), а среди адаптивных копинг-стилей — обращение (67%, $p<0,05$).

Результаты работы со стимульным материалом психогеометрического теста С. Деллингер продемонстрированы на рис. 5 и 6.

В I группе студенты отдают предпочтение треугольнику, а затем — зигзагу, отвергая все те же зигзаг и треугольник. В группе врачей среди геометрических фигур их больше всего привлекал круг, в меньшей степени квадрат, зигзаг они отвергали ($p<0,05$).

Обсуждение. Изучение закономерностей в особенностях личностного реагирования наблюдаемых нами лиц позволило выявить повышенные уровни личностной и реактивной тревожности как у студентов, так и у врачей, поскольку работа в медицине часто сопряжена с высокой ответственностью, обусловленной ситуациями, которые могут представлять угрозу не только здоровью, но и самой жизни человека. Преобладание неадаптивных когниций у лиц молодого возраста, с нашей точки зрения, закономерно, так как они не имеют достаточных профессиональных навыков и жизненного опыта, в отличие от дипломированных специалистов со стажем, которые более конструктивны в когнитивной сфере. Закономерно и то, что студентам, в силу молодого возраста, в отличие от врачей свойственны: креативность, любознательность, целеустремленность, протестные формы поведения, отсутствие страха перед воз-

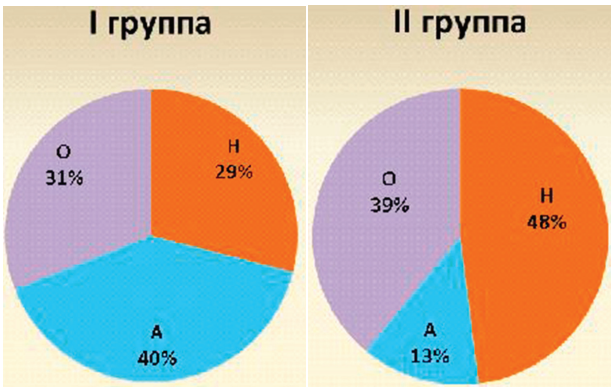


Рис. 4. Распределение поведенческих копинг-реакций в группах (%):
I группа — студенты медицинского университета; *II группа* — врачи терапевтического профиля; Н — неадаптивные копинг-реакции; А — адаптивные копинг-реакции; О — относительно адаптивные копинг-реакции

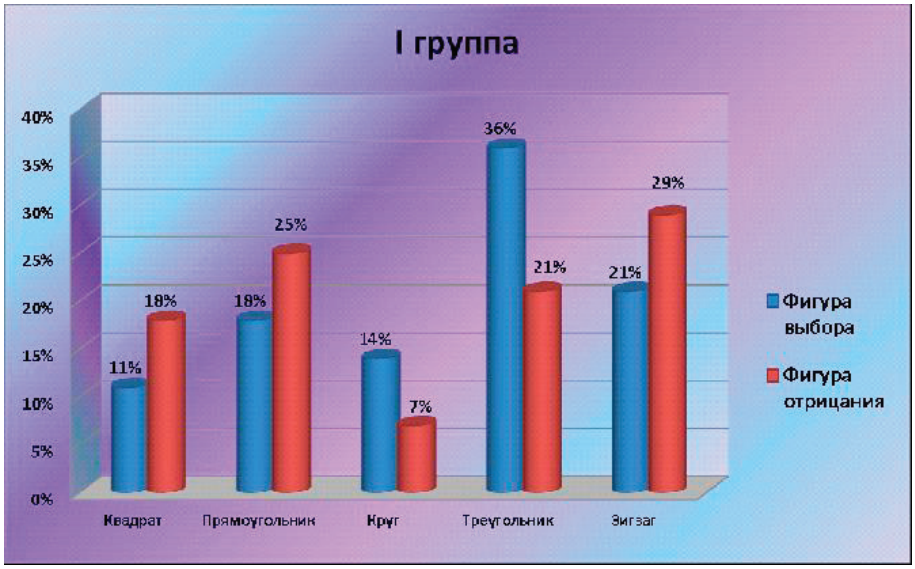


Рис. 5. Результаты работы с психогеометрическим тестом в I группе (%)

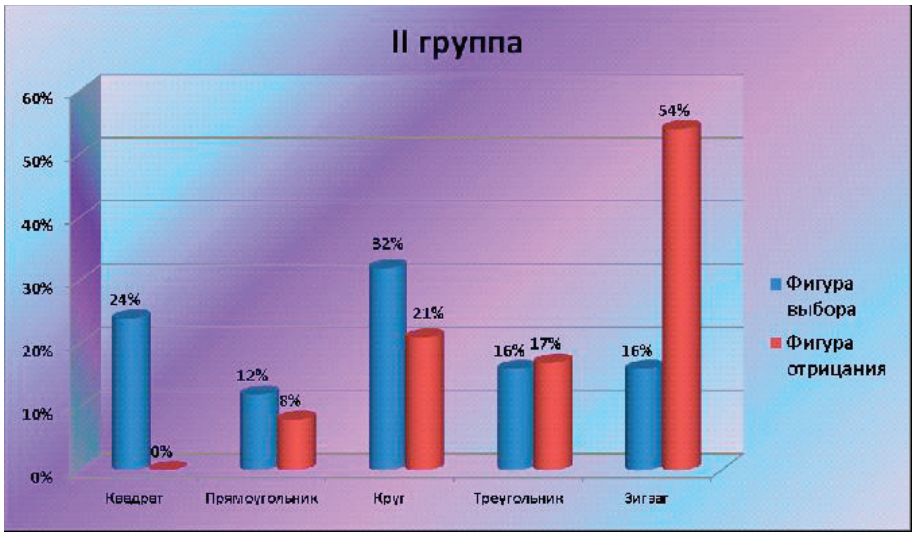


Рис. 6. Результаты работы с психогеометрическим тестом во II группе (%)

можными конфликтными ситуациями и стремления сохранять в них самообладание. Врачи же, как люди более опытные, конфликтов стараются избегать, доброжелательны, коммуникабельны, консервативны и, наряду с поиском причин возникающих проблем, озадачены тем, чтобы «сохранить свое лицо».

Главным парадоксом, по нашему мнению, является преобладание выбора неадаптивных поведенческих копинг-стратегий у врачей. Вопреки ожиданиям, ни опыт, ни стаж работы не помогают им в стрессовых ситуациях быть продуктивными в поведении. Причин, объясняющих данное явление, может быть несколько, в том числе синдром профессионального выгорания [5], поэтому представляется интересным проведение дальнейших исследований для их детализации. Выявленный повышенный уровень тревожности как у будущих врачей, так и у дипломированных специалистов с высшим медицинским образованием увеличивает риск развития у них психосоматической патологии, что согласуется с данными многих исследователей [10–11]. У лиц I группы высокий уровень тревожности может быть спровоцирован наличием противоречивых психологических тенденций в их личностном радикале (одновременно выбор и отрицание одних и тех же фигур в психогеометрическом тесте), а у лиц обеих групп может быть обусловлен подавляемыми ими эмоциями (по результатам анализа эмоциональной сферы стресс-преодолевающего поведения). Указанные факторы риска возникновения психосоматозов как у врачей, так и у студентов медицинского вуза доказывают необходимость включения в комплекс профилактики данной патологии методов психологической коррекции.

Заключение. Таким образом, целесообразно рекомендовать проведение психологической коррекции выявленных изменений для повышения эффективности профилактики психосоматической патологии у врачей будущих и настоящих, а именно: снизить высокий уровень тревожности как у студентов, так и у врачей; повысить адаптивность у студентов в когнитивной сфере, а у врачей в поведенческой; добиваться разрешения интрапсихических конфликтов у студентов.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — А.И. Кодочигова; получение и обработка данных — С.С. Паршина, В.Г. Субботина, И.Д. Павлищева, Ю.В. Юранова, К.К. Пузаков, А.А. Жук; анализ и интерпретация результатов — А.И. Кодочигова, Ю.В. Юранова, К.К. Пузаков, А.А. Жук, С.С. Паршина, Е.С. Оленко; написание статьи — А.И. Кодочигова, Ю.В. Юранова, К.К. Пузаков, А.А. Жук, Е.С. Оленко.

References (Литература)

1. Gunasingam N, Burns K, Edwards J, et al. Reducing stress and burnout in junior doctors: the impact of debriefing sessions. Postgraduate Medical Journal 2015; 91 (1074): 182–187. DOI: 10.1136/postgradmedj-2014–132847. Epub 2015 Mar 9.
2. Parola V, Coelho A, Cardoso D, et al. Prevalence of burnout in health professionals working in palliative care: a systematic review. JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports 2017; 15 (7): 1905–33. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016–003309.
3. Belov VG, Parfenov YuA, Parfenov SA, Kolesnikov SD. Pathogenetic determinants of psychosomatic disorders in arterial hypertension with burnout syndrome. Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2010; 2 (23): 129–134. Russian (Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Колесников С.Д. Патогенетические детерминанты психосоматических расстройств при артериальной гипертензии с синдромом профессионального выгорания. Вестник Российской военно-медицинской академии 2010; 2 (23): 129–34).
4. Yakovleva NV, Silina YuV, Arefiev AA, et al. Aggression and alexithymia in elderly doctors with various types of behavioral activity. Scientific notes of the University named after P.F. Lesgaft 2012; 1 (83): 167–72. Russian (Яковлева Н.В., Силина Ю.В., Арефьев А.А. и др. Агрессивность и алекситимия у врачей пожилого возраста с различными типами поведенческой активности. Ученые записки Университета имени П.Ф. Лесгафта 2012; 1 (83): 167–72).
5. Yakovleva NV, Arefiev AA, Silina YuV, Kushtan TYu. Psychological predictors of psychosomatic disorders in dentists. Scientific notes of the University named after P.F. Lesgaft 2011; 12 (82): 215–21. Russian (Яковлева Н.В., Арефьев А.А., Силина Ю.В., Куштан Т.Ю. Психологические предикторы психосоматических расстройств у врачей-стоматологов. Ученые записки Университета имени П.Ф. Лесгафта 2011; 12 (82): 215–21).
6. Khanin YuL. Cross-cultural prospects for the diagnosis of individual differences: methodological and conceptual problems. Psychology issues 1989; 4: 118–25. Russian (Ханин Ю.Л. Кросс-культурные перспективы диагностики индивидуальных различий: методологические и концептуальные проблемы. Вопросы психологии 1989; 4: 118–25).
7. Karandashev VN, Lebedeva MS, Spilberger ChD. The study of evaluative anxiety: a guide for use. St. Petersburg, 2004; 80 p. Russian (Карандашев В.Н., Лебедева М.С., Спилбергер Ч.Д. Изучение оценочной тревожности: руководство по использованию. СПб., 2004; 80 с.).
8. Heim E. Coping und Adaptivitat: Gibt es Geeignetes oder Ungeeignetes Coping? Psychoter Psychosom Med Psychol 1988; 1: 8–17.
9. Dellinger S. Psychogeometrics: How to use geometric psychology to influence people. New Jersey: Prentice Hall, 1989; 199 p.
10. Pogosova GV. Depression is a risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death: 10 years of scientific research. Cardiology 2012; 12 (52): 4–11. Russian (Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. Кардиология 2012; 12 (52): 4–11).
11. Smulevich AB, Dubnitskaya EB, Voronova EI. To the problem of recognition of psychosomatic disorders in general medical practice. Mental disorders in general medecine 2017; 3-4: 4–10. Russian (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Воронова Е.И. К проблеме распознавания психосоматических расстройства в общемедицинской практике. Психические расстройства в общей медицине 2017; 3-4: 4–10).

УДК 616.348-002-616.13 (045) Оригинальная статья

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Т.Е. Липатова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***Е.А. Михайлова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии,* ***Н.Г. Дудаева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук.*

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND ARTERIAL STIFFNESS AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

T.E. Lipatova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc;* ***E.A. Mihailova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Postgraduate of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics;* ***N.G. Dudaeva —*** *Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Липатова Т.Е., Михайлова Е.А., Дудаева Н.Г. **Факторы кардиоваскулярного риска и артериальная ригидность у пациентов с язвенным колитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 753–757.**

Цель: оценка факторов кардиоваскулярного риска и артериальной жесткости у пациентов с язвенным колитом без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. *Материал и методы.* Обследованы 76 пациентов с язвенным колитом (ЯК) в фазе ремиссии, 40 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Выполняли суточное мониторирование артериальной ригидности, исследование функционального состояния эндотелия с оценкой его вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций. *Результаты.* Для пациентов с ЯК не характерны такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как гиперхолестеринемия, ожирение или артериальная гипертония. По шкале

SCORE большинство пациентов с ЯК имеют низкий риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ЯК характеризуются увеличением толщины интима-медиа, повышением уровня С-реактивного белка и снижением показателей холестерина ЛПВП. У пациентов с ЯК выявлено повышение показателей артериальной ригидности, нарушение функций эндотелия: статистически значимое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации до 11,48%, рост эндотелина-1, повышение уровня в плазме крови сосудистых молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. *Заключение.* Пациенты с язвенным колитом нуждаются в мультидисциплинарном подходе с изучением у них артериальной ригидности и маркеров дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, язвенный колит.

***Lipatova TE, Mihailova EA, Dudaeva NG.* Cardiovascular risk factors and arterial stiffness in patients with ulcerative colitis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 753–757.**

Purpose: to assess cardiovascular risk factors and arterial stiffness in patients with ulcerative colitis (UC) without clinical manifestations of cardiovascular diseases. *Material and Methods*. 76 patients with remission of UC, 40 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers of comparable age and gender were examined. The 10-year risk of fatal cardiovascular events (SCORE) was calculated. Daily monitoring of arterial stiffness, endothelium function together with its vasodilative, vasoconstrictive and adhesive functions were evaluated in all examinees. *Results.* Traditional cardiovascular risk factors such as hypercholesterolemia, obesity or hypertension were not typical for patients with UC. Risk SCORE was low in the majority of UC patients. Patients with UC were characterized by the increase of intima-media complex thickness, C-reactive protein level, and by the decrease of HDL cholesterol. UC patients demonstrated the increase of arterial rigidity and endothelial dysfunction which reflected in statistically significant decrease of endothelium-dependent vasodilation to 11.48%, and increase of plasma levels of endothelin-1, vascular adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1. *Conclusion.* UC patients need multidisciplinary approach to study their arterial rigidity and markers of endothelial dysfunction.

Key words: endothelial dysfunction, arterial stiffens, ulcerative colitis.

Введение. Язвенный колит (ЯК) — воспалительное заболевание кишечника, часто ассоциированное с венозной патологией, как тромбоз глубоких вен или тромбоз воротной вены [1]. Принципиальными отличиями неспецифического иммунного воспаления стенки кишки при ЯК от аналогичного процесса в любом другом органе являются прогрессирующее снижение перфузии слизистой оболочки кишки с развитием ишемии и ремоделирования сосудистого русла и, как следствие, дисфункция эндотелия, а также феномен гиперкоагуляции [2]. Риск венозных тромбоэмболий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника достаточно изучен [2], тогда как вопрос о риске ишемических сосудистых событий остается открытым. В мета-анализах последних лет продемонстрировано, что пациенты с ЯК имеют более высокий риск развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контролем, данная связь более характерна для женщин [3, 4].

В настоящее время убедительно доказано, что системное хроническое воспаление сопряжено с повышением риска острых артериальных событий [5], однако непосредственная связь сердечно-сосудистых событий с ЯК не определена. Высокий уровень цитокинов, С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов при ЯК может способствовать эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6]. Нарушения функционирования эндотелия — один из важнейших этапов развития атеросклеротического процесса [7], что позволяет рассматривать ЭД в качестве одного из важнейших факторов, приводящих к развитию и прогрессированию кардиоваскулярной патологии среди пациентов с ЯК.

Кроме того, сам кишечник может оказывать влияние на атерогенез через микробиоту, продукты жизнедеятельности которой проникают из воспаленной слизистой оболочки через нарушенный барьер в циркуляторное русло, способствуя активации иммунных и эндотелиальных клеток, триггеров возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [8].

Ответственный автор — Липатова Татьяна Евгеньевна
Тел.: +7 (903) 3280128
E-mail: lipatova.t@inbox.ru

Имеющиеся исследования определения маркеров ЭД при ЯК немногочисленны и требуют дальнейшего изучения для формирования единого алгоритма ведения и обследования больных.

Цель: оценить факторы кардиоваскулярного риска и артериальной жесткости у пациентов с ЯК без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Обследованы 76 пациентов с ЯК в период ремиссии (мужчины 31 человек (40,8%); средний возраст 46,1±4,3 года). Группу сравнения составили 40 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (мужчин 17 человек (42,5%); средний возраст 46,3±5,2 года). В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц (мужчин 10 человек (40%); средний возраст 45,2±5,7 года).

Диагноз «язвенный колит» установлен в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых больных ЯК (2013) на основании клинических данных, характерной эндоскопической картины, результатов гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, выполненных во время пребывания пациентов в период обострения в стационаре. Диагноз «синдром раздраженного кишечника» установлен в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие установленного диагноза ЯК; возраст пациентов от 40 до 60 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: осложненное, непрерывное течение ЯК; применение системных глюкокортикостероидов в течение месяца до обследования; прием иммуносупрессоров и биологических препаратов; онкологические заболевания; сахарный диабет и верифицированные заболевания сердечно-сосудистой системы; острые или активные хронические заболевания инфекционного генеза; беременность; отказ пациента от участия в исследовании.

Преимущественное число больных ЯК (56 пациентов, или 73,7%) в качестве базисного препарата получали салазопрепараты, 20 пациентов (26,3%) — топические глюкокортикостероиды.

У всех обследованных проводили детальное изучение жалоб и анамнеза (длительность заболе-

Таблица 1

Факторы кардиоваскулярного риска пациентов с язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника

Показатель	Группы обследованных лиц		
	практически здоровые, n=25	пациенты с СРК, n=40	пациенты с ЯК, n=76
Возраст (годы), M±SD	45,2±5,7	46,3±5,2	46,1±4,3
Мужчины, n (%)	10 (40)	17 (42,5)	31 (40,8)
ИМТ (кг/м^2), M±SD	23,7±2,8	24,0±3,3	22,6±2,9
ОТ (см), M±SD	77,4±6,5	84,2 ±8,6	80,4±9,5
Наличие АГ, n (%)	0	10 (25)	22 (28,9)
Курение, n (%)	2 (8,0)	12 (30) *	26 (34,2) *
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	7 (28,0)	13 (32,5)	27 (35,5)
ОХ (ммоль/л), M±SD	4,8±0,5	5,0±0,9	5,3±0,8
ХС ЛПНП (ммоль/л), M±SD	2,3±0,4	2,8±0,7	3,2±0,4*
ХС ЛПВП (ммоль/л), M±SD	1,6±0,2	1,5±0,3	1,4±0,2*#
ТГ (ммоль/л), M±SD	1,3±0,2	1,5±0,4	1,4±0,2
СРБ (мг/л), M±SD	2,6±0,4	3,0±0,7	5,3±1,6*#
Индекс SCORE (%), Me [25%; 75%]	0,2 [0,05; 1,65]	0,4 [0,05; 2,05]	0,6 [0,05; 2,15] *
Высокий риск (≥5%) фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет, n (%)	2 (8,0)	4 (10,0)	9 (11,8)

Примечание: данные представлены в виде M±SD и Me (25%; 75%); * — статистически значимые различия показателей в группах пациентов с СРК и ЯК с показателями у практически здоровых лиц; # — статистически значимые различия показателей в группе пациентов с СРК с показателями у пациентов с ЯК; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — - окружность талии; АГ — артериальная гипертония; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок.

вания, предшествующая лекарственная терапия), оценивали показатели общеклинических параметров крови, уровень С-реактивного белка высокочувствительным методом, липиды крови. Рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE (Systemic CorOnary Risk Evaluation). Риск фатальных осложнений по шкале SCORE считали низким, если он был меньше 5%, высоким — при значении индекса от 5 до 10%, очень высоким при значениях более 10% [9]. Расчеты производили с применением электронных калькуляторов, предоставленных на сайте Российского общества кардиологов.

Выполняли комплексное исследование функционального состояния эндотелия с оценкой его вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций. Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии определяли с использованием пробы с реактивной гиперемией. Если увеличение ее диаметра плечевой артерии было близким к 10% и более от исходных значений, то пробу считали положительной. О вазоконстрикторной функции эндотелия судили по концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), об адгезивной — по содержанию молекул межклеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1) в плазме крови, полученной натощак. Исследование выполняли иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы Bender Medsystems (Австрия).

Всем больным проводили суточное мониторирование артериальной ригидности осциллографическим методом с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) с программным обеспечением Vasotens. Определяли следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, время распространения отраженной волны (RWTT), индекс аугментации (ИА), индекс ригидности сосудов (ASI), амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI), максимальную скорость нарастания артериального давления (dP/dt) max.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistic 17. При нормальном распределении изучаемые количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), при ненормальном распределении — в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)]. Нормальный характер распределения числовых данных подтверждали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для независимых групп достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента. В случае неравномерности распределения данных, а также в малочисленных выборках при сравнении средних значений использовали непараметрический U-критерий Манн — Уитни, для сравнения зависимых переменных — критерий Уилкоксона. Для выявления существующих различий по качественным признакам применяли точный критерий Фишера, критерий χ^2.

Результаты. В исследовании проведен анализ встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска у больных ЯК (табл. 1).

В целом сравниваемые группы пациентов с СРК и язвенным колитом были сравнимы по встречаемости основных факторов кардиоваскулярного риска. Пациенты с ЯК и СРК не различались по частоте встречаемости гиперхолестеринемии, ожирения или артериальной гипертонии. У пациентов с ЯК

Таблица 2

Особенности суточной артериальной ригидности у пациентов с язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника (M±SD или Me [25%; 75%]

Параметры	Группы обследованных лиц		
	контроль, n=25	СРК, n=40	ЯК, n=76
RWTT, мс	142,0±10,7	126,2±8,0	118,1±10,2*
СРПВ, м/с	8,1±1,3	10,4±1,4	12,9±1,8*
ИА, %	-31,8±21,6	-11,9±17,9	-5,5±15,3
(dP/dt) max, мм рт. ст./с	378,7 [332,0; 487,0]	416,0 [392,0; 509,4]	487,9 [420,7; 573,8] *
ASI, мм рт. ст	108,5 [97,5; 119,0]	124,0 [117,0; 135,0]	139,0 [126,5; 167,0] *
AASI, мм рт. ст	0,3±0,2	0,3±0,2	0,3±0,2

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05); RWTT — время распространения отраженной волны; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны в аорте; ИА — индекс аугментации; (dP/dt) max — максимальная скорость нарастания артериального давления; ASI — индекс ригидности сосудов; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий.

Таблица 3

Показатели эндотелиальной функции у пациентов с язвенным колитом и синдромом раздраженного кишечника (M±SD)

Показатель	Группы обследованных лиц		
	практически здоровые, n=25	пациенты с СРК, n=40	пациенты с ЯК, n=76
ЭТ-1, нг/мл	1,5±1,4	2,4±2,6	4,5±3,5*
sICAM-1, нг/мл	235,8±110,0	274,7±114,4	363,3±110,4*
sVCAM-1, нг/мл	765,6±106,2	812,1±175,4	986,7±111,1*
ЭЗВД, %	15,4±6,5	13,3±5,6	11,5±4,9*

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия со значениями у практически здоровых лиц (p<0,05); ЭТ-1 — эндотелин-1; sICAM-1 — межклеточная молекула адгезии-1; sVCAM-1 — сосудистая молекула адгезии-1; ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

отмечено повышение уровня С-реактивного белка и снижение показателей холестерина ЛПВП. По шкале SCORE большинство пациентов с ЯК имели низкий риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Оценивали толщину интима-медиа общей сонной артерии: у пациентов с ЯК она составила 0,86 [0,75; 1,00], что достоверно (p<0,05) больше, чем у пациентов с СРК (0,78 [0,75; 0,84]) и практически здоровых лиц (0,70 [0,65; 0,75]).

При исследовании среднесуточных значений мониторирования жесткости артерий отмечено их повышение у пациентов с ЯК по сравнению с показателями у пациентов с СРК и практически здоровых лиц (табл. 2).

У пациентов с ЯК выявлено значимое снижение суточного RWTT; повышение суточных показателей СРПВ в аорте; ИА; ASI; откуда следует вывод о повышении артериальной ригидности у больных ЯК в течение суток, что свидетельствует о дополнительных субклинических признаках поражения сосудистой стенки и увеличении суммарного сосудистого риска.

СРПВ в аорте у пациентов с ЯК коррелировала с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом (r=0,53), САД (r=0,58), интенсивностью курения (r=0,60) и ДАД (r=0,56), с частотой обострений за последние 3 года (r=0,58), длительностью течения ЯК (r=0,56).

У пациентов с СРК уровни ЭТ-1, молекул адгезии находились в пределах контрольных значений (табл. 3).

При ЯК регистрировали нарушение функций эндотелия: статистически значимое снижение ЭЗВД до 11,48% (p<0,05), рост показателя вазоконстрикции ЭТ-1. Для пациентов с ЯК характерно статически значимое повышение уровня в плазме крови сосудистых молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1.

Обсуждение. Таким образом, использования шкал кардиоваскулярного риска и учета традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ЯК недостаточно, так как при этом недооценивается реальный риск фатальных сосудистых событий в данной группе больных. Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что в основе воспалительных и атеросклеротических изменений сосудистого русла лежит ремоделирование сосудов [5], а повышенная жесткость артерий у пациентов с ЯК свидетельствует о раннем риске развития атеросклеротического процесса [7, 9]. Этот факт подтверждается тем, что у больных с ЯК даже вне зависимости от наличия артериальной гипертонии наблюдали достоверное патологическое изменение параметров суточной артериальной ригидности в сравнении с контрольной группой.

Следовательно, для выявления пациентов с ЯК, подверженных высокому кардиоваскулярному риску, рекомендуется изучение у них артериальной ригидности и оценка функций эндотелия.

Заключение:

1. Для пациентов с ЯК характерно повышение артериальной ригидности с существенным повышением суточной СРПВ в аорте; суточного ИА; ASI; AASI.

2. Суточная артериальная ригидность у пациентов с ЯК взаимосвязана как с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, САД и ДАД, интенсивность курения), так и с частотой обострения ЯК за последние три года и длительностью течения ЯК.

3. Пациенты с язвенным колитом нуждаются в мультидисциплинарном подходе с изучением у них артериальной ригидности и маркеров дисфункции эндотелия.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, написание статьи — Т.Е. Липатова, Е.А. Михайлова; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов — Т.Е. Липатова, Е.А. Михайлова, Н.Г. Дудаева; утверждение рукописи для публикации — Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. Khalif IL, Loranskaya ID. Inflammatory bowel diseases (nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease): clinic, diagnosis and treatment. Moscow: Miklos, 2004; 88 p. Russian (Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004; 88 с.).
2. Belousova EA. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: Triada, 2002; 128 p. Russian (Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002; 128 с.).
3. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. Gut 2013; 62: 689–94.
4. Singh S, Singh H, Loftus EV, et al. Risk of Cerebrovascular Accidents and Ischemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 382–93.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352 (16): 1685–95.
6. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. Am J Gastroenterol 2011; 106: 741–7.
7. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Russian cardiological journal 2018; 23 (4): 7–13. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (4): 7–13).
8. Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2017; 19 (10): 39.
9. Akchurin RS, Alekseeva YuA, Alekyan BG, et al. Cardiology: National leadership/academician Shlyakhto EV, ed.; Russian cardiological society; Association of medical societies for quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 796 p. Russian (Акчурин Р.С., Алексеева Ю.А., Алекян Б.Г. и др. Кардиология: национальное руководство/под ред. академика РАН Е.В. Шляхто; Российское кардиологическое общество; Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 796 с.).

УДК 616.8–009.17:616.12–008.331.1] –053.9 (045) Лекция

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (ЛЕКЦИЯ)

Т.Е. Липатова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Л.А. Тюльтяева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***Т.П. Денисова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.Ю. Шульпина*** *— ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», заведующая стационаром № 2, кандидат медицинских наук.*

FRAILTY AND ARTERIAL HYPERTENSION (LECTURE)

T.E. Lipatova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Professor, DSc;* ***L.A. Tyultyaeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc;* ***T.P. Denisova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Professor, DSc;* ***N.Yu. Shulpina*** *— State Institution of Healthcare "Saratov Regional Clinical Hospital for Veterans of Wars», Hospital Manager, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Липатова Т.Е., Тюльтяева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. **Старческая астения и артериальная гипертензия (лекция). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 757–763.**

В лекции проанализированы данные литературы по проблеме сочетания старческой астении и артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста. Освещены современные взгляды на возможности и проблемы диагностики и лечения пациентов с сочетанием старческой астении и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: старческая астения, артериальная гипертензия.

Lipatova, TE, Tyultyaeva LA, Denisova TP, Shulpina NYu. **Frailty and arterial hypertension (lecture). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 757–763.**

The lecture analyses reference data on the problem of combination of senile asthenia and hypertension in elderly and senile patients. It discusses modern views on the possibilities and problems of diagnosis and treatment of patients with a combination of senile asthenia and hypertension.

Key words: frailty, arterial hypertension

Актуальность проблемы. Общее старение населения нашей планеты прогрессирует быстрыми темпами: в ближайшие годы во всем мире прогнозируется особенно быстрый рост доли людей, чей возраст превышает 80 лет, что является стимулом для активного развития гериатрии [1–3]. Концепция врачебной помощи людям старше 60 лет в последнее время трансформировалась. От традиционных диагностики и лечения заболеваний с учетом возрастных особенностей пациента гериатрия перешла прежде всего к улучшению качества жизни старого человека, независимо от наличия у него хронических заболеваний, полиморбидности, каких-либо ограничений жизнедеятельности [4–6]. Появилось понятие «гериатрические синдромы» — интегрирующий термин, характеризующий состояние пожилого/старого человека с учетом влияния на него заболеваний и наличия у него тех или иных социальных ограничений. В отличие от традиционного клинического синдрома гериатрический синдром не следует расценивать как проявление патологии одного органа или какой-то системы организма. Гериатрические синдромы отражают комплекс изменений в нескольких системах. Ведущим гериатрическим синдромом является синдром старческой астении (СА), т. е. немощность, дряхлость, свидетельствующая о потребности в уходе [7–9].

Часто старческая астения наблюдается у человека, страдающего артериальной гипертензией (АГ). У людей в возрасте старше 75 лет АГ встречается почти в 80% случаев [1, 3, 5]. Сама по себе АГ может ускорить время появления старческой астении, а также является бесспорным независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности [10, 11].

Цель лекции: рассмотрение особенностей клинических проявлений, диагностики и лечения АГ в сочетании с СА.

Старческая астения. *Старческая астения* (СА) (англ. frailty) является финальным проявлением возрастных изменений в сочетании с морбидными изменениями и приводит к неуклонному снижению параметров, характеризующих функционирование организма. Распространенность старческой астении составляет 12,9%. Развитие СА повышает риск развития неблагоприятных исходов, в том числе смерти, в 1,8–2,3 раза, падений и переломов в 1,2–2,8 раза, физических ограничений в 1,5–2,6 раза [5, 7, 8].

К факторам риска развития СА относят старческий возраст, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования), а также низкий уровень физической активности, депрессию, недостаточное и некачественное питание, полипрагмазию [8].

В настоящее время выделено около 65 гериатрических синдромов, которые могут привести к развитию старческой астении. Наиболее часто в гериатрической практике встречаются следующие гериатрические синдромы: саркопения, нарушения слуха и зрения, падения, нарушения памяти, запор, недержание мочи и/или кала, нарушение аппетита, сна, хронические болевые синдромы, пролежни, гипотермия, депрессия, а также синдром насилия над стариками.

Ответственный автор — Тюльтяева Лариса Анатольевна
Тел.: +7 (905) 3691086
E-mail: larisa72@list.ru

Существуют две модели, описывающие возникновение СА: фенотипическая и модель накопления дефицитов. Фенотипическая модель включает пять критериев: значительное снижение физической активности, снижение скорости передвижения, потерю веса из-за саркопении, выраженную слабость и повышенную утомляемость, снижение силы кисти. Модель накопления дефицитов включает в себя оценку от 40 до 70 дефицитов и расчет индекса СА [5, 8, 9].

Алгоритм диагностики старческой астении [12, 13].

Вопросы:

1. Наблюдаете ли Вы снижение веса тела на 5 кг и более за последние 6 месяцев? (Да/Нет)
2. Снижение зрения и/или слуха приводят Вас к каким-либо ограничениям в повседневной жизни? (Да/Нет)
3. Отмечались ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? (Да/Нет)
4. Имеется ли у Вас в течение последних недель ощущение подавленности, тревоги или грусти? (Да/Нет)
5. Испытываете ли Вы сложности с запоминанием, способностью планировать, пониманием, ориентацией? (Да/Нет)
6. Имеется ли у Вас недержание мочи? (Да/Нет)
7. Возникают ли у Вас затруднения при перемещении на улице или по дому (ходьба до 100 м/подъем на один лестничный пролет)? (Да/Нет)

Результаты:

≥3 положительных ответов: «хрупкие пациенты». Обязательны: комплексная гериатрическая оценка, консультация врача-гериатра, составление индивидуального плана ведения пациента;

1–2 положительных ответа: «прехрупкие пациенты». Целесообразна консультация врача-гериатра;

0 положительных ответов: «крепкие пациенты».

Сочетание старческой астении и артериальной гипертензии. Время появления СА может ускорить имеющаяся у пациента *артериальная гипертензия* (АГ) [10], которая встречается у большинства людей старше 75 лет. АГ является состоянием, характеризующимся устойчивым повышением уровней артериального давления (АД): систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и выше. 70% всех случаев гипертонии пожилых составляет изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ): САД≥140 мм рт. ст., ДАД<90 мм рт. ст. С увеличением возраста организма человека наблюдается повышение САД по меньшей мере до 80 лет. По мере старения организма увеличивается ригидность сосудистой стенки, в том числе аорты, соответственно увеличивается скорость пульсовых волн, движение прямой и обратной волны навстречу друг другу, что приводит к повышению САД в аорте [2; 5]. В то же время ДАД имеет тенденцию к повышению только до 50–60 лет, а затем остается на прежнем уровне или же несколько снижается. Чем старше возраст пациента, тем чаще у него встречается ИСАГ. Особенно велика вероятность ИСАГ в группе «хрупких» пациентов, т. е. пациентов, имеющих признаки старческой астении. Если в возрасте до 40 лет распространенность ИСАГ составляет 0,1%, то в 70–80-летнем возрасте ее распространенность достигает 23,6% [1, 2, 5, 10]. Различают два типа ИСАГ: I тип (первичная систолическая гипертония) и II тип (трансформация систолодиастолической АГ в ИСАГ) [14].

Высокое пульсовое АД при ИСАГ за счет высокого САД приводит к повышению нагрузки на левый желудочек и повышению потребности миокарда в кислороде. Снижение ДАД при высоком САД способствует снижению коронарной перфузии и также влияет на кровоснабжение миокарда. Имеются данные о том, что уровень ДАД ниже 70 мм рт. ст. взаимосвязан с повышенным риском смерти [5, 10].

Важные механизмы формирования АГ в старших возрастных группах [14]:

а) снижение растяжимости аорты — основной механизм развития ИСАГ;

б) формирование нефросклероза — возникновение объемзависимых подъемов АД;

в) повышение чувствительности к поваренной соли сосудистой стенки — увеличение вазоконстрикции;

г) повышение порога вкусовых восприятий поваренной соли — увеличение употребления поваренной соли.

Клинические особенности АГ в сочетании со СА у пациентов старших возрастных групп [14]: (часто) ИСАГ; высокое пульсовое давление; значительная вариабельность артериального давления; (часто) ортостатическая гипотония; (часто) постпрандиальная гипотензия; (часто) феномен Ослера (повышенная ригидность стенки плечевой артерии); (часто) «гипертония белого халата»; (часто) метаболические нарушения (сахарный диабет, дислипидемия, подагра); течение на фоне полиморбидности; частое применение НПВС; утренний подъем артериального давления.

Многие пациенты старших возрастных групп отмечают высокую вариабельность АД в течение дня: часто утренний подъем цифр АД и вечерний их спад.

У многих пациентов пожилого и старческого возраста после приема пищи отмечается снижение АД более чем на 20 мм рт. ст., т. е. постпрандиальная гипотензия.

При перемене положения тела с горизонтального на вертикальное у людей старше 60 лет нередко отмечается снижение АД более чем на 20 мм рт. ст., что называют ортостатической гипотензией [15]. Она является доказанным независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф и смерти у людей старше 60 лет. В некоторых исследованиях показано, что ортостатическая гипотензия чаще встречается при применении β-адреноблокаторов, гидрохлортиазина, ингибиторов АПФ, α-адреноблокаторов. Риск появления ортостатической гипотонии повышается в случае падения объема циркулирующей крови или при развитии острых заболеваний. Развитию ортостатической и постпрандиальной гипотонии способствует снижение чувствительности барорефлекса, которое отмечается в пожилом возрасте. Более выраженный утренний подъем АД и недостаточное ночное снижение АД у пожилых людей также могут быть связаны со снижением чувствительности барорефлекса.

Псевдогипертония при старении возникает из-за «несдавливаемости» периферических сосудов вследствие их кальцификации (феномен Ослера). Это приводит к получению более высоких показателей АД при аускультативном измерении, чем при внутриартериальной регистрации. Для обнаружения феномена Ослера следует нагнетать воздух в манжету тонометра выше САД и одновременно пальпировать плечевую или лучевую артерию. Проба считается положительной при сохранении на одной из артерий пульсации [5].

Исследование National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) показало, что СА ассоциирована с АД и смертностью в большей мере, чем хронологический возраст. Аналогичная тенденция получена и для риска возникновения инсульта [5, 11].

В возрасте 70–80 лет без СА высокое АД имеет связь с замедлением ходьбы и зависимостью. Но у людей старше 80 лет со СА, наоборот, низкое АД имеет связь с уменьшением силы кисти при динамометрии и снижением функционирования, а также способствует ускорению формирования когнитивных нарушений и деменции. Характер взаимосвязи между АД и нарушениями когнитивных функций меняется в возрасте примерно 75 лет [5].

Согласно современным представлениям, повышенное АД в возрасте до 60 лет, бесспорно, способствует развитию когнитивных и физических нарушений в более старшем возрасте, но эта ассоциация с возрастом меняется на противоположную. У пациентов со СА ассоциация между АД и риском смерти может быть обратной. Высокое АД, вероятно, является хорошим признаком у пациентов 80 лет и старше. При низком уровне АД у человека 75 лет и старше регуляторные механизмы сохранения перфузии жизненно важных органов при наличии ригидности стенки артерий могут не работать. У очень пожилых людей в течение трех лет перед смертью АД начинает постепенно снижаться [2, 5, 11]. Следовательно, повышенное АД у людей старших возрастов, возможно, является компенсаторным механизмом сохранения перфузии органов, способствует снижению заболеваемости и функциональных нарушений.

Диагностика АГ. Диагностика АГ у пожилого пациента имеет особенности. Следует помнить, что начало АГ в молодом возрасте повышает вероятность ее вторичного генеза. В то же время впервые появившаяся АГ в возрасте старше 60 лет возможна при почечном паренхиматозном происхождении гипертонии и при ишемической болезни почек [14]. АГ в сочетании с дневной сонливостью или жалобы на появление храпа могут свидетельствовать о синдроме обструктивного апноэ во сне. Высокий уровень АД и внезапное начало болезни встречаются при тромбозе или сужении почечных артерий иной природы. Неэффективность проводимого ранее гипотензивного лечения требует исключения вазоренального механизма АГ. Кризовое течение АГ у пожилых возможно как при гипертонической болезни, так и при феохромоцитоме, случаи выявления которой впервые в пожилом возрасте иногда встречаются [14]. Гипертонические кризы у пациентов старше 60 лет обычно клинически менее яркие, чем у молодых пациентов.

При обследовании пожилого и/или старого пациента с АГ во время выполнения комплексной гериатрической оценки *рекомендовано* [5, 9]:

1) проводить аускультацию сонных артерий и сердца и обращать внимание на наличие систолического шума над сонными артериями (признак стеноза сонных артерий) и над аортальным клапаном (признак стеноза аортального клапана);

2) во время первой комплексной гериатрической оценки измерять АД на обеих руках, для дальнейших измерений использовать руку с более высоким уровнем САД;

3) измерять АД не менее трех раз в положении лежа и рассчитывать среднее значение двух последних измерений;

4) проводить ортостатическую пробу для выявления ортостатической гипотонии (после не менее

чем 7-минутного отдыха в горизонтальном положении измерить АД 3 раза с интервалом в 1 минуту) и ЧСС, попросить пациента перейти в вертикальное (при невозможности — сидячее) положении и измерить АД и ЧСС через 1, 2 и 3 минуты, отметить наличие симптомов;

5) измерять ЧСС, обращать внимание на наличие брадикардии и нарушений ритма сердца;

6) оценивать пульсацию артерий нижних конечностей (признак атеросклероза артерий нижних конечностей).

Лечение АГ. Лечение АГ у людей пожилого и старческого возраста без СА предотвращает сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность), потенциально ведущие к зависимости и развитию СА [5]. Однако эффективность антигипертензивного лечения пациентов со СА в отношении функционального статуса изучена в меньшей степени.

Немедикаментозные методы коррекции артериального давления [14] следующие: снижение избыточной массы тела (возможно уменьшение АД на 5–20 мм рт. ст. на 10 кг веса тела); низкокалорийная диета (с достаточным содержанием белка) приводит к снижению АД на 8–14 мм рт. ст.); ограничение поваренной соли может снизить АД на 5–16 мм рт. ст.; дозированная физическая нагрузка позволяет уменьшить АД на 4–9 мм рт. ст.; ограничение употребления алкоголя уменьшает АД на 2–4 мм рт. ст.

Медикаментозная терапия АГ. В Рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013 г. значение САД ≥160 мм рт. ст. оценено как уровень АД для пациентов 80 лет и старше, при котором следует начинать антигипертензивную терапию. В США (Объединенный национальный комитет США (ОНК) — 8, Американское общество по АГ (АОАГ)) предложен более низкий уровень САД (150 мм рт. ст и выше) для начала лечения пациентов старших возрастов с АГ. Однако у людей в возрасте 80 лет и старше такой подход к лечению АГ не изучался, поэтому рекомендации по назначению антигипертензивной терапии при САД меньше 160 мм рт. ст. пациентам в возрасте 80 лет и старше не имеют должной доказательной базы [5; 10; 11].

Европейские эксперты устанавливают цифры АД для начала антигипертензивной терапии у пожилых пациентов как ≥140/90 мм рт. ст., для очень пожилых ≥160/90 мм рт. ст.; целевые значения для пожилых и очень пожилых людей составляют ≥130–139/70–79 мм рт. ст. [10]. Показано, что среди пациентов в возрасте 80 лет и старше низкие значения АД чаще связаны с повышением смертности [5]. Российские эксперты не выделяют в отдельную группу население старше 80 лет, поэтому целевое САД у всех больных АГ пожилого и старческого возраста составляет менее 140 мм рт. ст., но при этом подчеркивается, что важно избегать резкого снижения АД. Рекомендации по началу антигипертензивной терапии и целевым уровням АД у людей старших возрастов представлены в табл. 1 [5].

При лечении АГ у пациентов старшего возраста желательна монотерапия [10, 11, 15]. У очень пожилых пациентов назначение всего двух антигипертензивных препаратов в низких дозах может способствовать развитию гипотонии, так как все механизмы поддержания нормального кровотока у людей с увеличением возраста нарушаются. Назначение двух и более лекарственных препаратов может значительно увеличить вероятность появления нежелательных лекарственных взаимодействий и развития негативных эффектов у людей старших возрастных групп вследствие сочетания сердечно-сосудистых проблем с заболеваниями других органов и систем. Важно и то, что увеличение количества назначаемых препаратов не способствует приверженности к лечению, особенно у пациентов 80 лет и старше, у которых вследствие когнитивных нарушений и деменции нередко встречаются ошибки

Таблица 1

Рекомендации по началу антигипертензивной терапии и целевым уровням АД у людей пожилого и очень пожилого возраста [5]

Категория пациентов	Начало антигипертензивной терапии и целевые значения	Примечания
60–79 лет без СА	Начинать антигипертензивную терапию в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых событий. Антигипертензивная терапия показана всем пациентам с САД ≥160 мм рт. ст. Целевой уровень САД 140–150 мм рт. ст. Начало антигипертензивной терапии может быть рассмотрено при САД ≥140 мм рт. ст. с достижением целевого уровня <140 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения	При развитии СА у пациентов в возрасте 60–79 лет применяются рекомендации для пациентов 80 лет и старше со СА
≥80 лет без СА	Начинать антигипертензивную терапию при САД ≥160 мм рт. ст. либо продолжать ранее хорошо переносимую антигипертензивную терапию. Целевое САД 140–150 мм рт. ст. При достижении уровня САД <130 мм рт. ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены. Начинать антигипертензивную терапию с низкой дозы и монотерапии. Комбинированную антигипертензивную терапию начинать только при неэффективной полнодозовой монотерапии. Тщательно мониторировать состояние в отношении появления признаков СА	Обязательно проведение ортостатической пробы до и на фоне проведения антигипертензивной терапии. При выявлении ортостатической гипотонии следует оценивать способствующие ей факторы (сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание). Начало антигипертензивной терапии или смена лекарственных препаратов и их доз увеличивает риск падений. Не рекомендовано снижение веса и ограничение соли
≥80 лет со СА	Индивидуальный подход на основе результатов комплексной гериатрической оценки с определением целевых значений АГ и тактики антигипертензивной терапии. Систолическое АД >180 мм рт. ст. есть во всех случаях показание к началу антигипертензивной терапии. Начинать антигипертензивную терапию с низких доз и монотерапии	

в соблюдении режима приема и доз назначенных лекарственных препаратов. [1]. При отсутствии эффекта монотерапии следует рассматривать лечение комбинацией двух лекарственных препаратов, но только если польза от назначения второго препарата больше, чем вероятный риск. У пациентов 80 лет и старше следует избегать лечения более чем тремя лекарственными средствами. Но если до возраста 80 лет пациент принимал более трех лекарственных препаратов и по-прежнему хорошо их переносит или если АД продолжает быть неконтролируемым, возможно использование трех и более препаратов для лечения АГ [5, 10, 11]. Следует особенно внимательно наблюдать за такими пациентами, поскольку вероятность ятрогенных эффектов резко возрастает с увеличением количества назначенных лекарственных препаратов, особенно у пациентов со СА.

В гериатрической практике рекомендуются к применению те же антигипертензивные препараты, что и в терапевтической практике [1, 5]. Все эксперты едины во мнении, что антигипертензивную терапию людям старших возрастных групп можно начинать с назначения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, однако возможность применения β-адреноблокаторов в качестве стартовой терапии прописана исключительно в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК. Тиазидовые диуретики и антагонисты кальция являются препаратами выбора при изолированной систолической АГ [5, 10, 11].

Тактика применения ингибиторов АПФ при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]: назначать при отсутствии эффекта от немедикаментозных методов коррекции АГ и назначения диуретиков; первую дозу оценивать по «эффекту первой дозы» в первые 3 часа; начинать с минимальных доз; при недостаточном антигипертензивном эффекте проводить титрование дозы до терапевтически эффективной (каждые 2 недели); обязателен мониторинг калия и креатинина сыворотки крови.

Тактика применения блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]. Эти препараты можно назначать «впереди ингибиторов АПФ» в следующих случаях: при неосложненной АГ, АГ у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии диабетической нефропатии. Они могут применяться «при непереносимости ингибиторов АПФ» в следующих случаях: при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете 2-го типа без поражения почек, сахарном диабете 1-го типа независимо от наличия поражения почек.

Тактика применения диуретиков при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]: препараты выбора на начальном этапе антигипертензивной терапии; использование препаратов в минимальных дозах; обязательно уменьшение потребления поваренной соли до 2,5 г/сут.; при отсутствии эффекта использовать комбинацию с ингибиторами АПФ; повышение дозы диуретика не приводит к значительному увеличению эффективности, но увеличивает риск побочных эффектов; возможен синдром ускользания эффекта (активация РААС); необходим контроль уровня электролитов, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы.

Тактика применения β-адреноблокаторов при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]. При исходно нестабильном состоянии больного нельзя начинать терапию β-адреноблокаторами. Наиболее опасным периодом лечения β-адреноблокаторами является стартовый период: от 2 до 6 недель. Лечение β-адреноблокаторами следует начинать с назначения минимальных доз, составляющих ⅛ терапевтической. Дозу β-адреноблокаторов должна постепенно титроваться до максимально возможной. Конечной дозой должна быть либо максимальная терапевтическая доза, либо доза, меньшая той, при которой невозможно преодолеть стойкий побочный эффект. Терапию β-адреноблокаторами следует проводить, как правило, пожизненно. β-адреноблокаторы не могут считаться идеальными антигипертензивными препаратами у лиц старшей возрастной группы из-за снижения с возрастом эффективности их применения (табл. 2).

Таблица 2

Причины снижения эффективности β-адреноблокаторов при АГ у пожилых [14]

Патофизиологические механизмы	Специфические возрастные изменения	Эффект β-блокады
Системная гемодинамика	↓ сердечного выброса ↓ ЧСС ↑ системного сосудистого сопротивления	Дальнейшее ↓ сердечного выброса, ↓ ЧСС ↑ системного сосудистого сопротивления
Тип повышения АД	Преобладание ИСАГ	Невыраженный эффект на САД
Сердце	ГЛЖ	Невыраженный эффект в отношении уменьшения ГЛЖ
Почки	↓ почечного кровотока ↓ клубочковой фильтрации ↑ микроальбуминурии	Дальнейшее ↓ почечного кровотока и клубочковой фильтрации ↑ микроальбуминурии
Периферические сосуды	↑ жесткости артерий, гипертрофия сосудистой стенки	Нет эффекта
Метаболические эффекты	Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемии	↑ риска развития сахарного диабета ↑ триглицеридов в 4–6 раз ↓ холестерина ЛПВП
β-адренергические ответы	Снижены	↓ эффективности
Переносимость физических нагрузок	Снижена	Дальнейшее снижение
Сопутствующие заболевания	ХОБЛ, болезни периферических сосудов, сахарный диабет, депрессии	Негативные эффекты на все перечисленные заболевания

Применение β-адреноблокаторов в лечении АГ возможно у людей старшего возраста, если необходима «вторичная профилактика» сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). Место β-адреноблокаторов в качестве препаратов для «первичной профилактики» у людей старше 60 лет менее ясно [11].

Для пациентов с сахарным диабетом, которым показано применение β-адреноблокаторов, в качестве препаратов выбора могут использоваться карведилол и небиволол, поскольку они обладают менее выраженными метаболическими побочными эффектами в сравнении с другими представителями β-адреноблокаторов.

Тактика применения блокаторов медленных кальциевых каналов при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]:

1. Преимущества антагонистов кальция (АК): в отношении липидного, углеводного обмена и метаболизма мочевой кислоты метаболически нейтральны; отсутствие бронхокостриктивного эффекта; несомненный антиангинальный эффект; уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление; способствуют обратному развитию гипертрофии левого желудочка; производные фенилалкиламина обладают нефропротективным эффектом.

2. Показания для назначения АК при лечении артериальной гипертонии:

а) дигидропиридиновые АК: ИСАГ; АГ пожилых лиц; сочетание АГ и атеросклероза нижних конечностей;

б) недигидропиридиновые АК: сочетание АГ и стенокардии; наджелудочковая тахикардия.

3. Побочные эффекты дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов:

а) верапамил: запор, тошнота, рвота, брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, гиперплазия десен, гинекомастия;

б) нифедипин: покраснение лица, тахикардия, отеки лодыжек.

4. В качестве базисной терапии блокаторы медленных кальциевых каналов II и III поколения особенно показаны в следующих случаях:

а) ИСАГ у пожилых при неэффектиности или противопоказаниях диуретиков;

б) после перенесенного инфаркта миокарда при противопоказаниях к β-адреноблокаторам (пролонгированные формы верапамила и дилтиазема);

в) при сопутствующей стенокардии при противопоказаниях к β-адреноблокаторам;

г) при диабетической нефропатии, когда иАПФ противопоказаны или вызывают побочные реакции.

Тактика применения антигипертензивных препаратов «второй линии» при АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [14]. К препаратам «второй линии» относятся: агонисты центральных α^2-адренорецепторов и i1-имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторы, агонисты α-рецепторов центрального действия (клонидин, метилдопа), прямые ингибиторы ренина (алискирен).

Антигипертензивный эффект достаточен по выраженности у препаратов «второй линии». Некоторым из них свойственны дополнительные благоприятные эффекты (метаболическая нейтральность или даже позитивные эффекты в отношении липидного и гликемического профиля). Однако, поскольку данные представительных рандомизированных исследований о благоприятном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз этих препаратов отсутствуют, они обычно занимают вспомогательную позицию в терапии АГ (могут применяться в качестве дополнения к основным классам антигипертензивных препаратов) [1, 5, 10, 11].

Альфа1-адреноблокаторы обычно используют лишь у людей с АГ, имеющих аденому предстательной железы.

Применение клофелина возможно при купировании гипертонического криза.

Моксонидин может использоваться в комбинированном антигипертензивном лечении у пациентов с АГ и сахарным диабетом, метаболическим синдромом, при сниженной функции почек.

Алискирен применяется обычно только в терапии неосложненной АГ. Его не назначают одновременно с ингибиторами АПФ и сартанами.

В настоящее время в лечении резистентной АГ начинают использоваться *инвазивные лечебные процедуры* [14]: катетерная почечная денервация; имплантация устройств, активирующих каротидные адренорецепторы; создание артериовенозной фистулы; хирургическая нейроваскулярная декомпрессия. Применение этих методов в гериатрической практике недостаточно изучено.

Основные положения лекции.

1. Эффективность лечения, тактика терапии АГ, долгосрочные результаты лечения у пациентов с сочетанием СА и АГ мало изучены.

2. Антигипертензивная терапия небезопасна для пациентов со СА, а снижение риска сердечно-сосудистых катастроф при использовании антигипертензивной терапии у людей со СА не доказано.

3. В случае достижения САД <130 мм или ДАД <60–70 мм рт. ст. либо развития ортостатической гипотонии у пациентов 80 лет и старше со СА антигипертензивная терапия должна быть пересмотрена или ослаблена вплоть до отмены препаратов.

4. У пациентов со СА рекомендовано начинать антигипертензивную терапию с одного препарата в низкой дозе, переходить к комбинированной терапии только при неэффективности монотерапии. Не рекомендуется применение более трех антигипертензивных препаратов.

5. Для лечения АГ у данной категории пациентов предпочтительно использование дигидропиридиновых антагонистов кальция, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в низких дозах, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. β-адреноблокаторы следует назначать только при наличии установленных показаний (например, сердечная недостаточность).

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — Т.Е. Липатова, Л.А. Тюльтяева, Т.П. Денисова, Н.Ю. Шульпина; утверждение рукописи для публикации — Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: a professional medical approach: National leadership. Moscow: Eksmo, 2014; 320 p. Russian (Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход: национальное руководство. М.: Эксмо, 2014; 320 с.).

2. Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS. Hypertension in the very elderly: the importance of biological age hypertension in the very elderly: the importance of biological age. Cardiovascular Therapy and Prevention 2017; 16 (3): 87–96 Russian (Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Артериальная гипертония у очень пожилых: значение биологического возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (3): 87–96).

3. Benetos A, Bulpitt C J, Petrovic M, et al. An Expert opinion from the European society of hypertension — European union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. Hypertension 2016; 65 (5): 820–5.

4. Order of the Ministry of health of the Russian Federation from January 29, 2016 No. 38n "On approval of the Procedure of rendering medical aid in the field of "geriatrics". URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71251832/#ixzz4NEXZfU43 (accessed 23.08.2019). Russian (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. №38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "гериатрия"». URL: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71251832/#ixzz4NEXZfU43 (дата обращения: 23.08.2019)).

5. Tkacheva ON, Frolova EV, Yakhno NN. Geriatrics: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 608 p. Russian (Ткачева О.Н., Фролова Е.В., Яхно Н.Н. Гериатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 608 с.).

6. Denisova TP, Lipatova TE, Malinova LI, et al. Clinical diagnosis in terms of insurance medicine. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (2): 327–30. Russian (Денисова Т.П., Липатова Т.Е., Малинова Л.И. и др. Клинический диагноз в условиях страховой медицины. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (2): 327–30).

7. Gorelik SG, Ilnitsky AN, Zhuravlev YaV, et al. Main clinical syndromes in geriatric practice. Scientific statements. Series: Medicine. Pharmacy 2011; 22 (117): 100–4. Russian (Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Журавлева Я.В. и др. Основные клинические синдромы в гериатрической практике. Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация 2011; 22 (117): 100–4).

8. Ilnitsky AN, Proshchayev KI. Senile asthenia (Frailty) as the concept of modern gerontology. Gerontology 2013; 1 (1): 408–12. Russian (Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Старческая астения (Frailty) как концепция современной геронтологии. Геронтология 2013; 1 (1): 408–12).

9. Melekhin AI. Algorithm of complex geriatric assessment of health in the elderly and senile age. Clinical and medical psychology: research, training, practice 2016; 3 (13) [Electronic resource]. URL: http://medpsy.ru/climp (date accessed: 16.10.2016. Russian (Мелёхин А.И. Алгоритм комплексной гериатрической оценки состояния здоровья в пожилом и старческом возрасте. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика 2016; 3 (13) [Электронный ресурс]. URL: http://medpsy.ru/climp (дата обращения: 16.10.2016)).

10. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Chernyaeva MS. Arterial hypertension in elderly and senile patients in the light of the new European recommendations of 2018. Rational pharmacotherapy in cardiology 2018; 14 (5): 774–84. Russian (Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14 (5): 774–84).

11. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2017; 16 (1): 8–21 Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (1): 8–21).

12. Ostapenko VS, Runikhina NK, Tkacheva ON, et al. Syndrome screening tools of the elderly frailty in outpatient practice. Advances in gerontology 2016; 2 (29): 306–12 Russian (Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. и др. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии 2016; 2 (29): 306–12).

13. Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, et al. Guidelines for the management of patients with senile asthenia for primary care physicians. Moscow, 2016; 14 p. Russian (Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. М., 2016; 14 с.).

14. Denisova TP, Malinova LI. Clinical gerontology: selected lectures. Moscow: MIA, 2008; 256 p. Russian (Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: избранные лекции. М.: Мед. информ. агентство, 2008; 256 с.).

15. Sharashkina NV, Runikhina NK, Tkacheva ON. The effects of orthostatic hypotension on functional status parameters in elderly and very elderly people. Doctor. Ru 2019; 157 (2): 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-27-30. Russian (Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста. Доктор. Ру 2019; 157 (2): 27–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-27-30).

УДК 616–005.2: 616.13–004.6 (045) Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ОБЩЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И РЕГИОНАРНОГО СОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.Ф. Лукьянов *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Т.И. Капланова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Н.А. Брояка*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***О.М. М. Гомпассунон*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии;* ***О.В. Варежникова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии;* ***М.В. Потапова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук.*

FEATURES OF TOTAL PERIPHERAL AND REGIONAL VASCULAR RESISTANCE IN ARTERIAL HYPERTENSION

V.F. Lukyanov *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***T.I. Kaplanova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, PhD;* ***N.A. Broyaka*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***O.M. M. Gompassunon*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Graduate student of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics;* ***O.V. Varezhnikova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Graduate student of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics;* ***M.V. Potapova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

***Лукьянов В.Ф., Капланова Т.И., Брояка Н.А., Гомпассунон О.М. М., Варежникова О.В., Потапова М.В.* Особенности общего периферического и регионарного сосудистого сопротивления при гипертонической болезни. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 763–769.**

Цель: сравнительный анализ общего периферического сопротивления и сосудистого сопротивления плечевой артерии у больных артериальной гипертонией (АГ). *Материал и методы.* Обследовано 128 больных с АГ, у которых определялись: общее периферическое сопротивление по общепринятой методике и параметры кровотока в плечевой артерии по известным расчетным показателям. *Результаты.* По показателям, характеризующим состояние периферического кровотока, включая кинетическую энергию выброса крови (Wкин), объемный кровоток (Vпл) и радиус плечевой артерии (Rпл), сосудистое сопротивление: общее (ОПС) и периферическое на плечевой артерии (РПС), больные распределяются на три группы, соответствующие трем известным клинико-патогенетическим вариантам гипертонической болезни. *Заключение*. Определение состояния периферического кровотока по предложенным критериям позволяет верифицировать патогенетические механизмы гипертензии, что открывает возможность для персонификации лечения при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, состояние гемодинамики, патогенетические варианты.

***Lukyanov VF, Kaplanova TI, Broyaka NA, Gompassunon O.M. M., Varezhnikova OV, Potapova MV.* Features of total peripheral resistance and regional vascular resistance in arterial hypertension. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 763–769.**

The purpose of the study is to conduct comparative analysis of brachial artery's total peripheral resistance and vascular resistance in patients with arterial hypertension. *Material and Methods.* We applied standard measurement techniques for total peripheral resistance and blood flow parameters of the brachial artery in 128 patients suffering from the arterial hypertension. *Results.* The peripheral blood flow condition depends on the following indicators: kinetic energy of blood release (Wkin), brachial artery volumetric bloodstream (Vbr) and radius (Rbr), total peripheral resistance (TPR) and peripheral resistance (PRbr) of the brachial artery. Based on these indicators the patients were split into three groups according to pathogenetic variants of the hypertonic disease. *Conclusion.* The proposed criteria of the bloodstream status allows to verify arterial hypertension pathogenetic mechanisms. It implies personalized approaches to treatment of patients with arterial hypertension.

Kew words: arterial hypertension, hemodynamic status, pathogenetic variants.

Введение. Увеличение эффективности и персонификацию следует признать ключевыми задачами лечения артериальной гипертонии (АГ). В основе современных подходов увеличения эффективности лечения лежит принцип раннего назначения комбинированной терапии, желательно в одной таблетке [1]. Персонификация лечения базируется на выделении ведущих механизмов АГ. Этот подход может быть реализован через оценку показателей гемодинамики, характеризующих клинико-патогенетический механизм АГ. Одним из основных показателей такой характеристики традиционно считается общее периферическое сопротивление (ОПС). Математический аппарат для определения ОПС разработан в середине прошлого века Хагеном и Пуазейлем при изучении течения воды через латунные трубки и имеет следующее выражение:

$$Q = \frac{\pi r^4 (P_1 - P_2)}{8\eta l}.$$

Движение крови в сосудистом русле значительно сложнее по сравнению с течением воды в латунных трубках. Однако еще более простая модель предложена Отто Франком (1885) при моделировании движения крови в сердечно-сосудистой системе. Он ввел ряд допущений, с упрощением формулы по аналогии с законом Ома, о соотношении между электрическим током, напряжением и сопротивлением. Уравнение при этом приняло следующий вид:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} \text{ или } R = \frac{P_1 - P_2}{Q},$$

где R (ОПС) — сопротивление; Q — расход жидкости в единицу времени (объем сердечного выброса); P1–P2 — разность давления (для упрощения разность давления заменена давлением на плечевой артерии).

Ответственный автор — Лукьянов Владимир Федорович
Тел.: +7 (906) 3078098
E-mail: vflukyanov@mail.ru

Использование таких упрощенных подходов к оценке гемодинамики не отвечает современным представлениям о сосудистой резистентности и соответственно не дает возможности оценить патогенетические механизмы формирования АГ. Состояние кровотока в сосудах является доминирующим фактором патогенеза гипертензии и соответственно дает возможность реализовать персонифицированный подход к лечению [2, 3]. С появлением новых неинвазивных методов обследования представляется целесообразным оценить регионарное периферическое сосудистое сопротивление (РПС) с использованием гидродинамических законов на основе уравнения Бернулли и сопоставить его с ОПС, рассчитанным традиционным способом.

Цель: сравнительный анализ общего периферического сопротивления и сосудистого сопротивления плечевой артерии у больных артериальной гипертонией.

Материал и методы. Обследовано 128 больных гипертонической болезнью, не получавших медикаментозное лечение, среди которых было 66 мужчин и 62 женщины (средний возраст обследованных больных составлял 45,4±10,9 года, средняя длительность заболевания 14,5±10,1 года). У 12 больных диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 109 пациентов ГБ II стадии и у 7 пациентов ГБ III стадии. В контрольную группу включены 20 практически здоровых лиц в среднем возрасте 40,3±9,4 года, среди которых было 13 мужчин и 7 женщин.

Показатели гемодинамики регистрировались методом ультразвукового допплер-сканирования на аппарате Apogee CX (Англия) в утренние часы, после 20-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Выполнялось исследование сердца и аорты (датчик 3,5 Мгц), допплерография плечевой артерии (датчик 7,5 Мгц) по стандартным методикам в постоянно-волновом и импульсном режимах. Определялись размеры полостей сердца во время систолы и диастолы, максимальный и минимальный диаметр сосудов при пульсаторных колебаниях и скоростные показатели движения крови на аорте

(V1) и на плечевой артерии (V2), с последующим расчетом гемодинамических показателей. Рассчитывались ударный (УО1) и минутный (МО1) объемы левого желудочка, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС), ударный (УО2) и минутный (МО2) объемы плечевой артерии по общепринятым формулам [4]. Оценивалась кинетическая энергия движения крови (Wкин) [5]: кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на уровне аорты (W1кин), кинетическая энергия движения крови в плечевой артерии (W2кин), а также потеря энергии отрезке «аорта — плечевая артерия» (DW) как соотношение W1кин/W2кин. Пристеночное сосудистое сопротивление определялось по скорости сдвига на аорте (γ1) и плечевой артерии (g^2) по формуле [6]:

$$\gamma = 4\ Vcp/R,$$

где γ — скорость сдвига, c^{-1}; Vcp — средняя скорость движения крови, м/сек; R — радиус сосуда, м.

Состояние регионарного кровотока оценивалось с использованием уравнения Бернулли [7]:

$$Z\rho g + P + \frac{gV^2}{2} = \text{const}.$$

Так как кровообращение происходит в замкнутой системе, изучаемые параметры соотносятся между собой следующим образом:

$$Z1 + \frac{P1}{\rho g} + \frac{V1^2}{2g} = Z2 + \frac{P2}{\rho g} + \frac{V2^2}{2g} = \text{const}.$$

Из уравнения можно рассчитать разность давления между аортой и плечевой артерией:

$$\Delta P1 = \frac{\rho V1^2}{2} - \frac{\rho V2^2}{2} = 0,5\rho(V1^2 - V2^2)\,(\text{кг/с}^2/\text{м}).$$

По соотношению разности давления и объемного кровотока на плечевой артерии определялось регионарное периферическое сосудистое сопротивление (РПС) на плечевой артерии по формуле:

$$\text{РПС} = DP/Q2,$$

где РПС — регионарное сосудистое сопротивление на плечевой артерии (Мн×с/$м^5$); DP — разность давления на отрезке «аорта — плечевая артерия» (Па); Q2 — ударный объем на плечевой артерии ($м^3$).

Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных методов биостатистики с использованием программ Statistica для Windows. Распределение было близким к нормальному, в связи с этим вычисляли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку (m). Значимость межгрупповых отличий средних величин оценивали с помощью критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия, различия считались достоверными при $p<0,05$. Графическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Excel.

Результаты. Все обследованные больные разделены на три группы в соответствии с состоянием кровотока на плечевой артерии: 1-я группа — 98 больных (76,5%) с малым регионарным периферическим сосудистым сопротивлением (РПС) и большим диаметром плечевой артерии, что соответствуют известному клинико-патогенетическому варианту объемной гипертензии (группа «объемной гипертензии», ОГ); 2-я группа — 13 больных (10,2%) с нормальным РПС и малым диаметром плечевой артерии, что соответствует известному клинико-патогенетическому варианту вазоконстрикторной гипертензии (группа «вазоконстрикторной гипертензии», ВГ); 3-я группа — 17 больных (13,3%) с высоким РПС и малым диаметром плечевой артерии, при высокой скорости кровотока и кинетической энергии выброса крови, что соответствует известному клинико-патогенетическому варианту стресс-индуцированной или гиперкинетической гипертензии (группа «гиперкинетической гипертензии», ГГ).

Самой многочисленной была 1-я группа: больные с малым РПС и большим объемным кровотоком плечевой артерии («объемная гипертензия», ОГ). По уровню АД больные были распределены следующим образом: группа «А» — I степень АД (АД диастолическое от 90 до 99 мм рт. ст., АД систолическое от 140 до 159 мм рт. ст.); группа «Б» — II степень АД (АД диастолическое 100–109 мм рт. ст., АД систолическое 160–179 мм рт. ст.); группа «В» — III степень АД с выраженной гипертензией (АД диастолическое 110–119 мм рт. ст., АД систолическое 180–209 мм рт. ст.); группа «Г» — III степень АД с резко выраженной артериальной гипертензией (АД диастолическое более 120 мм рт. ст., АД систолическое более 210 мм рт. ст.) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных с малым РПС и большим объемным кровотоком плечевой артерии (M±SD)

Показатель	Контроль, n=20	Группа «А», n=31	Группа «Б», n=29	Группа «В», n=26	Группа «Г», n=12
САД, мм рт. ст.	119,8±5,4	146,9±13,0**	165,3±13,8**	185±8,7**	210±9,4**
ДАД, мм рт. ст.	69,5±7,4	90,9±1,9**	102,9±4,4**	113,3±4,9**	118,8±9,2**
Ср. АД, мм рт. ст	86,3±6,1	109,7±3,7**	121,4±4,0**	132,5±5,1**	147,5±5,4**
R аорты, мм	11,0±0,8	13,3±1,2**	13,1±1,0**	13,3±1,1**	13,1±0,7**
УО1, мл	78,8±8,6	87,0±17,7	82,8±25,6	83,1±19,4	80,8±21,6
МО1, л/мин	5,3±0,7	5,7±1,2	5,4±1,8	5,6±1,4	5,1±1,6
W1кин, мДж	25,4±7,1	16,2±6,3**	15,0±8,0**	15,0±6,8**	14,2±8,0**
РПС, Мн×с/$м^5$	751±204	183±113**	167±135**	126±105**	110±91**
ОПС, Мн×с/$м^5$	132±22	162±34**	196±73**	201±49**	248±60**
V1, м/сек	0,77±0,08	0,58±0,11**	0,56±0,1**	0,56±0,09**	0,54±0,1**

Окончание табл. 1

Показатель	Контроль, n=20	Группа «А», n=31	Группа «Б», n=29	Группа «В», n=26	Группа «Г», n=12
γ1, c^{-1}	284±44	176±46**	172±37**	174±37**	168±31**
R плеч арт., мм	1,50±0,01	1,88±0,22**	2,03±0,3**	2,04±0,33**	2,1±0,4**
УО2, мл	0,33±0,05	0,78±0,34**	0,82±0,34**	0,95±0,39**	1,14±0,51**
ΔP, Па	273±60	128,5±65**	112±71**	111±63**	100±66**
V2, м/сек	0,29±0,04	0,31±0,08	0,31±0,12	0,33±0,09*	0,34±0,06*
ΔW, мДж	7,4±1,7	4,1±2,0**	4,8±3,9*	3,6±2,8**	3,1±2,0**

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; Ср. АД — среднее АД; R аорты — радиус аорты; УО1 — ударный объем левого желудочка; МО1 — минутный объем левого желудочка; W1кин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на аорте; РПС — регионарное сосудистое сопротивление на плечевой артерии; ОПС — общее периферическое сопротивление; V1 — скорость движения крови в аорте; g1 — скорость сдвига в аорте; R плеч арт — радиус плечевой артерии; УО2 — ударный объем в плечевой артерии; DP1 — разность давления между аортой и плечевой артерией; V2 — скорость движения крови в плечевой артерии; DW — потеря энергии отрезке «аорта — плечевая артерия»; достоверность различий между показателями исследуемой и контрольной групп: * — p<0,05, ** — p<0,001; группа «А» — I степень АГ; группа «Б» — II степень АГ; группа «В» — III степень АГ, выраженная; группа «Г» — III степень АГ, резко выраженная.

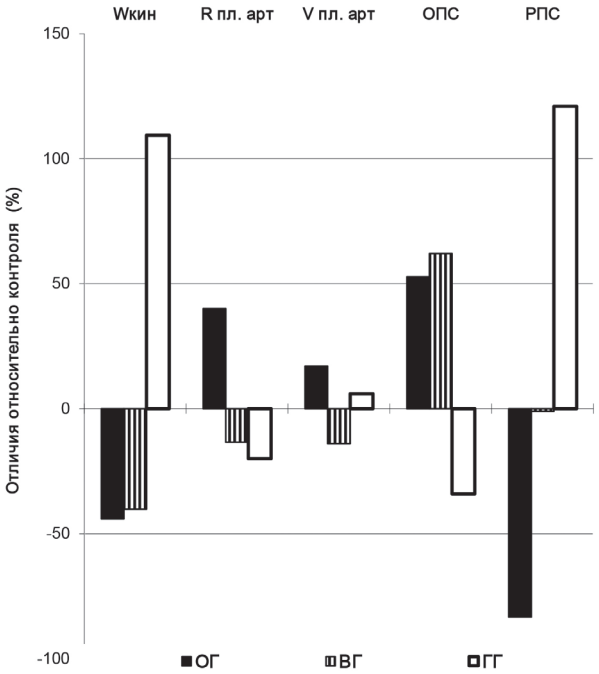
При сравнении с контрольной группой у всех больных установлено значимое отличие по всем показателям, кроме сердечного ударного и минутного объемов. Внутри подгрупп больных статистически значимо отличались только значения АД. По мере повышения АД происходило снижение кинетической энергии выброса крови из левого желудочка, увеличивался диаметр плечевой артерии и объемный кровоток и соответственно уменьшалось РПС при одновременном росте ОПС. Таким образом, у больных выделенной группы («объемная гипертензия») рост АД сопровождался однотипным недостоверным изменением состояния гемодинамики в плечевой артерии.

Дальнейший анализ проводился в группах, отличавшихся по состоянию объемного кровотока на плечевой артерии и РПС. Учитывая сходство гемодинамических показателей у больных 1-й группы (ОГ) и их независимость от уровня АД, для сравнительного анализа были отобраны больные с выраженной гипертензией (группа «В», см. табл. 1), которые по полу, возрасту, стажу заболевания и по цифрам АД были сопоставимы с больными 2-й группы («вазоконстрикторная гипертензия», ВГ) (табл. 2).

Гемодинамически 1-я группа больных (ОГ) характеризовалась малой кинетической энергией выброса крови из левого желудочка, большим диаметром плечевой артерии при средней скорости кровотока, сопоставимой со здоровыми лицами, что обеспечивало резкое увеличение ударного объема в плечевой артерии (P<0,001). Большой объемный кровоток сопровождался низким РПС и малой скоростью сдвига, в то время как ОПС более чем в 2 раза превышало значения контрольной группы (рисунок).

Таким образом, для данной группы больных можно выделить следующие характерные особенности: на фоне низкой кинетической энергии выброса крови из сердца плечевая артерия дилятирована, через нее осуществляется транспорт большого объема крови при низком РПС, а при расчете ОПС этот показатель значительно увеличен. Рост АД не сопровождается достоверным изменением показателей гемодинамики (прирост уровня АД прямо пропорционален стажу заболевания, от 9,8±2,5 года при мягкой гипертензии до 20,5±6,7 года при резко выраженной гипертензии). Данная группа больных была самой многочисленной (76,5%), течение заболевания отличалось стабильностью, по гемодинамическим и клиническим проявлениям, в соответствии с существующей терминологией, характеризующей патогенетические варианты гипертензии, может быть отнесена к «объемной гипертензии» (ОГ).

Гемодинамическая картина в 3-й группе («гиперкинетическая гипертензия») существенно отличалась от состояния гемодинамики 1-й группе (ОГ). Кинетическая энергия выброса крови из сердца в 2 раза превышала значения контрольной группы и более чем в 4 раза показатели 1-й группы (ОГ). В плечевой артерии, при высокой скорости кровотока и малом просвете сосуда, объемный кровоток (0,19±0,05 мл) был достоверно меньше контроля, а по сравнению с 1-й группой (ОГ) установлено более чем 5-кратное его снижение. Уменьшение объемного кровотока сопровождалось резким ростом РПС и достоверным увеличением пристеночного сосудистого сопротивления или скорости сдвига (γ2=1133±394 c^{-1}). При максимально высоком



Отличия показателей гемодинамики в обследованных группах относительно контроля (в процентах): ВГ — вазоконстрикторная гипертензия; ГГ — гиперкинетическая гипертензия; ОГ — объемная гипертензия; W кин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка; R пл. арт — радиус плечевой артерии; V пл. арт — объемный кровоток в плечевой артерии; ОПС — общее периферическое сосудистое сопротивление; РПС — регионарное периферическое сосудистое сопротивление

Таблица 2

Показатели гемодинамики в обследованных группах (M±SD)

Показатель	Контроль, n=20	1-я группа (ОГ), n=26	2-я группа (ВГ), n=13	3-я группа (ГГ), n=17
САД, мм рт. ст.	119,8±5,4	185±8,7** ^ -нд	195±22** # p<0,05	158,3±6,8* & p<0,05
ДАД, мм рт. ст.	69,5±7,4	113,3±4,9** ^ p <0,05	125±11** # p<0,001	75,8±7,5 & p<0,001
СрАД, мм рт. ст.	86,3±6,1	132,5±5,1** ^ — нд	141±11** # p < 0,001	100,4±5,9** & p<0,001
Ra, мм	11,0±0,8	13,3±1,1** ^ — нд	12,8±1,1 # — нд	12,2±0,6 & — нд
УО1, мл	78,8±8,6	83,1±19,4 ^ — нд	76,5±13,0 # p<0,001	114±16,4** & p<0,001
W1кин, мДж	25,4±7,1	15,0±6,8** ^ — нд	15,2±7,0 ** # p<0,001	53,1±1,7** & p<0,001
V1, м/сек	0,77±0,08	0,56±0,09** ^ — нд	0,59±0,12* # p<0,001	0,91±0,13** & p<0,001
γ1, c^{-1}	284 ± 44	174±37** ^ — нд	189±55** # p < 0,001	300±40 & p<0,001
Rпла, мм	1,5±0,01	2,04±0,33** ^ p<0,001	1,3±0,3 # — нд	1,2±0,2 & p<0,001
V2, м/сек	0,29±0,04	0,33±0,09* ^ p<0,001	0,25±0,08 # p <0,05	0,31±0,07 & -нд
УО2, мл	0,33±0,05	0,95±0,39** ^ p<0,001	0,20±0,05** # — нд	0,19±0,05** & p<0,001
ΔP, Па	273±60	111±63** ^ — нд	156±76** # p<0,001	398±108** & p<0,001
γ2, c^{-1}	772±113	686±288 ^ — нд	862±403 # p <0,05	1133±394** & p<0,001
РПС, Мн×с/$м^5$	751±204	126±105** ^ p<0,05	744±564 # p<0,05	1660±560** & p<0,001
ОПС, Мн×с/$м^5$	132±22	201±49** ^ — нд	214±39** # p<0,001	87,3±12,3* & p< 0,001

Примечание: САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; Ср. АД — среднее АД; R аорты — радиус аорты; УО1 — ударный объем левого желудочка; W1кин — кинетическая энергия выброса крови из левого желудочка на аорте; V1 — скорость движения крови в аорте; g1 — скорость сдвига в аорте; R плеч арт — радиус плечевой артерии; V2 — скорость движения крови в плечевой артерии; УО2 — ударный объем в плечевой артерии; DP — разность давления между аортой и плечевой артерией; g^2 — скорость сдвига в плечевой артерии; РПС — регионарное сосудистое сопротивление на плечевой артерии; ОПС — общее периферическое сопротивление; *– различия между показателями исследуемой и контрольной групп p<0,05; ** — различия между показателями исследуемой и контрольной групп p<0,001); ^ — различия между 1-й и 2-й группами (нд — недостоверно); # — различия между 2-й и 3-й группами, & — различия между 1-й и 3-й группами.

уровне РПС в этой группе зафиксированы самые низкие значения ОПС. Таким образом, для больных данной группу характерны следующие признаки: на фоне высокой кинетической энергии выброса крови из сердца просвет плечевой артерии уменьшен и резко ограничен объемный кровоток, что сопровождается увеличением РПС, а при расчете ОПС этот показатель оказался снижен. Группу составили больные в начальных стадиях заболевания (средний возраст 24,2±5,7 года, длительность заболевания 4,5±2,7 года). По гемодинамическим и клиническим проявлениям данная группа больных может быть отнесена к «гиперкинетической гипертензии» (ГГ).

Во 2-й группе («вазоконстрикторная гипертензия») установлено снижение кинетической энергии сердечного выброса, как и у больных 1-й группы (ОГ). Для состояния периферического кровотока характерен малый радиус плечевой артерии и низкий ударный объем, как и в 3-й группе (ГГ). При этом скорость кровотока, скорость сдвига и РПС были близки значениям контрольной группы. ОПС зафиксировано на высоких цифрах, сравнимых с показателями 1-й группы (ОГ). Таким образом, больных, отнесенных в данную группу, характеризовали следующие признаки: при малой кинетической энергии выброса крови из сердца просвет плечевой артерии и скорость движения крови уменьшены, что сопровождается ограничением объемного кровотока без увеличения РПС при резком увеличении ОПС. Эту группу составили больные (средний возраст 48,7±9,4 года, стаж 13,8±6,1 года) с высоким уровнем АД, течение заболевания у которых характеризовалось частыми кризами. По гемодинамическим и клиническим проявлениям данная группа может быть отнесена к «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ).

Обращает на себя внимание разнонаправленность ОПС и РПС в сравниваемых группах. Очевидно, это обусловлено разными подходами к определению сосудистого сопротивления. Расчет РПС проводился с использованием оценки гидродинамики по уравнению Бернулли, в соответствии с чем сопротивление оценивалось с учетом разности давления на протяжении «аорта — плечевая артерия», скорости кровотока и радиуса сосуда. ОПС является расчетной величиной, получаемой при упрощении уравнения Хагена–Пуазейля по аналогии с законом Ома, при котором сопротивление (ОПС) считается зависящим прямо пропорционально от давления (P) и обратно пропорционально от сердечного выброса (Q) (ОПС=P/Q).

Обсуждение. Из полученных данных видно, что при близких значениях сердечного выброса ОПС увеличивается прямо пропорционально повышению АД, а при росте сердечного выброса происходит резкое снижение ОПС. Соответственно снижение сердечного выброса (Q) при высоком АД приводит к росту ОПС, и это является типичной ситуацией для гипертонической болезни. Она описана Н. Н. Савицким, М. С. Кушаковским как гипокинетическая реакция аппарата кровообращения в ответ на длительную и стабильную артериальную гипертензию [2]. Эта реакция рассматривается как компенсаторная, способствующая снижению нагрузки на левый желудочек и обеспечивающая стабильное, относительно благоприятное течение гипертонической болезни. При этом рост ОПС расценивался как проявление вазоконстрикции, что не укладывалось в представления о компенсаторной адаптации системы кровообращения. Кроме того, из классических экспериментальных исследований известно, что увеличение нагрузки на сердце приводит к компенсаторной реакции на уровне периферических сосудов, проявляющейся в снижении сосудистого сопротивления, а не в его увеличении [8].

В настоящем исследовании установлено, что высокие значения ОПС не сопровождались увеличением РПС. Наиболее выраженные различия между ОПС и РПС выявлены у больных со стабильно протекающей ГБ («объемная гипертензия»), и в этой группе зафиксировано расширение плечевой артерии с увеличением объемного кровотока, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию сосудов в ответ на снижение кинетической энергии выброса крови из левого желудочка в соответствии с существующими представлениями [2]. Примененный подход, основанный на гидродинамическом уравнении Бернулли, очевидно, более корректно описывает состояние периферического сосудистого сопротивления (РПС), в то время как ОПС характеризует общее гемодинамическое состояние, связанное с изменением ударного объема и уровня АД.

Обращает на себя внимание большая разница РПС в группах «вазоконстрикторной гипертензии» (ВГ) и «гиперкинетической гипертензии» (ГГ) при практически равном радиусе плечевой артерии. Ключевым отличием в состоянии периферической гемодинамики между группами ВГ и ГГ является скорость кровотока: у больных с ВГ установлена достоверно меньшая скорость кровотока (0,25±0,08 м/сек) по сравнению с ГГ (0,31±0,07 м/сек). Соответственно этому в группе с ГГ при малом просвете сосуда возрастала скорость сдвига или пристеночное сосудистое сопротивление, что сопровождалось резким увеличением РПС (1660±560 Мн×с/м^5, P<0,001), при ВГ этого не происходило. Если рассматривать скорость кровотока у больных с ОГ (0,34±0,06 м/сек), то она достоверно увеличена по сравнению с контрольной группой (P<0,05) и группой больных ВГ (P<0,001), но при этом плечевая артерия дилятирована, что сопровождается большим приростом объемного кровотока при малом сосудистом сопротивлении (РПС=126±105 Мн×с/м^5, при 751±204 Мн×с/м^{5}в контрольной группе, P<0,001).

Полученные данные соответствуют представлениям о роли скорости кровотока в формировании сосудистой резистентности [8, 9]. Следует отметить, что сосудистая резистентность на уровне плечевой артерии не имеет прямой зависимости от состояния скорости движения крови и объема переносимой крови. В случае ОГ пропорциональное увеличение этих показателей сопровождалось снижением РПС. При ВГ пропорциональное их снижение не привело к повышению периферического сосудистого сопротивления, и оно было сопоставимо со значениями контрольной группы. Влияние скорости кровотока на сосудистое сопротивление связывают с прямой реакцией эндотелия, с опосредованными реакциями сосудистой стенки на изменение объема внутрисосудистой жидкости (эффект Остроумова–Бейлиса), с состоянием пристеночного сосудистого сопротивления (эффект Фареуса–Линдквиста) [9]. Периферическая сосудистая резистентность весьма неоднородна, что обеспечивает адекватность массопереноса крови в различных органах и системах, такая неравномерность сосудистой резистентности обеспечивается на протяжении одного сосуда за счет разной плотности нейронов и синаптических окончаний, изменением количества и состава секретируемых вазоактивных веществ, а также благодаря существенному изменению скоростных и реологических свойств крови в артериолярном русле, особенно в сосудах диаметром от 100 до 10 микрон [10].

Современные рекомендации при персонификации лечения АГ акцентируют внимание на особенности лечения больных с сочетанной патологией и выделяют особенности терапии в отдельных этнических группах [1]. Так, чернокожее население стран Европы имеет лучший антигипертензивный эффект на диуретики по сравнению с бета-адреноблокаторами [11]. В начальную терапию чернокожих пациентов предложено включать диуретик или антагонист кальция в комбинации друг с другом или блокаторами РАС [1, 12]. Можно предположить, что у данной группы населения доминирующим механизмом АГ является «объемная гипертензия». Однако подход к лечению по этническому признаку не может обеспечить персонификацию лечения, для этих целей следует использовать выделение клинико-патогенетических вариантов АГ, предложенных в нашей стране А. Л. Мясниковым, Н. Н. Савицким, М. С. Кушаковским и другими исследователями.

Неоднородность периферического сосудистого сопротивления является одной из характерных черт АГ, которая обусловливает патогенетические варианты развития заболевания и формирует патологические изменения в органах-мишенях. Использование такого интегрального показателя, как ОПС, не дает возможность оценить особенности периферического сосудистого сопротивления, что необходимо учитывать при интерпретации результатов резистентности кровотока. Более адекватную оценку состояния периферического кровотока можно получить при использовании подходов, основанных на гидродинамической оценке сопротивления с использованием уравнения Бернулли, учитывающего диаметр сосуда и скорость кровотока.

Заключение. Таким образом, при использовании традиционно определяемого показателя ОПС сосудистая резистентность на плечевой артерии не может быть оценена корректно. По показателям, характеризующим состояние периферического кровотока, включающим кинетическую энергию выброса крови (Wкин), периферический объемный кровоток (Vпл), сосудистое сопротивление: общее (ОПС) и периферическое на плечевой артерии (РПС), можно выделить три группы больных согласно трем известным клинико-патогенетическим вариантам гипертонической болезни. У больных с «объемной гипертензией»

увеличен объемный кровоток в плечевой артерии, гемодинамическая нагрузка и регуляция потока крови реализуются на сосудах микроциркуляторного русла. У больных с «гиперкинетической гипертензией» периферическое кровообращение энергозатратно, с высоким сопротивлением потоку крови в плечевой артерии и низким ОПС. Регуляция кровотока в этом случае должна реализоваться через центральные механизмы распределения потоков крови. У больных с «вазоконстрикторной гипертензией» основная роль в регуляции потоков крови приходится на транспортирующий сосуд. Оценка состояния периферического кровотока дает возможность осуществлять персонификацию лечения, воздействуя на ведущий патогенетический механизм АГ.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — В.Ф. Лукьянов; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Т.И. Капланова, Н.А. Брояка, О.М. М. Гомпассунон, О.В. Варежникова, М.В. Потапова.

References (Литература)

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology 2018; 23 (12): 143–228. Russian (2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (12): 143–228).
2. Kushakovskiy MS. The hypertonic disease (essential arterial hypertension). St. Petersburg, 1995; 311 p. Russian (Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. СПб.: 1995; 311 с.).
3. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 238–63.
4. Schiller N, Osipov MA. Clinical echocardiography. Moscow: MEDpress-inform, 2018; 344 p. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: МЕДпресс-информ, 2018; 344 с.).
5. Merkulova RA, Chruschev SV, Helbin VN. The age cardiohemodynamics of the athlets. Moscow, 1989; 112 p. Russian (Меркулова Р.А., Хрущев С.В., Хельбин В.Н. Возрастная кардиогемодинамика у спортсменов. М., 1989; 112 с.).
6. Levtov VA, Regirer SA, Shadrina NH. The bloodstream rheology. Moscow, 1982; 273 p. Russian (Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. М., 1982; 273 с.).
7. Gurevich MI, Bernshtein SA. The base of hemodynamics. Moscow, 1979; 232 p. Russian (Гуревич М.И., Бернштейн С.А. Основы гемодинамики. М., 1979; 232 с.).
8. Meerson PhZ, Mikaelyan AL, Markovskaya GI, Vlasov YuA. The vascular resistance decreasing as a compensation factor in hemodynamics. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 1963; 55: 31–5. Russian (Меерсон Ф.З., Микаелян А.Л., Марковская Г.И., Власов Ю.А. Снижение сопротивления сосудистого русла как фактор экономной компенсации при заболеваниях системы кровообращения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1963; 55: 31–5).
9. Hayutin VH, Lukoshkova EV, Rogosa AN, Nikolsky VP. The negative feedbacks in the pathogenesis of essential arterial hypertension: endothelial mechanosesitivity. Physiological journal 1993; 8: 1–21. Russian (Хаютин В.Х., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия. Физиологический журнал 1993; 8: 1–21).
10. Struijker-Boudier HAJ. Relationship between the Macro- and the Microcirculation. In: Role of Macro- and the Microcirculation in target organ damage in diabetes and hypertension, 2009; p. 1–14.
11. Mehanna M, Gong Y, McDonough CW, et al. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2017; 19: 1301–8.
12. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA 2005; 293: 1595–608.

УДК 616. (045) Оригинальная статья

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В РАННЕМ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ

С.В. Майорова *− ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии;* ***Т.Е. Липатова*** *− ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Т.В. Хайбекова*** *− ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук.*

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ARTERIAL STIFFNESS IN THE EARLY POST-STROKE PERIOD

S.V. Mayorova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Graduate student of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics;* ***T.E. Lipatova*** *− Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***T.V. Haibekova*** *− Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Майорова С.В., Липатова Т.Е., Хайбекова Т.В. **Клинико-диагностическое значение оценки артериальной ригидности в раннем постинсультном периоде. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 769–773.**

Цель: анализ восстановления неврологических функций у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в раннем постинсультном периоде ишемического инсульта в зависимости от показателей ригидности сосудистой стенки. *Материал и методы*. Обследованы 50 пациентов с АГ в острейшем периоде ишемического инсульта. Пациентам проведены общеклиническое, лабораторное, инструментальное исследования. Ригидность сосудистой стенки определялась на основании лодыжечно-плечевого индекса и индекса жесткости, степень инвалидизации и дефицит неврологических функций верифицировались с помощью шкал NIHSS, MRS. *Резуль-*

маты. Высокие показатели ригидности сосудистой стенки ассоциированы с более выраженным дефицитом неврологических функций у пациентов с АГ в раннем постинсультном периоде. *Заключение.* Учет показателей сосудистой ригидности может позволить более точно оценить прогноз и выработать индивидуальную тактику лечения у пациентов в раннем периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова артериальная гипертензия, жесткость, лодыжечно-плечевой индекс, инсульт.

***Mayorova SV, Lipatova TE, Haibekova TV.* Clinical and diagnostic significance of arterial stiffness in the early post-stroke period. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 769–773.**

The purpose of the study is the analysis of neurological functions' restoration in patients with hypertension in the early post-stroke period after ischemic stroke, depending on the parameters of vascular wall rigidity. *Materials and Methods*. The study included 50 patients with hypertension in the acute phase of ischemic stroke. Clinical, laboratory and instrumental studies were carried out on patients. Vascular wall rigidity was defined using the ankle-brachial index and stiffness index, as well as deficit neurological functions — using the NIHSS, MRS scales. *Results.* It is shown that high levels vascular wall rigidity is associated with marked shortage of neurological function in hypertensive patients in the early post-stroke period. *Conclusion*. Accounting indicators of vascular stiffness allow more accurate assessment of prognosis and help to develop personalized treatment strategy in patients with hypertension in the early post-stroke period after ischemic stroke.

Key words arterial hypertension, stiffness, ankle-brachial index, stroke.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Неконтролируемая АГ является независимым предиктором развития ишемического инсульта [1].

Во всем мире инсульт признается второй по значимости причиной смерти, приводит к сокращению продолжительности жизни и к инвалидизации пациентов [2]. Несмотря на заметное снижение смертности от инсульта, абсолютное число людей, перенесших инсульт и выживших после него, значительно возросло за последние два десятилетия [3].

Представляется важным изучение и внедрение в практическое здравоохранение как новых подходов к профилактике инсульта, так и мероприятий, направленных на полноценное восстановление в постинсультном периоде.

Внимание клиницистов привлекает анализ состояния магистральных сосудов, жесткости артерий у больных с АГ как раннего предиктора сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ишемического инсульта). Артериальная жесткость, также известная как потеря артериальной эластичности, представляет собой механическое свойство артерии, устойчивое к деформации [4–7].

Связь между жесткостью артерий и инсультом можно интерпретировать различными механизмами. Выделяют гемодинамические изменения, вторичные к артериальной жесткости. Так, повышенный уровень пульсового артериального давления (ПАД) способствует ремоделированию артерий, увеличению толщины стенок, развитию и прогрессии атеросклероза артерий и в конечном итоге приводит к разрыву или изъязвлению атеросклеротических бляшек. Повышенная пульсация аорты может также проводиться через крупные жесткие сосуды в микроциркуляторное русло мозга. По мере того как возрастает ригидность центральной артерии, снижается ее способность регулировать пульсирующий поток, что приводит к постепенному согласованию импеданса между аортой и периферическими артериями. Такой импеданс вызывает уменьшение коэффициента отражения и тем самым облегчает проникновение избыточной пульсирующей энергии в периферию [8]. Физиологически сосудистое сопротивление мозга относительно низкое, поэтому пульсация давления и потока хорошо распространяется, повреждая мозговую микрососудистую сеть и приводя к нарушению когнитивной функции [8, 9]. Кроме того, более высокая жесткость аорты может отражать параллельные структурные изменения во внутримозговой сосудистой сети, включая разрушение эластических волокон, фиброз, кальцификацию артерий [10].

Следовательно, классические сосудистые факторы риска или сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертония, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек, которые связаны с артериальной жесткостью и даже, вероятно, поддерживаются ею, также являются факторами риска ишемического инсульта [4]. Общепризнано, что повышение артериальной жесткости характеризует поражение сосудов как органов-мишеней и может быть использовано для стратификации сердечно-сосудистого риска [1, 11, 12].

В последние годы в практической медицине появились непрямые, неинвазивные, но воспроизводимые методы определения ригидности сосудистой стенки, отражающие скорость распространения пульсовой волны. Исследований взаимосвязи показателей артериальной ригидности с показателями восстановления неврологических функций в раннем постинсультном периоде недостаточно.

Цель: анализ восстановления неврологических функций у пациентов с АГ в раннем постинсультном периоде ишемического инсульта в зависимости от показателей ригидности сосудистой стенки.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов (из них мужчин 44,2%, женщин 55,7%) в острейшем периоде ишемического инсульта (ИИ), страдающих АГ. Диагноз ИИ подтвержден данными компьютерной томографии (КТ). Средний возраст обследованных пациентов 65 [60; 68] лет. Критерии включения в исследование: возраст старше 40 лет, ИИ давностью не более 48 часов, наличие АГ. Критерии исключения: наличие у пациента хронической сердечной недостаточности III–IV ФК, фибрилляции предсердий, ИИ в анамнезе, лакунарные и большие инсульты по данным КТ, отказ от участия в исследовании. Группу сравнения составили 25 пациентов с АГ II стадии. Средний возраст пациентов 65 лет [59,5; 68,3]; 56% составили женщины, 44% мужчины.

Пациентам проводилось общеклиническое исследование (сбор анамнеза, определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний); лабораторное исследование с определением уровня липидного спектра, креатинина; инструментальное исследование (ЭКГ, трансторакальная допплерэхокардиография).

Ответственный автор — Липатова Татьяна Евгеньевна
Тел.: +7 (903) 3280128
E-mail: lipatova.t@inbox.ru

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов в зависимости от уровня восстановления неврологических функций, Me [25%; 75%]

Признак	Группа с высоким уровнем восстановления (MRS<3), n=36	Группа с низким уровнем восстановления (MRS≥3), n=34
Возраст, лет	65 [59,5; 68,3]	65 [60; 68]
Мужчины, n (%)	16 (44,4%)	15 (44,1%)
Индекс массы тела, кг/м^2	30 [25; 33]	29,5 [25; 32,8]
Длительность АГ, лет	12,5 [10; 17]	12 [10;15]
Наличие дислипидемии, n (%)	23 (63,9%)	25 (73,5%)
Курение, n (%)	13 (36,1%)	12 (35,3%)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	9 (25%)	7 (20,6%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (5,6%)	2 (5,9%)
Пульсовое АД, мм рт. ст.	63 [59,5; 62,2]	72 [65; 80] *
NIHSS при поступлении, баллов	3,5 [2; 5]	7,5 [6; 8] *
NIHSS при выписке, баллов	1,1 [1; 2]	4,25 [3,75; 5] *
MRS при выписке, баллов	2 [1; 2]	4 [3,25; 5] *
ИЖ при поступлении, м/с	11,1 [11,3; 11,5]	13,3 [12,8; 13,7] *
ИА при поступлении, %	38,2 [33,8; 41,8]	45,4 [42,4; 46,8] *
ЛПИ при поступлении (N>1,0)	1,06 [1,05; 1,07]	1,02 [1,01; 1,02]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; MRS — модифицированная шкала Рэнкина; ИЖ — индекс жесткости; ИА — индекс аугментации; * — показатели в группе пациентов с низким уровнем восстановления (MRS≥3) имеют статически значимые различия (p<0,05) с показателями в группе пациентов с высоким уровнем восстановления (MRS<3).

Определение артериальной ригидности проводили с помощью следующих методов: 1) лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) на правых и левых конечностях с использованием аппаратов высокого класса точности Omron-705-IT; 2) на основе контурного анализа пульсовой волны объема при помощи прибора «Ангиоскан» с программным обеспечением Powergraph-3,3 с определением индекса аугментации (ИА) и индекса жесткости (ИЖ), который отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам, таким как аорта и ее ветви. Все пробы проводились в утренние часы для исключения влияния циркадных суточных ритмов.

Оценку тяжести неврологической симптоматики осуществляли с использованием шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Применяли модифицированную шкалу Рэнкина (MRS) для оценки степени инвалидизации и функциональной независимости пациента, перенесшего ИИ.

Терапия ИИ и антигипертензивная терапия проводились согласно стандартам ведения больных с данными нозологиями и современным клиническим рекомендациям.

Показатели артериальной ригидности, степень неврологического дефицита по шкале NIHSS определяли на момент поступления больного в стационар (не позднее 48 ч от момента развития ИИ), на момент выписки больного (9–21 сутки). Функциональная способность пациента по шкале MRS оценивалась при выписке из стационара и через 2 месяца после выписки больного.

Пациенты были разделены на две группы: 1) с высоким уровнем восстановления неврологических функций (сумма баллов по шкале MRS<3); 2) с низким уровнем восстановления неврологических функций (сумма баллов по шкале MRS≥3). Затем проводился анализ показателей сосудистой ригидности с уровнем восстановления неврологических функций в данных группах.

При выписке пациентам обеих групп даны рекомендации по АГТ, липидснижающей терапии, физической реабилитации, коррекции образа жизни. Ведение пациентов осуществлялось совместно с врачами-неврологами.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)]. Сравнение количественных признаков анализировалось с помощью непараметрических методов для малых выборок, корреляционного анализа по методу ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Ретроспективно пациенты разделены на две группы в зависимости от числа баллов, набранных по шкале MRS. Первую группу составили 36 пациентов с высоким уровнем восстановления неврологических функций (сумма баллов по шкале MRS менее 3); во вторую группу включены 34 пациента с низким уровнем восстановления неврологических функций (сумма баллов по шкале MRS более или равна 3). Анализируемые группы пациентов с ИИ и группа сравнения пациентов с АГ были сравнимы по полу, возрасту, длительности АГ, уровню АД, наличию дислипидемии (табл. 1).

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент поступления составила 3,5 [2–5] балла у пациентов с высоким уровнем восстановления неврологических функций, а у пациентов с низким уровнем восстановления неврологических функций 7,5 [6; 8]. При выписке индекс по шкале NIHSS

Таблица 2

Динамика показателей ригидности сосудистой стенки у пациентов с различным уровнем восстановления неврологических функций через 2 месяца после перенесенного ишемического инсульта, Me [25%;75%]

	Группа с высоким уровнем восстановления (MRS<3), n=36	Группа с низким уровнем восстановления (MRS≥3), n=34
ИЖ при поступлении, м/с	11,05 [11,3; 11,5]	13,3 [12,8; 13,7] *
ИЖ при выписке, м/с	10,4 [9,9; 10,6] #	12,2 [11,5; 12,5] *
ИЖ через 2 месяца, м/с	9,1 [8,8; 9,2] ##	10,9 [10,2; 11,5] *#
ИА при поступлении, %	38,2 [33,8; 41,8]	45,4 [42,4; 46,8] *
ИА при выписке, %	32,7 [31,9; 35,7] #	42,8 [40,9; 44,8] *
ИА через 2 месяца, %	29,7 [27,8; 31,2] ##	39,9 [37,8; 41,8] *#
MRS при выписке, баллов	2 [1; 2]	4 [3,3; 5] *
MRS через 2 месяца, баллов	1,1 [1; 1]	3 [2; 3] *
ЛПИ при поступлении (N>1,0)	1,06 [1,05; 1,07]	1,02 [1,01; 1,02]
ЛПИ при выписке (N>1,0)	1,09 [1,08; 1,09]	1,07 [1,06; 1,07]

Примечание: * — показатели в группе пациентов с низким уровнем восстановления (MRS≥3) имеют статически значимые различия (p<0,05) с показателями в группе пациентов с высоким уровнем восстановления (MRS<3); # — показатели при выписке пациентов имеют статистически значимые различия (p<0,05) со значениями при поступлении пациентов; ## — показатели у пациентов через 2 месяца лечения имеют статистически значимые различия (p<0,05) со значениями при поступлении пациентов и при выписке.

в первой группе пациентов составил 1,1 [1; 2] балла; во второй группе 4,3 [3,8; 5] балла. Степень функциональной недееспособности после ИИ по шкале MRS в момент выписки пациентов на амбулаторный этап составила в первой группе пациентов 2 [1; 2] балла; во второй группе 4 [3,3; 5] балла (см. табл. 1).

Низкий уровень восстановления неврологических функций у пациентов второй группы ассоциирован с более высокими показателями артериальной ригидности (p<0,05). В группе сравнения ИЖ и ИА были равны 7,8 [6,8; 8,7] м/с и 25,6 [24,4; 31,3] %. ИЖ и ИА при поступлении составляли 11,1 [11,3; 11,5] м/с и 38,2 [33,8; 41,8] % соответственно у пациентов с высокой степенью восстановления и 13,3 [12,8; 13,7] м/с и 45,4 [42,4; 46,8] % соответственно у пациентов с низким уровнем восстановления. При сравнении методик оценки сосудистой ригидности установлено, что более низкие значения ЛПИ коррелируют с более высокими значениями ИЖ при поступлении: r=–0,634 и при выписке: r=–0,626 (табл. 2).

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика по показателям жесткости сосудистой стенки в анализируемых группах. Так, в группе пациентов с высоким уровнем восстановления неврологических функций ИЖ снизился с 11,1 [11,3; 11,5] м/с в момент поступления до 10,4 [9,9; 10,6] м/с в момент выписки; ИА снизился с 38,2 [33,8; 41,8] % в момент поступления до 32,7 [31,9; 35,7] % в момент выписки из стационара. В группе пациентов с низким уровнем восстановления неврологических функций ИЖ снизился с 13,3 [12,8; 13,7] м/с в момент поступления до 12,2 [11,5; 12,5] м/с в момент выписки; ИА снизился с 45,4 [42,4; 46,8] % в момент поступления до 42,8 [40,9; 44,8] % в момент выписки из стационара.

Целевой уровень АД в момент выписки из стационара достигнут у 31 пациента (86,1%) первой группы и у 28 пациентов (82,3%) второй группы.

При выписке на амбулаторный этап лечения пациентам обеих групп даны рекомендации по модификации образа жизни, физической реабилитации, антигипертензивной терапии, липидснижающей терапии.

Через 2 месяца у пациентов анализируемых групп вновь оценены уровень восстановления неврологических функций и показатели ригидности сосудистой стенки (см. табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что наибольшее снижение показателей ригидности сосудов достигнуто в группе пациентов с высоким уровнем восстановления неврологических функций. Так, ИЖ в первой группе пациентов снизился до 9,1 [8,8; 9,2] м/с, ИА до 29,7 [27,8; 31,2] %. Во второй группе ИЖ находился на уровне 10,9 [10,2; 11,5] м/с, ИА 39,9 [37,8; 41,8] %. Наблюдалась также положительная динамика в восстановлении функциональной способности пациентов.

Необходимо отметить, что у пациентов обеих групп сохранялась высокая приверженность к рекомендованным лечебным и реабилитационным мероприятиям.

Важно, что более существенное снижение показателей сосудистой ригидности в сравниваемых группах происходило во время нахождения пациентов в стационаре, что может быть связано со снижением АД, тогда как за время длительного наблюдения темпы снижения показателей жесткости замедлились, что, вероятно, обусловлено действием препаратов непосредственно на сосудистую стенку и улучшением ее эластических свойств.

Обсуждение. Настоящее исследование демонстрирует, что два месяца комплексной реабилитационной терапии оказывают положительное влияние на функциональные исходы при раннем инсульте и артериальную ригидность. Высокие же показатели жесткости сосудистой стенки ассоциированы с более значительным дефицитом неврологических функций у пациентов с артериальной гипертензией в раннем постинсультном периоде.

Очевидно, что оценка показателей артериальной ригидности, таких как ИА и скорость распространения пульсовой волны, позволяет более точно оценить прогноз и выработать индивидуальную тактику лечения у пациентов в раннем постинсультном периоде ишемического инсульта.

Представляется важным для функционального восстановления пациентов в постинсультный период использовать возможности лекарственной терапии, не только направленной на снижение АД, но и благоприятно воздействующей на свойства стенки сосуда.

Полученные результаты исследования определяют актуальность дальнейшего наблюдения пациентов с оценкой роли артериальной ригидности в развитии рецидивов инсульта и открывают перспективы анализа влияния терапии, направленной в том числе на снижение артериальной жесткости, для реальной клинической выгоды при лечении инсульта.

Заключение. В настоящем исследовании показано наличие взаимосвязи между показателями сосудистой ригидности и восстановлением неврологических функций в раннем постинсультном периоде ишемического инсульта.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — С.В. Майорова, Т.Е. Липатова; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — С.В. Майорова, Т.Е. Липатова, Т.В. Хайбекова; утверждение рукописи для публикации — Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology 2018; 23 (12): 143–228. Russian (2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (12): 143–228).
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018; 8: 98–103. Russian (Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 8: 98–103).
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014; 383: 245–54.
4. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. J Am Coll Cardiol 2011, 57: 1511–22.
5. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121: 505–11.
6. Ivanov DV, Fomkina OA. Determination of the mechanical properties of the arteries of the Willis polygon. Russian Journal of Biomechanics 2008; 12 (4): 75–83. Russian (Иванов Д.В., Фомкина О.А. Определение механических свойств артерий виллизиевого многоугольника. Российский журнал биомеханики 2008; 12 (4): 75–83).
7. Fomkina OA, Ivanov DV, Kirillova IV, Nikolenko VN. Biomechanical modeling of cerebral arteries with different design options for intracranial arteries of the vertebrobasilar system. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (2): 118–27. Russian (Фомкина О.А., Иванов Д.В., Кириллова И.В., Николенко В.Н. Биомеханическое моделирование артерий головного мозга при разных вариантах конструкции внутричерепных артерий вертебробазилярной системы. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (2): 118–27).
8. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility — Reykjavik study. Brain 2011; 134 (Pt 11): 3398–407.
9. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, et al. Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. J Hypertens 2014; 32: 1097–103.
10. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, et al. Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. Stroke 1994; 25: 122–7.
11. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). Aginog Dis 2014, 5 (2), 109–13.
12. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013; 22: 171–5.

УДК 616.12–008.46:616–06 (045) Обзор

РАЗРАБОТКА РАБОЧЕЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПАНЕЛИ БИОМАРКЕРОВ ДЕЗАДАПТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

***Л.И. Малинова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук; **Т.П. Денисова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук; **Н.В. Фурман** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **П.В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н.Ф. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук; **Т.В. Поварова** — НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», заведующая кардиологическим отделением.*

TENTATIVE ANALYTIC BIOMARKER PANEL OF MALADAPTIVE MYOCARDIAL REMODELING (SYSTEMATIC REVIEW)

***L.I. Malinova** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, DSc; **T.P. Denisova** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc; **N.V. Furman** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, PhD, **P.V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD; **N.Ph. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Senior Researcher of the Research Institute of Cardiology, PhD; **T.V. Povarova —** OAO RZD Clinical Hospital, Head of the Department of Cardiology.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

***Малинова Л.И., Денисова Т.П., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф., Поварова Т.В.* Разработка рабочей аналитической панели биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда (систематический обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 773–779.**

Цель: на основании данных литературы сформировать рабочую аналитическую панель биомаркеров (БМ) дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда. Для экс-

тракции данных использовали eLibrary.ru и PubMed. Рассчитывали воспроизводимость полученных данных, интрагрупповые корреляционные связи БМ дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда с клиническим фенотипом сердечной недостаточности (СН) — т. Формирование рабочей панели БМ проводилось методом ранжирования (R). В анализ включены данные 5085 публикаций. Наиболее высокая воспроизводимость была у наутрийуретических пептидов (β 0,91 и 0,89) и сердечных тропонинов (β 0,84), тогда как наибольшая сила корреляционных отношений БМ и клинического фенотипа СН — у натрийуретических пептидов и ST2 (т 0,81; 0,77 и 0,71). PIIINP и декорин не обнаружили достоверных корреляционных связей с клиническим фенотипом СН. Ранг 0,5 и выше выявлен относительно галектина-3, GDF-15 и остеопонтина. На основании проведенного анализа сформирована совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе сердечной недостаточности, которая потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением, — рабочая аналитическая панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда: NT-proBNP, BNP, сердечные вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3 и остеопонтин.

Ключевые слова: биомаркер, сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование, натрийуретические пептиды, ST2.

Malinova LI, Denisova TP, Furman NV, Dolotovskaya PV, Puchinyan NPh, Povarova TV. **Tentative analytic biomarker panel of maladaptive myocardial remodeling (systematic review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 773–779.**

The purpose is to design a tentative analytical panel of biomarkers (BM) of maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction. eLibrary.ru and PubMed were used for data extraction. Reproducibility of the obtained data was calculated, as well as the intragroup correlations of BM maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction with the clinical phenotype of heart failure (HF) — т. The tentative BM panel design was carried out using the ranking method (R). Analysis included data from 5085 publications. The highest reproducibility was traced in nautriuretic peptides (β 0.91 and 0.89) and cardiac troponins (β 0.84), while the highest correlation ratios of BM and the clinical phenotype of CH were detected in natriuretic peptides and ST2 (т 0.81; 0.77 and 0.71). PIIINP and decorin did not reveal any significant correlation with the HF clinical phenotype. A rank of >0.5 was identified in galectin-3, GDF-15, and osteopontin. A set of biomarkers with a proven participation in the pathogenesis of heart failure, which potentially has the greatest diagnostic and prognostic value was designed, i. e. a tentative analytical panel of biomarkers of maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction: NT-proBNP, BNP, cardiac rf-troponins, ST2, GDF-15, galectin-3 and osteopontin.

Key words: biomarker, heart failure, maladaptive remodeling, nautriuretic peptides, ST2.

Введение. Сердечная недостаточность (СН) характеризуется продолжающимся ростом распространенности, обусловленным как общим постарением населения, особенно выраженным в развитых странах мира и Российской Федерации, так и успешным лечением пороков сердца и инфаркта миокарда. При этом СН является одной из самых экономически «затратных» форм сердечно-сосудистой патологии и приводит к значимому повышению риска летального исхода [1].

Несмотря на очевидные достижения как фундаментальной, так и клинической кардиологии, к настоящему времени сохраняются существенные пробелы не только в понимании патофизиологических механизмов дезадаптивного ремоделирования миокарда, но и в оптимизации терапевтических технологий и подходов к лечению сердечной недостаточности [2]. Даже получая оптимальную, по современным представлениям, фармакотерапию, больные СН отнюдь не застрахованы от острой декомпенсации, внезапной сердечной смерти, развития фатального нарушения ритма, фатальных и нефатальных тромботических или тромбоэмболических осложнений [3]. Очень ярко существующие пробелы и в доказательной базе, и в клиническом использовании разработанных подходов иллюстрирует многоцентровое исследование исследовательской группы Gregg C. Fonarow (2017), где на 115245 больных СН продемонстрировано, что снижение частоты и риска повторных госпитализаций оказалось ассоциированным со значимым ростом смертности.

В отличие от многих сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, для которых определен параметр, по которому врач может ориентироваться относительно правильности избранной тактики (артериальное давление при артериальной гипертензии, гликозилированный гемоглобин при сахарном диабете и т. п.), СН такого «целевого» параметра сегодня не имеет. Крайне соблазнительной стала выглядеть гипотеза о том, что таким параметром может стать один из многочисленных диагностических и прогностических биомаркеров сердечной недостаточности, что запустило новый виток изучения различных биомаркеров при сердечной недостаточности [4]. Основными мишенями для терапии, основанной на серийном определении уровня биомаркера, стали наиболее изученные к настоящему времени натрийуретические пептиды. Однако результаты крупных исследований оказались неутешительными [5], что еще раз демонстрирует недостатки доказательной базы оптимизации лечения (равно как и предотвращения формирования) сердечной недостаточности.

Изобилие данных диктует новые подходы к их анализу. К настоящему времени опубликованы единичные результаты исследования профиля биомаркеров, но с использованием анализа главных компонент. Проблема использования анализа главных компонент относительно биомаркерных профилей связана с тем, что основной целью метода является снижение размерности признакового пространства путем выявления статистически значимых линейных комбинаций нескольких признаков. Однако прямые и плоскости не всегда обеспечивают хорошую аппроксимацию, особенно относительно данных с распределением признака, сильно отличающегося от нормального. Более того, в связи с высокой стоимостью определения большинства биомаркеров планирование исследования их профиля требует тщательного подбора компонентов изучаемой панели.

Цель: на основании анализа данных литературы сформировать рабочую аналитическую панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда.

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Экстракция данных для анализа проводилась с использованием библиографических баз данных и информационных ресурсов с открытым доступом: eLibrary.ru (http://elibrary.ru/defaultx. asp) и PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Семантика поискового запроса включала сочетание понятий «сердечная недостаточность» («heart failure»), «биомаркеры» («biomarkers») и «экстрацеллюлярный (внеклеточный) матрикс» («extracellular matrix»). Временные ограничения для отбора публикаций не использовались. К критериям включения относили: русский или английский язык резюме; наличие количества обследованных пациентов/лабораторных животных/серий экспериментов; представление результатов исследования в аналитическом виде, позволяющем проведение дополнительных расчетов. Первичный поиск по базе PubMed выявил 13123 источника, eLibrary — 1219. Дублирующие публикации исключались (n=726). Проводился дополнительный поиск по спискам цитируемой литературы (n=293). На этапе проверки релевантности источников из дальнейшего анализа исключена 2701 работа. Вследствие неполных данных не использовались результаты 6123 публикаций. Для окончательного анализа использованы данные 5085 публикаций. В тексте выборочные ссылки приведены в соответствии с редакционной политикой.

Для оригинальных исследований рассчитывался параметр воспроизводимости полученных данных (β, доля сходных изменений в группе публикаций по отдельному биомаркеру). Изучались корреляционные связи отдельных биомаркеров с клиническим фенотипом сердечной недостаточности (т, в публикациях, освещающих результаты исследования с участием пациентов).

Под рабочей биомаркерной панелью в данном исследовании нами понималась совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе СН, которая, по данным литературы, потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением. Формирование рабочей биомаркерной панели проводилось методом ранжирования (R). Анализ проводился с использованием стандартных программных пакетов Statistica 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel 2010.

Общее состояние проблемы биомаркерного подхода при СН. В 5,7% публикаций проблема биомаркерного подхода к диагностике и лечению СН поднималась в связи с эпидемиологическими характеристиками сердечной недостаточности. Еще в 1994 г. R.E. Beamish опубликовал работу, предрекающую рост распространенности хронической СН (ХСН) как ответ на улучшение диагностики и лечения врожденных и ревматических пороков сердца, инфаркта миокарда. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Европейской части России составила 8,9%, при этом около 65% больных ХСН — лица старше 60 лет, т.е. пациенты пожилого и старческого возраста [6].

58,9% публикаций посвящены фундаментальным аспектам формирования сердечной недостаточности с акцентом на потенциальные биомаркеры. К настоящему времени накоплен большой объем данных, характеризующих внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс миокарда (ЭММ) [7], его структурные компоненты [8], изучены глобальные параметры обмена белков ЭММ, расшифрованы основные сигнальные пути и их нарушения при различных формах патологии [9]. Как на протяжении онтогенеза, так и в сформировавшемся сердце тесное взаимодействие кардиомиоцитов и фибробластов обеспечивает двусторонние паракринные и непосредственные межклеточные взаимодействия, играющие важную роль в регуляции структурного, механического и электрофизиологического профилей миокарда в условиях как физиологической нормы, так и патологии. При этом формируются сложные пути взаимовлияния кардиоваскулярной патологии, опосредованные пересечениями в сигнальных путях фиброзирования [10].

В 33,4% работ субъектом изучения стало фибробласт-кардиомиоцитарное взаимодействие в условиях физиологической нормы. К основным регуляторным факторам фибробласт-кардиомиоцитарного взаимодействия можно отнести трансформирующий ростовой фактор b (ТФР b, TGF), фактор роста фибробластов 2, интерлейкин 6 и 33, основные белки ВММ (коллаген I и III типа) и собственно межклеточные соединения (gap-junctions).

Однако в подавляющем большинстве работ потенциальные биомаркеры дезадаптивного ремоделирования миокарда рассматриваются в контексте формирования сердечно-сосудистой патологии. В условиях формирующейся кардиоваскулярной патологии миокард оказывается под влиянием ряда патологических факторов, таких, как, например, перегрузка объемом, потеря части функционирующих миокардиоцитов вследствие апоптоза, некробиоза или некроза, и ЭММ подвергается существенным функциональным и структурными изменениям, первоначально носящим приспособительный характер (сохранение геометрической целостности миокарда). При сохранении воздействия патологического фактора на миокард происходит активация фибробластов миокарда и других клеток-предшественников и дифференцирование их в миофибробласты. Эти «гибридные» клетки становятся в свою очередь источником разнообразных кардиотропных агентов. Механизм активации фибробластов и клеток-предшественников различается в зависимости от вида исходных клеток, однако основными регуляторными факторами считаются антиотензин II (ATII, AngII), ТФР b и механическое напряжение.

64,2% работ от общего числа публикаций посвящены аспектам использования биомаркеров для диагностики и прогноза течения, а также осуществления терапевтического мониторинга при СН [11]: натрийуретические пептиды, катехоламины, эндотелины, хромографин А и В, копептин, лептин, адипонектин, резистин, маркеры некроза миокарда, матриксные металлопротеиназы, проколлагены, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, остеопонтин, галектин-3, генетические маркеры. Изучены ассоциативные связи тех или иных биомаркеров, ассоциированных с функциональным или структурным состоянием ЭММ и прогнозом или тяжестью состояния при различных формах кардиоваскулярной патологии [12]. Опубликованы единичные результаты исследования профиля биомаркеров [13]. В плане клинической значимости существенным представляется то, что фиброгенез к настоящему времени расценивается как динамичный процесс, способный к регрессу или существенному снижению темпов прогрессирования [14].

Соотношение отечественных и зарубежных публикаций составило ~1:10. Такое превалирова-

Оценка известных биомаркеров по результатам опубликованных исследований

Биомаркер	β	τ	R
NT-proBNP	0,91	0,81*	0,86
BNP	0,89	0,77*	0,83
Вч-тропонины	0,84	0,69*	0,77
ST2	0,76	0,71*	0,74
GDF-15	0,69	0,54*	0,62
Галектин-3	0,62	0,46*	0,54
PIIINP	0,72	0,31	0,52
Декорин	0,54	0,46	0,50
Остеопонтин	0,48	0,51*	0,50
Титин	0,74	0,15*	0,45
IL-6	0,54	0,34	0,44
TNF-alpha	0,67	0,21	0,44
MMP-9	0,59	0,24	0,42
Ламинин	0,48	0,33	0,41
Копептин	0,49	0,31*	0,40
Кардиотрофин -1	0,41	0,39*	0,40
Адипонектин	0,38	0,36*	0,37
Ренин	0,38	0,19*	0,29
TGF-beta1	0,25	0,25	0,25

Примечание: * — p<0,05; вч-тропонины — тропонины, определяемые высокочувствительным методом.

ние обеспечено в том числе за счет деятельности мультинационального консорциума Fibro-Targets, объединившего 11 европейских исследовательских групп, сформированных на базе как государственных исследовательских центров, так и коммерческих научных предприятий и объединений, при этом, согласно отчетности свободного доступа, сумма вливаний средств Евросоюза только за 2013 г. составила 1050010 евро.

Разработка рабочей биомаркерной панели. Учитывая хронологию публикаций, широту использования в реальной клинической практике, а также доказанную роль в известных сегодня звеньях патогенеза формирования СН, мы выделили следующие группы биомаркеров (приводятся только биомаркеры с рангом более 0,25). Расчетные параметры приведены в таблице.

1. «Классические» маркеры миокардиальной дисфункции, определяемые в системном кровотоке.

BNP и *NT-proBNP* (натрийуретический гормон (B-типа) и его N-концевой пропептид) широко используется в клинической практике для верификации диагноза ХСН, в связи с тем что их повышенные значения отражают перегрузку сердца объемом и повышение давления заполнения ЛЖ [15]. Определение обоих обусловлено вероятностью посттрансляционных изменений продукции натрийуретических гормонов при острой декомпенсации сердечной недостаточности [16].

2. «Дополнительные» маркеры миокардиальной дисфункции, определяемые в системном кровотоке.

Галектин-3 (*Galectin-3)* — представитель семейства галектинов [17]. Известно участие галектина-3 в процессах фиброзирования миокарда, иммунологическом ответе и воспалительных реакциях [18], что позволило рассматривать его как новый независимый биомаркер с перспективой использования для диагностики и прогноза при острой и хронической сердечной недостаточности [19]. Галектин-3 рассматривается как участник фиброзирования миокарда за счет активации минералокортикоидного пути [20].

Сердечный тропонин, определяемый высокочувствительным способом *(hs-troponin)*, т.е. преимущественно цитозольный пул тропонинов, высвобождающийся в системный кровоток под влиянием множества факторов.

GDF-15 — белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета, чья роль относится к участию в регуляции воспаления и апоптоза. Однако в последнее время появляется все больше работ, связывающих его с активацией фиброзирования и предлагающих его использование для диагностики и прогноза сердечной недостаточности [21].

ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2). Он представляет собой рецептор 4 ИЛ-1 и служит рецептором для ИЛ-33, который относят к числу антиатерогенных цитокинов [22]. ST2 существует в виде двух изоформ: растворимой sST2 и связанной с мембраной ST2L [23]. Через взаимодействие с рецептором ST2 ИЛ-33 уменьшает апоптоз тучных клеток и кардиомиоцитов в ишемизированных тканях, подавляя активность каспазы-3, что приводит к снижению объема фиброза при экспериментальном ИМ, а также снижает образование пенистых клеток [24]. Действие sST2 заключается в связывании с ИЛ-33 и блокировании его взаимо-

действия с ST2L, что уменьшает защитное действия ИЛ-33 и запускает каскад, приводящий к фиброзу и ремоделированию сердца, а также к активации Т-хелперов-2 и синтезируемых ими цитокинов [25].

3. Прямые маркеры фиброза, определяемые в системном кровотоке.

Матриксная протеиназа 9 *(MMP-9)* — один из ферментов, участвующих в ремоделировании структур внеклеточного матрикса, в том числе миокарда [26, 27].

N-терминальный пропептид проколлагена III *(PIIINP)*. PIIINP является показателем как синтеза, так и деградации коллагена типа III [28]. Появились данные, позволяющие связать его с процессами фиброзирования миокарда [29].

Ламинины *(Laminins)* — семейство крупных адгезивных гликопротеинов, являются ключевыми компонентами базальных мембран. Структурно представляют собой гетеротримеры из альфа-, бета-, и гамма-цепочек. Значение в кардиальной фиброзе и как биомаркера при дезаптивном ремоделировании миокарда остается неясным [30].

4. Дополнительные маркеры фиброза и воспаления в системном кровотоке.

Декорин *(Decorin)* — протеогликан, связывающий коллаген I и III типа. К настоящему времени высказываются предположения о повышении его экспрессии при формировании дезаптивного ремоделирования миокарда [31]. Получены первые данные о вариабельности сывороточного уровня декорина в зависимости от клинического фенотипа сердечной недостаточности [32].

Трансформирующий ростовой фактор бета *(TGF-beta1)* — белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, ключевой регулятор одного из путей фиброгенеза. В ряде работ предпринималась попытка характеризации его роли при сердечной недостаточности [33].

Остеопонтин *(Osteopontin)* — регуляторный белок, синтезируемый в том числе фибробластами миокарда. Предполагается, что его заслугой является активация синтеза нерастворримых форм коллагена с последующим ремоделированием миокарда левого желудочка [34].

Фактор некроза опухоли альфа *(TNF-alpha)* и интерлейкин 6 *(IL-6)* — провоспалительные цитокины, широко вовлеченные в регуляторные процессы.

Ренин *(Renin)* — компонент ренин-ангиотензиновой системы. Значение ренина в формировании дезадаптивного ремоделирования миокарда и фиброгенезе достаточно полно описано [35–37]. К настоящему времени уровень ренина рассматривается как одна из детерминант клинического фенотипирования сердечной недостаточности [38].

Копептин *(Copeptin)* **—** отражает продукцию вазопрессина, являясь его суррогатным маркером [39]. В настоящее время копептин рассматривается в качестве количественного показателя эндогенного стресса [40]. На протяжении последних десяти лет активно изучается его патогенетическая роль в формировании дезадаптивного ремоделирования миокарда. Получены данные о его прогностической значимости при сердечной недостаточности [41, 42].

Адипонектин *(Adiponectin)* **—** адипокин, гормон, секретируемый жировой тканью, для которого в том числе описаны прямые эффекты на миокард. Адипонектин способствует прогрессивному ремоделированию миокарда, вызванному аортальным стенозом [43]. В животной модели показано, что степень концентрической гипертрофии миокарда, спровоцированной перегрузкой объемом, была выше у животных с недостаточностью адипонектина, сопровождалась повышением общей смертности, причем оба эффекта снижались на фоне нормализации концентрации адипонектина [44].

5. Маркеры нарушения сократимости или гипертрофии миокарда в системном кровотоке.

Кардиотрофин-1 *(Cardiothrophin-1)* — представитель суперсемейства интерлейкина (ИЛ) — 6 с ярко выраженными премитотическими и пролиферативными качествами, а также способностью индуцировать гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов как in vivo, так и in vitro [45]. Однако в последнее время стали появляться результаты исследований, связывающих кардиотрофин-1 не только с гипертрофией, но и с фиброзом миокарда [46].

Титин *(Titin)*, также известный как коннектин, играет важную роль в процессе сокращения поперечнополосатых мышц. Существует гипотеза о его роли в определении «жесткости» миокарда [47]. При этом в ряде работ продемонстрирована значимость не только уровня экспрессии титина в тканях, но и как циркулирующего биомаркера [48].

В последнее время появились работы, в которых представлены данные о возможном преобладающем вкладе экстрамиокардиальных источников в плазменной концентрации некоторых биомаркеров (галектин-3, GDF-15 и др.) [49, 50]. Это крайне интересный и дискутабельный вопрос. Однако для данного обзора, ввиду немногочисленности таких работ, они не смогли существенно повлиять на ранжирование биомаркеров при составлении рабочей панели.

По результатам анализа данных литературы, следующие биомаркеры имели ранг равный или выше 0,5: NT-proBNP, BNP, вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3, PIIINP, декорин и остеопонтин, однако корреляционные отношения PIIINP и декорина с клиническим фенотипом СН не были статистически достоверными, что позволило исключить их из рабочей панели биомаркеров (см. таблицу).

К факторам, лимитирующим ценность результатов проведенного исследования, можно отнести существование своеобразных трендов (своего рода модных тенденций) в изучении биомаркеров, которые легко прослеживаются при хронологическом анализе публикаций.

Заключение. На основании проведенного анализа данных литературы сформирована совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе сердечной недостаточности, которая потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением, — рабочая аналитическая панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда: NT-proBNP, BNP, сердечные вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3 и остеопонтин.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка технологии персонализированной оценки риска повторных тромботических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоэза и интенсивности оборота тромбоцитов», 2019–2021 гг.

Авторский вклад: написание статьи — Л. И. Малинова, Т. П. Денисова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская, Н. Ф. Пучиньян, Т. В. Поварова; утверждение рукописи для публикации — Л. И. Малинова.

References (Литература)

1. Wan TTH, Terry A, Cobb E, et al. Strategies to Modify the Risk of Heart Failure Readmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. Health services research and managerial epidemiology 2017; 4: 2333392817701050.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016.
3. Gupta A, Allen LA, Bhatt DL, et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program Implementation with Readmission and Mortality Outcomes in Heart Failure. JAMA cardiology 2017.
4. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1890–2.
5. Fonarow GC. Biomarker-Guided vs Guideline-Directed Titration of Medical Therapy for Heart Failure. JAMA 2017; 318: 707–8.
6. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation: EPOHA-CHF data. Heart Failure 2006; 7: 4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации: данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7: 4–7).
7. Rukosuev VS, Nanaev AK, Samko AN, et al. The localization of the components of the extracellular matrix and cytoskeleton in myocardial biopsies in alcoholic cardiomyopathy. Biulleten Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR 1989; 12: 88–94.
8. Sanchez-Quintana D, Garcia-Martinez V, Macias D, Hurle JM. Structural arrangement of the extracellular matrix network during myocardial development in the chick embryo heart. Anatomy and embryology 1991; 184: 451–60.
9. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. J Clin Invest 2017; 127: 1600–12.
10. Ueland T, Laugsand LE, Vatten LJ, et al. Extracellular matrix markers and risk of myocardial infarction: The HUNT Study in Norway. Eur J Prev Cardiol 2017; 24: 1161–7.
11. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. European Journal of Heart Failure 2009; 11: 331–5.
12. Liu JH, Chen Y, Zhen Z, et al. Relationship of biomarkers of extracellular matrix with myocardial function in Type 2 diabetes mellitus. Biomark Med 2017; 11: 569–78.
13. Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc 2017; 6.
14. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. N Engl J Med 2015; 373: 96.
15. Belenkov YuN, Privalova EV, Chekneva IS. Brain natriuretic peptide is a modern biomarker of chronic heart failure. Cardiology 2008: 62–9. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид — современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2008: 62–9).
16. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2014; 35: 3434–41.
17. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1890–2.
18. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. Int J Cardiol 2014; 172: e98-e101.
19. Gonzalez GE, Cassaglia P, Noli Truant S, et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. Int J Cardiol 2014; 176: 1423–5.
20. Fiuzat M, Schulte PJ, Felker M, et al. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION. J Card Fail 2014; 20: 38–44.
21. George M, Jena A, Srivatsan V, et al. GDF 15 — A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure. Current cardiology reviews 2016; 12: 37–46.
22. McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. J Immunol 2010; 185: 1222–9.
23. Willems S, Hoefer I, Pasterkamp G. The role of the Interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33 pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment. Minerva Med 2012; 103: 513–24.
24. Michael DR, Ashlin TG, Davies CS, et al. Differential regulation of macropinocytosis in macrophages by cytokines: implications for foam cell formation and atherosclerosis. Cytokine 2013; 64: 357–61.
25. Januzzi JL, Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. J Cardiovasc Transl Res 2013; 6: 493–500.
26. Medeiros NI, Gomes JAS, Correa-Oliveira R. Synergic and antagonistic relationship between MMP-2 and MMP-9 with fibrosis and inflammation in Chagas cardiomyopathy. Parasite Immunol 2017; 39. DOI: 10.1111/pim. 12446.
27. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. Panminerva Med 2017; 59: 241–253.
28. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. Archives of medical science (AMS) 2018; 14: 890–909.
29. Lepojarvi ES, Piira OP, Paakko E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left venticular diastolic filling properties. Front Physiol 2015; 6: 200.
30. Li G, Yan QB, Wei LM. Serum concentrations of hyaluronic acid, procollagen type III NH2-terminal peptide, and laminin in patients with chronic congestive heart failure. Chin Med Sci J 2006; 21: 175–8.
31. Medeiros DM, Velleman SG, Jarrold BB, et al. Ontogeny of enhanced decorin levels and distribution within myocardium of failing hearts. Connective tissue research 2002; 43: 32–43.
32. Chaggar P, Watkins A, Crtichley W, et al. Serum decorin correlates with the heart failure phenotype. Heart Failure Journal 2017; 19 (S. 1): 165.
33. Zhang F, Dang Y, Li Y, et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF-beta1/Smad[3] Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology 2016; 39: 294–302.
34. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? Cardiovasc Res 2013; 99: 111–20.
35. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. Cardiovasc Res 2000; 47: 1–3.
36. Zhi H, Luptak I, Alreja G, et al. Effects of direct Renin inhibition on myocardial fibrosis and cardiac fibroblast function. PLoS One 2013; 8: e81612.
37. Li C, Han R, Kang L, et al. Pirfenidone controls the feedback loop of the AT1R/p38 MAPK/renin-angiotensin system axis by regulating liver X receptor-alpha in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis. Sci Rep 2017; 7: 40523.
38. Pavo N, Goliasch G, Wurm R, et al. Low- and High-renin Heart Failure Phenotypes with Clinical Implications. Clin Chem 2017. DOI: 10.1373/clinchem. 2017.278705.
39. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. Eur J Clin Invest 2006; 36: 771–8.
40. Mockel M, Searle J. Copeptin — marker of acute myocardial infarction. Current atherosclerosis reports 2014; 16: 421.
41. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. Eur J Clin Invest 2006; 36: 771–8.
42. Zhong Y, Wang R, Yan L, et al. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. Clin Chim Acta 2017; 475: 36–43.
43. Liao Y, Takashima S, Maeda N, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. Cardiovasc Res 2005; 67: 705–13.
44. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. Nat Med 2004; 10: 1384–9.
45. Bristow MR, Long CS. Cardiotrophin-1 in heart failure. Circulation 2002; 106: 1430–2.
46. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Hypertension 2014; 63: 483–9.

47. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. Circulation 2015; 131: 1247–59.

48. Franssen C, Gonzalez Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation 2016; 24: 259–67.

49. Lopez B, Gonzalez A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 2449–56.

50. Du W, Piek A, Schouten EM, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. Theranostics 2018; 8: 4155–69.

УДК 616–005.8. 616.411 (045) Оригинальная статья

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ИХ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л. И. Малинова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук;* ***П. В. Долотовская*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***Н. В. Фурман*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***Н. Ф. Пучиньян*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук;* ***Т. Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук.*

PLATELET FUNCTIONAL POOLS UNDER PHARMACOLOGICAL SUPPRESSION OF AGGREGATION IN ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

L. I. Malinova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, DSc;* ***P. V. Dolotovskaya*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD;* ***N. V. Furman*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, PhD;* ***N. F. Puchinyan*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Researcher of the Research Institute of Cardiology, PhD;* ***T. E. Lipatova —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, DSc.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф., Липатова Т. Е. **Функциональная гетерогенность тромбоцитов в условиях фармакологической супрессии их агрегационной активности при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: клиническое значение. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 779–783.**

Цель: изучить клиническое значение функциональной гетерогенности тромбоцитов периферического пула, оцениваемое с помощью коллагена и АДФ, в условиях фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов при остром коронарном синдроме (ОКС). *Материал и методы.* Исследовали 374 пациента с ОКС. Функциональную активность тромбоцитов (ФАТ) изучали в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии. Функциональную гетерогенность тромбоцитов изучали собственным методом с оценкой ΔA_k (агрегация функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)), ΔS_k (секреция функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)) и ΔA_i (степень функциональной гетерогенности тромбоцитов). Период наблюдения составил 24 месяца с момента манифестации ОКС. *Результаты*. Статистически значимой динамики как АДФ-, так и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов не выявлено. На фоне двойной антиагрегантной терапии к 7-му дню наблюдения статистически значимо снижались параметры функциональной гетерогенности тромбоцитов: ΔA_k 2 (0; 3) vs 1 (0; 2) Ом, p=0,049; ΔS_k 0,26 (0,15; 0,47) vs 0,19 (0; 0,26) нмоль, p=0,07. Превышение ΔA_i, степени функциональной гетерогенности тромбоцитов, определяемой на 2-е сутки с момента манифестации ОКС, порога в 2 Ом, ассоциировано со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромботических событий (ОР 1,8 ДИ 1,2; 3,1). *Заключение*. Выявлена динамика функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Высокая степень функциональной гетерогенности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом ассоциирована со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромботических событий.

Ключевые слова: тромбоциты, острый коронарный синдром.

Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Puchinyan NF, Lipatova TE. **Platelet functional pools under pharmacological suppression of aggregation in ST segment elevation myocardial infarction. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 779–783.**

The purpose of the study is to investigate clinical significance of peripheral pool platelets functional heterogeneity, assessed with combination of collagen and ADP, under pharmacological suppression of platelet aggregation in acute coronary syndrome. *Material and Methods.* The study involved 374 patients with acute coronary syndrome (ACS). Functional activity of platelets (FAT) was studied on the first, the 7th and 30th days after ACS manifestation in the whole blood by impedance and luminescent aggregometry. The functional heterogeneity of platelets was studied using our own method with an estimate of ΔA_k (functional subpopulation of platelets aggregation (cluster II)), ΔS_k (the functional subpopulation of platelets secretion (cluster II)) and ΔA_i (a parameter of platelets functional heterogeneity). The follow-up period was 24 months after ACS manifestation. *Results*. In the study sample ADP- and collagen-induced platelet aggregation remained almost constant during the whole observation period. It was established that in patients treated with

double antiplatelet therapy parameters of functional platelet heterogeneity statistically significantly decreased by the seventh day of observation: ΔA_k 2 (0; 3) vs 1 (0; 2) Ohm, p=0,049; ΔS_k 0.26 (0.15; 0.47) vs 0.19 (0; 0.26) nmol, p=0.07. The excess of ΔA_i, measured on the second day after ACS manifestation, a threshold of 2 Ohms, was associated with a significant increase in the 30-day risk of rethrombotic events (HR 1.8; CI 1.2; 3.1). *Conclusion.* The dynamics of platelet functional heterogeneity was revealed in patients with acute coronary syndrome treated with double antiplatelet therapy. A high degree of platelet functional heterogeneity in patients with acute coronary syndrome was associated with a significant increase in the 30-day risk of rethrombotic events.

Key words: platelets, acute coronary syndrome.

Введение. Тромбоциты принимают участие в восстановлении поврежденного эндотелия, начальных этапах тромбообразования при повреждении сосудистой стенки, регуляторных процессах ранозаживления, воспалении и ангиогенезе. При этом, согласно классическим представлениям, при выполнении их физиологических функций тромбоциты себя ведут как гомогенная популяция клеточных элементов крови [1]. Однако в ряде работ установлено, что зависимость характеристик агрегационной способности тромбоцитов не напрямую зависит от их количества, а у пациентов с тромбоцитопенией и низким количеством тромбоцитов в периферической крови не обязательно развивается кровотечение [2]. К настоящему времени доказано, что ответ на антиагрегантную терапию может различаться, а высокая агрегационная активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдром на фоне медикаментозной супрессии рассматривается как фактор риска повторных ишемических (тромботических) событий [3]. Таким образом, встает вопрос о функциональной гетерогенности тромбоцитов, циркулирующих в системном кровотоке.

Одной из первых работ, посвященных функциональной гетерогенности тромбоцитов, стало исследование O. Behnke с соавт. [4]. Эта же группа предложила объяснение функциональной гетерогенности тромбоцитов, не различающихся морфологически: наличие/отсутствие фосфотирозиназы [5]. Дальнейшие исследования по расшифровке функциональной гетерогенности тромбоцитов выявили наличие кластеризации тромбоцитов по факту экспрессии V фактора [6] и привнесли термин «COAT тромбоциты» (тромбоциты, активируемые симультанно коллагеном и тромбином, — COllagen And Thrombin), который впоследствии был «адаптирован» для русского языка как «укутанные тромбоциты». Закономерно был поставлен вопрос о критичности именно сочетания коллагена и тромбина для функциональной кластеризации тромбоцитов, тем более что, по имеющимся данным, непосредственный субстрат для тромбина при кластеризации тромбоцитов, как таковой, отсутствует [7]. Более того, открытие функциональной неоднородности существенно усложнило в принципе понимание процесса активации свертывания крови.

Использование так называемой двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при остром коронарном синдроме (ОКС) требует точного баланса эффективности (подавление агрегации тромбоцитов) и безопасности (риск кровотечения), в связи с чем проблема терапевтического мониторинга антитромбоцитарной терапии остается актуальной и, к сожалению, далекой от разрешения, так как существующие методы оценки функциональной активности тромбоцитов не доказали своей эффективности в плане рутинного мониторирования в клинической практике [8].

Цель: изучить клиническое значение функциональной гетерогенности тромбоцитов периферического пула, оцениваемое с помощью коллагена и АДФ, в условиях фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов при остром коронарном синдроме.

Материал и методы. В исследование было вовлечено 374 пациента с острым коронарным синдромом, характеристики которых представлены в табл. 1. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую антиагрегантную, которая проводилась препаратами ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелем или тикагрелором.

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, Me (25%; 75%)

Характеристики	n = 374
Возраст, лет	63 (57; 73)
ИМТ, кг/м^2	25,8 (23,0; 30,2)
Мужской пол, %	62,3
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	25,7
Длительность анамнеза ИБС, лет	6,1 (3,4; 10,8)
Перенесенный ИМ, %	10,9
Чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе, %	5,4
Артериальная гипертензия, %	24,9
Сахарный диабет 2-го типа, %	3,5
Курение, %	28,9
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), %	25,9

Продолжение табл. 1

Характеристики	n = 374
Стадия ХСН, Mod (частота, %)	IIa (64,9)
Острая сердечная недостаточность (ОСН) при поступлении, %	98,4
Класс ОСН по T. Killip, Mod (частота, %)	I (56,3)
Скрининговые гематологические параметры	
Гемоглобин, г/л	129 (117; 141)
Гематокрит, %	41 (35; 45)
Эритроциты, $*10^{12}$/л	4,31 (3,93; 4,72)
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	253 (208; 299)
Лейкоциты, $*10^{9}$/л	8,6 (6,8; 10,9)
СОЭ, мм/ч	15 (10; 22)
Скрининговые биохимические и гемостазиологические параметры	
Креатинин, мкмоль/л	89 (73; 106)
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,4; 7,4)
Общий холестерин, ммоль/л	5,21 (4,2; 6,24)
Триглицериды, ммоль/л	1,25 (0,74; 1,76)
Протромбиновое время, сек	17,7 (16,7; 19,4)
Фибриноген, г/л	2,5 (1,8; 4,0)
АЧТВ, сек	25,85 (23,8; 29,15)
Тромбиновое время, сек	20,3 (16,7; 25,3)
Антитромбин, %	96 (78; 108)

Пациенты с известными гематологическими, онкологическими заболеваниями, с уровнем тромбоцитов менее 150 и более $450*10^{9}$/л исключались из исследования.

Исследование проводилось в соответствии с принципами проведения биомедицинских исследований, изложенных в Хельсинкской декларации. Участие пациентов было добровольным, все больные подписали добровольное информированное согласие, протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом.

Методы изучения функциональной гетерогенности тромбоцитов. Нами разработан способ определения агрегационной активности тромбоцитов, включающий определение параметров общего электрического сопротивления (импеданса) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации тромбоцитов на сформировавшемся монослое при добавлении к одному исследуемому образцу цельной крови двух индукторов агрегации: раствора аденозиндифосфата (АДФ) и суспензии коллагена, а также параметров реакции высвобождения АДФ тромбоцитами во времени путем оценки биолюминесценции АТФ (аденозинтрифосфат, образующийся в ходе транформации АДФ) [9].

Оценивались следующие параметры: $\Delta A_к$ — прирост степени агрегации с использованием второго индуктора, характеристика собственно гипореактив-

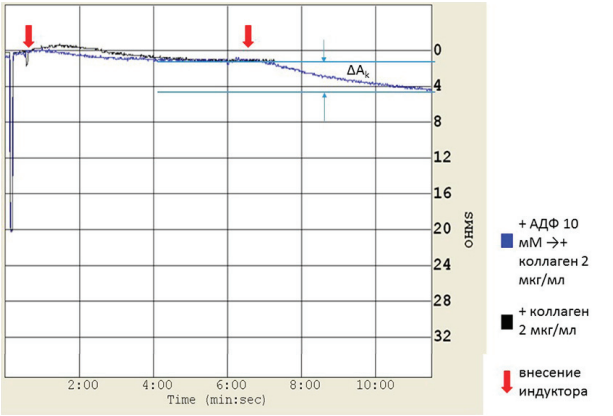


Рис. 1. Оценка функциональной кластеризации тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегации: агрегация субпопуляции тромбоцитов (кластер II). Тест «АДФ → коллаген». Пациент М., 56 лет, ИМ без подъема ST, 12 часов с момента манифестации, аспирин+клопидогрел

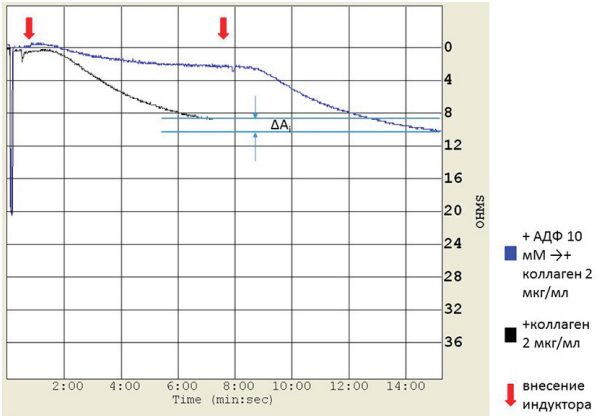


Рис. 2. Оценка функциональной кластеризации тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегации: степень гетерогенности тромбоцитов (кластер II). Тест «АДФ → коллаген». Пациент И., 61 год, ИМ с подъемом ST, 6 часов с момента манифестации, аспирин+тиклопидин

Таблица 2

Динамика параметров агрегационной активности тромбоцитов с использованием одного и двух индукторов агрегации, Me (25%;75%)

Индуктор	Функция тромбоцитов	Параметр, ед.	При поступлении	На 7-й день	p
АДФ	Агрегация	Amax, Ом	1 (0; 4)	1 (0; 3)	0,404
	Секреция	Smax, нмоль	0,32 (0,14; 0,52)	0,3 (0,16; 0,48)	0,451
АДФ →коллаген	Агрегация	ΔA_k, Ом	2 (0;3)	1 (0; 2)	0,049
	Секреция	ΔSk, нмоль	0,26 (0,15; 0,47)	0,19 (0; 0,26)	0,007

ного кластера тромбоцитов (рис. 1); ΔA_i — разность максимальным амплитуд кривых агрегации с использованием одного и двух индукторов — степень гетерогенности тромбоцитов (рис. 2), A_{max} — максимальная амплитуда кривой агрегации, с использованием двух индукторов и S_{max} — максимальная амплитуда кривой секреции.

Функциональная активность тромбоцитов изучалась в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии с использованием агрегометра Chronolog 700 (США) и программного пакета Aggrolink 8, версия 1.2.2. Использовались аденозиндифосфат (АДФ, 10 мкМ), коллаген (2 мкг/мл).

Проводилось сопоставление полученных данных о функциональной гетерогенности тромбоцитов с клиническим исходом заболевания — смертью, развитием осложнений, рецидивов заболевания, послуживших причиной повторных госпитализаций, в течение 24 месяцев с момента манифестации ОКС.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программных пакетов Statistica 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel 2010. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро — Уилка. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием двустороннего критерия Манна — Уитни. Выполнялся дисперсионный анализ с повторными измерениями Friedman (Friedman ANOVA), корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Проводилось сравнение частот бинарного признака в несвязанных группах, результаты представлены в виде отношения рисков (ОР) и доверительного интервала для ОР. Данные представлены в виде медианы и поквартильного разброса (IQR). Статистическая значимость α принята за 5%.

Результаты. Определение ФАТ в первой точке проводилось после нагрузочной дозы препаратов ацетилсалициловой кислоты и в 84% блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, которые пациент получал при первичном медицинском контакте. В связи с этим, как правило, наблюдались фармакологически обусловленные сниженные параметры агрегации и секреции. Установлено отсутствие статистически значимой динамики параметров АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на протяжении 30 дней наблюдений: Friedman ANOVA p=0,133 и p=0,747 соответственно. Единственным исключением, как и в случае коллаген-индуцированной агрегации, стало время задержки реакции секреции: Friedman ANOVA p=0,016, которое значимо нарастало к 7-м суткам с момента манифестации ОКС и снижалось к 30-м суткам. Как и при коллаген-индуцированной агрегации, подгруппа пациентов с ОКС с летальным исходом выделялась наибольшими значениями максимальной амплитуды агрегации, и это различие было статистически достоверным: 8 (6; 12) vs 11 (9; 13) Ом, p=0,031.

У больных ОКС на фоне ДАТ к 7-му дню наблюдения статистически достоверно снижались как ΔA_k, так и ΔS_k, в отличие от степени как АДФ-, так и коллаген-индуцированной агрегации (табл. 2).

При определении значимости изучаемых параметров функциональной активности тромбоцитов в плане прогнозирования наступления неблагоприятного кардиоваскулярного события установлено, что превышение ΔA_i, степени функциональной гетерогенности тромбоцитов, определяемой на 2-е сутки с момента манифестации ОКС, порога в 2 Ом, было ассоциировано с значимым ростом 30-дневного риска повторных тромботических событий (ОР 1,8 ДИ 1,2; 3,1).

Обсуждение. Исторически так сложилось, что невозможно говорить о функциональной гетерогенности тромбоцитов, не касаясь СОАТ тромбоцитов, хотя, безусловно, терминологический аппарат не отработан. Принципиально важной является именно неоднородность тромбоцитов по их участию в процессах свертывания крови, не связанная с тромбоцитогенезом или старением, не имеющая морфологических характеристик.

Так, исследованиями G.L. Dale установлено, что в процессе активации тромбоцитов коллагеном и тромбином, у части клеток на поверхности экспрессируются многие а-гранулярные белки: фактор V, фибриноген, фактор фон Виллебранта, тромбоспондин, фибронектин и α^2-антиплазмин [10]. Однако причина неодинакового ответа на стимуляцию до сих пор неизвестна [11].

Среди уже известных активаторов тромбоцитов для функциональной кластеризации доказано значение коллагена, тромбина, конвульксина, U46619, АДФ, однако их комбинации и роль per se также остаются не вполне ясными [12]. Полученные данные доказывают способность комбинации коллагена и АДФ к функциональной кластеризации тромбоцитов. Мы, конечно, задавались вопросом о влиянии антитромбоцитарной терапии на этот процесс. Для ответа обследовано 10 клинически здоровых добровольцев сопоставимого с основной выборкой исследования возраста, которые соответственно не получали антиагреганты. Применение комбинации АДФ и коллагена у них сопровождалось аналогичной динамикой агрегации и секреции тромбоцитов, что, в свою очередь, является отражением функциональной кластеризации тромбоцитов.

В реальной клинической практике при проведении ДАТ пациенту с ОКС особенно остро стоит вопрос о ее длительности [13]. С этих позиций особый интерес приобретает выявленная динамика степени функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне ДАТ, как потенциальный маркер соотношения рисков тромбоза и кровотечения, что, безусловно, нуждается в дальнейших исследованиях. Полученные на доста-

точно представительной выборке пациентов данные о прогностической значимости степени функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегационной активности иллюстрируют возможности совершенствования антиагрегантной терапии при ОКС.

Заключение. Выявлена динамика функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Высокая степень функциональной гетерогенности тромбоцитов ассоциирована с значимым ростом 30-дневного риска повторных тромботических событий.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка технологии персонализированной оценки риска повторных тромботических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоэза и интенсивности оборота тромбоцитов», 2019–2021 гг.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Л.И. Малинова; получение и анализ данных — Л.И. Малинова, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян, Т.Е. Липатова; утверждение рукописи для публикации — Л.И. Малинова, Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost 2011; 105 (Suppl 1): S13–33.

2. Szasz R, Dale GL. COAT platelets. Curr Opin Hematol 2003; 10: 351–5.

3. Wurtz M, Grove EL. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance. Curr Pharm Des 2012; 18: 5344–61.

4. Behnke O, Forer A. Blood platelet heterogeneity: evidence for two classes of platelets in man and rat. Br J Haematol 1993; 84: 686–93.

5. Behnke O. Blood platelet heterogeneity: a functional hierarchy in the platelet population. Br J Haematol 1995; 91: 991–9.

6. Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, et al. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. Blood 2000; 95: 1694–702.

7. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, et al. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. Cell 1991; 64: 1057–68.

8. Alekyan BG, Abugov SA, Andreev DA, et al. The role of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2014; 10: 679–87. Russian (Алекян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А. и др.) Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10: 679–87.

9. A method for determining platelet aggregation activity in patients with acute coronary syndrome: Patent for invention RU 2619858 C1/Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV. In: Inventions. Utility Models: Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks. Moscow, 2017. Russian (Способ определения агрегационной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом: патент на изобретение RU 2619858 C1/Л.И. Малинова, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман. В кн.: Изобретения. Полезные модели: официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. М., 2017).

10. Dale GL, Friese P, Batar P, et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. Nature 2002; 415: 175–9.

11. Bertaggia Calderara D, Crettaz D, Aliotta A, et al. Generation of procoagulant collagen- and thrombin-activated platelets in platelet concentrates derived from buffy coat: the role of processing, pathogen inactivation, and storage. Transfusion 2018; 58: 2395–406.

12. Alberio LJ, Clemetson KJ. All platelets are not equal: COAT platelets. Current hematology reports 2004; 3: 338–43.

13. Barbarash OL, Kashtalap VV. Duration of dual antiplatelet therapy: Facts and Assumptions. Russian Journal of Cardiology 2016; 130: 75–83. Russian (Барбараш О. Л, Кашталап В.В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии: факты и предположения. Российский кардиологический журнал 2016; 130: 75–83).

УДК 537.86 Оригинальная статья

НИЗКОЧАСТОТНЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОСОСУДОВ КОЖИ: ДИНАМИКА, СИНХРОНИЗАЦИЯ И СООТВЕТСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЯМ СОСУДИСТОГО ТОНУСА В ХОДЕ ТИЛТ-ТЕСТА

С.А. Миронов *— ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь» (Москва), врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, кандидат медицинских наук;* ***А.Р. Киселев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий, доцент, доктор медицинских наук;* ***М.А. Симонян*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета;* ***В.А. Шварц*** *— ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук;* ***А.С. Караваев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор физико-математических наук;* ***Е.И. Боровкова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат физико-математических наук;* ***Ю.М. Ишбулатов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, младший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий;* ***Ю.В. Попова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат медицинских наук;* ***О.М. Посненкова*** *— ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор медицинских наук;* ***В.И. Гриднев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ кардиологии, доцент, доктор медицинских наук.*

LOW-FREQUENCY SKIN MICROVASCULAR OSCILLATIONS: DYNAMICS, SYNCHRONIZATION AND COMPLIANCE WITH CHANGES IN VASCULAR TONE DURING THE TILT TEST

S.A. Mironov *— Central Clinical Military Hospital (Moscow), Doctor of X-ray endovascular diagnostics and treatment, PhD;* ***A.R. Kiselev*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of New Cardiological Informational Technologies, Associate Professor, DSc;* ***M.A. Simonyan*** *— Saratov State Medical University*

n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine; ***V. A. Shvartz*** *— Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Researcher of the Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, PhD;* ***A. S. Karavaev*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Leading Researcher of the Department of New Cardiological Information Technologies, DSc;* ***E. I. Borovkova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Researcher of the Department of New Cardiological Information Technologies, PhD;* ***Yu. M. Ishbulatov*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Researcher of the Department of New Cardiological Information Technologies;* ***Yu. V. Popova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Senior Researcher of the Department of New Cardiological Information Technologies, PhD;* ***O. M. Posnenkova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Leading Researcher of the Department of New Cardiological Information Technologies, DSc;* ***V. I. Gridnev*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Director of Research Institute of Cardiology, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Миронов С. А., Киселев А. Р., Симонян М. А., Шварц В. А., Караваев А. С., Боровкова Е. И., Ишбулатов Ю. М., Попова Ю. В., Посненкова О. М., Гриднев В. И. **Низкочастотные колебания микрососудов кожи: динамика, синхронизация и соответствие изменениям сосудистого тонуса в ходе тилт-теста. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 783–790.**

Цель: изучить динамику низкочастотных колебаний (LF; основная частота около 0,1 Гц) в спектрах пальцевых фотоплетизмограмм (ФПГ), их синхронизацию с подобным LF-ритмом в кардиоинтервалограмме (КИГ) и соответствие изменениям сосудистого тонуса в течение тилт-теста у здоровых добровольцев. *Материал и методы.* Проанализированы синхронные записи КИГ, дыхания, реовазографии левого плеча и ФПГ с ладонных поверхностей дистальных фаланг безымянных пальцев, а также данные центральной гемодинамики методом импедансной реокардиографии у 30 здоровых добровольцев в течение тилт-теста. Изучена динамика LF-колебаний в сигналах ФПГ, их связь (в т. ч. синхронизация) с аналогичными колебаниями в КИГ и показателями сосудистого тонуса. *Результаты.* На этапах тилт-теста значения мощности LF-колебаний в спектрах ФПГ не имели статистически значимых отличий. В период ортостаза индекс синхронизации LF-колебаний увеличивался ($p<0,01$). Не выявлено корреляций между мощностью LF-колебаний в спектрах ФПГ и показателями сосудистого тонуса. *Заключение.* Отсутствие значимых изменений мощности LF-колебаний в спектрах ФПГ в группе здоровых добровольцев на этапах тилт-теста не соответствует динамике показателей сосудистого тонуса, оцененного по данным реографии. При этом наблюдали усиление взаимодействия подсистем вегетативной регуляции («сердечный ритм — дистальный кровоток») в виде повышения синхронизации LF-колебаний.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, фотоплетизмограмма, вегетативная регуляция, периферический сосудистый тонус.

Mironov SA, Kiselev AR, Simonyan MA, Shvartz VA, Karavaev AS, Borovkova EI, Ishbulatov YuM, Popova YuV, Posnenkova OM, Gridnev VI. **Low-frequency skin microvascular oscillations: dynamics, synchronization and compliance with changes in vascular tone during the tilt test. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 783–790.**

The purpose is to study the dynamics of low-frequency oscillations (LF; basic frequency of about 0.1 Hz) in the spectra of fingerprint photoplethysmograms (PPG), their synchronization with a similar LF-rhythm in cardiointervalogram (CIG) and compliance with changes in vascular tone during the tilt test in healthy volunteers. *Material and Methods.* Synchronous cardiointerval recording, breathing recording, left shoulder rheovasography and PPG records from the palm surfaces of distal phalanges of anonymous fingers were analyzed, as well as central hemodynamics data by impedance rheocardiography in 30 healthy volunteers during the tilt test. Dynamics of LF-oscillations in PPG signals, their interaction (including synchronization) with similar oscillations in CIG and vascular tone parameters were studied. *Results.* At the stages of tilt test the values of LF-oscillations power in the spectra of PPG had no statistically significant differences. During the tilt test the index of synchronization of LF-oscillations increased ($p<0.01$). No correlations were found between the power of LF-oscillations in PPG spectra and vascular tone parameters. *Conclusion.* Absence of significant changes in LF-oscillations power in PPG spectra in the group of healthy volunteers at the stages of tilt test does not correspond to the dynamics of vascular tone parameters, estimated according to rheography data. At the same time, increased interaction between the autonomic regulation subsystems (heart rhythm — distal blood flow) was observed and resulted in the increase of of LF-oscillations synchronization.

Key words: variability of heart rhythm, photoplethysmogram, autonomic control, peripheral vascular tone.

Введение. Для изучения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) в настоящее время используются различные подходы: анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), анализ вариабельности артериального давления (АД), оценка синхронизации различных колебательных процессов (например, кардиореспиратоная синхронизация, синхронизация низкочастотных колебаний) и др. [1–4]. Изучению синхронизации низкочастотных (low frequency — LF) колебаний (с основной частотой около 0,1 Гц), выявляемых в различных биологических сигналах ССС, посвящен ряд наших предшествующих фундаментальных и клинических работ [4, 5]. Данные колебания выявляются в ВСР [6], колебаниях АД [7], периферическом кровотоке и микроциркуляции [8]. Относительно природы LF-колебаний в ВСР и АД существуют две основные гипотезы: центрогенная [9] и барорефлекторная [10], которые по сути обе верны. Однако интерпретация подобных колебаний в периферическом кровотоке, в частности в сигнале фотоплетизмограмм (ФПГ), остается дискуссионным вопросом.

Фотоплетизмография — один из часто используемых методов для оценки периферического кровотока [11]. Регистрация сигнала ФПГ может выполняться на разных участках тела человека, однако наиболее типичным местом регистрации являются пальцы рук. Сигнал ФПГ характеризует кровенаполнение значительного объема тканей пальца с расположенными в них сосудами различного диаметра и физиологического предназначения (пальцевые артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены) [12]. Колебания тока крови в этих сосудах определяют спектральную плотность компонентов сигнала ФПГ. Ранее было показано, что LF-колебания в ритме сердца и в дистальном сосудистом русле, оцениваемом по сигналу ФПГ, периодически синхронизируются друг с другом, обеспечивая функциональное взаимодействие между механизмами вегетативной регуляции в этих отделах ССС [4, 5]. Для удобства оценки степени синхронизации нами предложена мера — индекс *S*,

Ответственный автор — Киселев Антон Робертович
Тел.: +7 (8452) 669873
E-mail: kiselev@cardio-it.ru

который показал свое потенциально важное клиническое значение [5].

Традиционно LF-колебания рассматривают в качестве маркера симпатической активности на уровне сердца, АД и микроциркуляторного русла [13].

Цель: изучить динамику LF-колебаний, выделенных из пальцевых фотоплетизмограмм, их синхронизацию с подобным (0,1 Гц) ритмом в кардиоинтервалограмме и соответствие изменениям сосудистого тонуса в период проведения пассивной ортостатической пробы (тилт-теста) у здоровых добровольцев.

Решение поставленной цели имеет значение для развития диагностических методов в кардиологии.

Материал и методы. В исследование включено 30 здоровых волонтеров (26 мужчин и 4 женщины) в возрасте 26,5 (25,0; 29,0) года, с индексом массы тела 24,0 (22,0; 25,7) кг/м^2 (данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона), без пред- и обморочных состояний в анамнезе. Все испытуемые дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Всем добровольцам при спонтанном дыхании проведен тилт-тест с углом наклона стола 70º. Выполнялась синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), дыхания (при помощи респираторного пояса), реокардиографии, реовазографии (РВГ) левого плеча и ФПГ с ладонных поверхностей дистальных фаланг безымянных пальцев. Указанные биологические сигналы регистрировались при помощи реографа-полианализатора РГПА-6/12 «Реан-Поли» (модификация 04) (Медиком МТД, Россия).

Перед началом пробы испытуемый находился в положении лёжа в расслабленном бодрствовании не менее 10 минут. Синхронную регистрацию сигналов производили через 3 минуты от начала каждого этапа функциональной пробы (положение «лёжа»/положение «стоя») продолжительностью по 10 минут (данные использовались для оценки нервной регуляции). С 11-й минуты, в течение 60±10 секунд, рассчитывались показатели центральной гемодинамики (в анализ включали 10 последовательных сердечных сокращений) и частота дыхания. В целом тилт-тест продолжался около 35–40 минут. Все исследования проводились в одно и то же время суток (13.00–17.00). Для дальнейшего анализа отбирались записи сигналов, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

При анализе ВСР оценивались следующие показатели [1]: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), мощности высокочастотного (high frequency — HF 0,15–0,4 Гц) и низкочастотного (low frequency — LF 0,04–0,15 Гц) диапазонов спектра, выраженные в нормализованных единицах (далее по тексту обозначены как HF, n. u. и LF, n. u. соответственно), а также показатель LF/HF. Аналогичные показатели вычислены и для сигналов ФПГ. Также вычислялось значение индекса синхронизации (*S*) для LF-колебаний, выделенных из ВСР и ФПГ, согласно ранее описанной нами методике [5].

Методом тетраполярной грудной реографии по В. Г. Кубичеку рассчитывали ударный объем крови, оценивали факторы, определяющие величину сердечного выброса. Для нивелирования индивидуальных антропометрических особенностей изучаемые показатели приводили к площади поверхности тела, определяемой по формуле Дюбуа.

С помощью двух идентичных рефлектометрических ФПГ-датчиков определяли амплитуду систолической волны (АСВ), характеризующую пульсовое кровенаполнение сосудов. Конструктивно ФПГ-датчики были интегрированные, расстояние между светодиодом (950 нм) и фотоприёмником 1,8 мм, что предполагает максимум восприятия на глубине до 1,0 мм.

Используя РВГ и ФПГ, оценивали время распространения пульсовой волны (время от зубца R синхронно записанной ЭКГ до начало очередной реографической или фотоплетизмографической волны), характеризующее суммарное состояние артерий, расположенных выше исследуемого участка, главным образом их упругоэластические свойства и тонус [14, 15]. Далее рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), по смыслу показатель аналогичен предыдущему, но учитывает расстояние, пройденное пульсовой вольной, т. е. нивелирует антропометрические отличия участвующих в исследовании добровольцев. Определяли комбинированную СРПВ (аортопальцевой сегмент), отдельно на уровне артерий эластического (аортоподмышечный сегмент, СРПВ э) и мышечного типов (плечепальцевой сегмент, СРПВ м), а также отношение СРПВ м/э.

Контроль уровня артериального давления осуществлялся с помощью автоматического тонометра на плечо Omron i-C10.

Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета Statistica 6.1. Исходно все данные проверены на соответствие закону нормального распределения на основе критерия Шапиро — Уилка. Выявлено, что структура некоторых параметров не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Анализ показателей в динамике проводился с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок и с помощью метода Манна — Уитни для несвязанных выборок. Данные представлены в виде медианы и значений квартильного диапазона Me (25%; 75%). Для исследования корреляционных связей применяли непараметрический критерий Спирмена. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты. Тилт-тест не спровоцировал синкопе ни у одного из добровольцев. Изменения частоты дыхания и показателей центральной гемодинамики в ходе функциональной пробы представлены в табл. 1. В положении «стоя» регистрировались

Таблица 1

Изменение показателей центральной гемодинамики в ходе тилт-теста у здоровых лиц

Показатель	Этапы функциональной пробы		p	Δ, %
	Положение «лёжа», n=30	Положение «стоя», n=30		
Средняя ЧД, кол/мин	15,8 (14,3; 18,1)	16,2 (14,5; 19,3)	0,903	
Средняя ЧСС, уд/мин	60,0 (55,0; 63,0)	80,5 (74,0; 90,0)	<0,001	35,0 (28,2; 44,6)
СД, мм рт. ст.	117,0 (110,0; 125,0)	116 (108,0; 128,0)	0,751	–2,7 (–9,0; 1,8)

Окончание табл. 1

Показатель	Этапы функциональной пробы		p	Δ, %
	Положение «лёжа», n=30	Положение «стоя», n=30		
ДД, мм рт. ст.	70,0 (69,0; 75,0)	84,0 (78,0; 88,0)	<0,001	18,8 (12,5; 23,9)
ПД, мм рт. ст.	45,0 (40,0; 50,0)	32,0 (26,0; 39,0)	<0,001	–34,0 (–43,1; –26,6)
САД, мм рт. ст.	91,0 (87,0; 95,0)	97,0 (92,0; 105,0)	0,013	6,3 (2,1; 10,9)
КДДЛЖ, мм рт. ст.	11,8 (11,1; 12,5)	10,0 (8,9; 10,7)	<0,001	–14,9 (–23,7; –9,5)
УИ, мл/м^2	50,2 (42,4; 61,5)	27,5 (20,6; 33,0)	<0,001	–47,2 (–56,7; –34,5)
СИ, л/(мин*м^2)	3,0 (2,6; 3,5)	2,2 (1,8; 2,5)	<0,001	–29,1 (–37,1; –13,0)
DO2I, мл/мин/м^2	558,0 (485,4; 654,7)	416,6 (334,8; 465,0)	<0,001	–29,1 (–37,1; –13,0)
ИОПСС, дин*с/см-5/м^2	2411,6 (2020,2; 2683,6)	3818,4 (3085,1; 4509,4)	<0,001	62,4 (43,3; 82,1)

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона Me (25%; 75%); ЧД — частота дыхания; ЧСС — частота сердечных сокращений; СД — систолическое артериальное давление; ДД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; САД — среднее артериальное давление; КДДЛЖ — конечное диастолическое давление в полости левого желудочка; УИ — ударный индекс; СИ — сердечный индекс; DO_2I — индекс доставки кислорода; ИОПСС — индекс общего периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 2

Изменение пульсового кровенаполнения по данным фотоплетизмографии в ходе тилт-теста у здоровых лиц

Показатель	Положение «лёжа», n=30	Положение «стоя», n=30	p	Δ, %
ACB-R, pm	3,7 (1,0; 4,4)	0,8 (0,5; 1,5)	<0,001	–58,9 (–81,4; –30,0)
ACB-L, pm	4,3 (2,0; 5,8)	1,2 (0,7; 2,2)	<0,001	–59,6 (–77,7; –37,1)

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона Me (25%; 75%); ACB — амплитуда систолической волны на уровне дистальной фаланги безымянного пальца; R — правая рука; L — левая рука.

Таблица 3

Динамика скорости распространения пульсовой волны в ходе тилт-теста у здоровых лиц

Сегмент	Этапы функциональной пробы		p	Δ,%
	Положение «лёжа», n=30	Положение «стоя», n=30		
Аортопальцевой (R), м/с	6,5 (6,2; 6,9)	6,36 (6,0; 6,6)	0,211	
Аортопальцевой (L), м/с	6,7 (6,4; 7,1)	6,31 (5,82; 6,6)	<0,001	
Аортоподмышеч. (L), м/с	3,6 (3,4; 3,9)	3,0 (2,8; 3,3)	<0,001	
Плечепальцевой (L), м/с	13,6 (12,2; 16,9)	18,6 (14,3; 21,6)	0,002	18,3 (–0,8; 49,2)
СРПВ м/э (L)	3,5 (3,2; 4,5)	5,8 (4,2; 7,3)	0,001	39,2 (10,1; 81,0)

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона Me (25%; 75%); СРПВ м/э — тонус сосудистой стенки; R — правая сторона; L — левая сторона.

достоверные изменения показателей пред-, постнагрузки и насосной функции сердца, а также снижение транспорта кислорода к тканям (DO_2I) на ~30%.

В табл. 2 показано снижение пульсового кровенаполнения от исходных значений (ΔACB) в симметричных отведениях. При этом корреляционные связи между ACB и спектральными индексами ФПГ (LF, n. u.; LF/HF) на этапах тилт-теста отсутствовали.

Визуально колебания периферического кровотока, наблюдаемые в симметричных областях кожи в течение времени, демонстрировали стабильную синхронность в положении как «лёжа», так и «стоя» (рис. 1).

В табл. 3 представлена динамика СРПВ в различных сегментах сосудистого русла. Все изменения статистически значимые. Обращает на себя внимание увеличение СРПВ на уровне артерий мышечного типа вследствие повышения нейрогенного сосудистого тонуса (ΔСРПВ м/э: 39,2%). Показатель тонуса сосудов и LF-колебания ФПГ-спектров (СРПВ м/э — LF, n. u.) на этапах тилт-теста не коррелировали.

В табл. 4 показана динамика сердечных сокращений, частоты дыхания и показателей вегетативной регуляции ССС на этапах тилт-теста. В положении «лёжа» ЧСС и ЧД соответствовали состоянию покоя.

В положении «лёжа» доля HF-колебаний в спектре ВСР значимо превышала соответствующий показатель в пальцевых ФПГ-спектрах (p<0,001). Пальцевые ФПГ-спектры имели сопоставимые значения по этому показателю (p>0,05), коэффициент корреляции r=0,47 (p<0,01).

В положении «стоя» наблюдалась разнонаправленная динамика HF-колебаний в изучаемых спектрах. Так, в ВСР она понижалась (p<0,001), а в ФПГ повышалась, причем в отведении слева изменения имели статистическую значимость (p<0,01). Пальцевые ФПГ-спектры, как и в положении «лёжа», не имели достоверных отличий в HF-диапазонах (рис. 2). Коэффициент корреляции показателей (HF, n. u.) увеличился до умеренной силы связи (r=0,67, p<0,001).

В положении «лёжа» доля LF-колебаний в спектре ВСР значимо отличалась в меньшую сторону от соот-

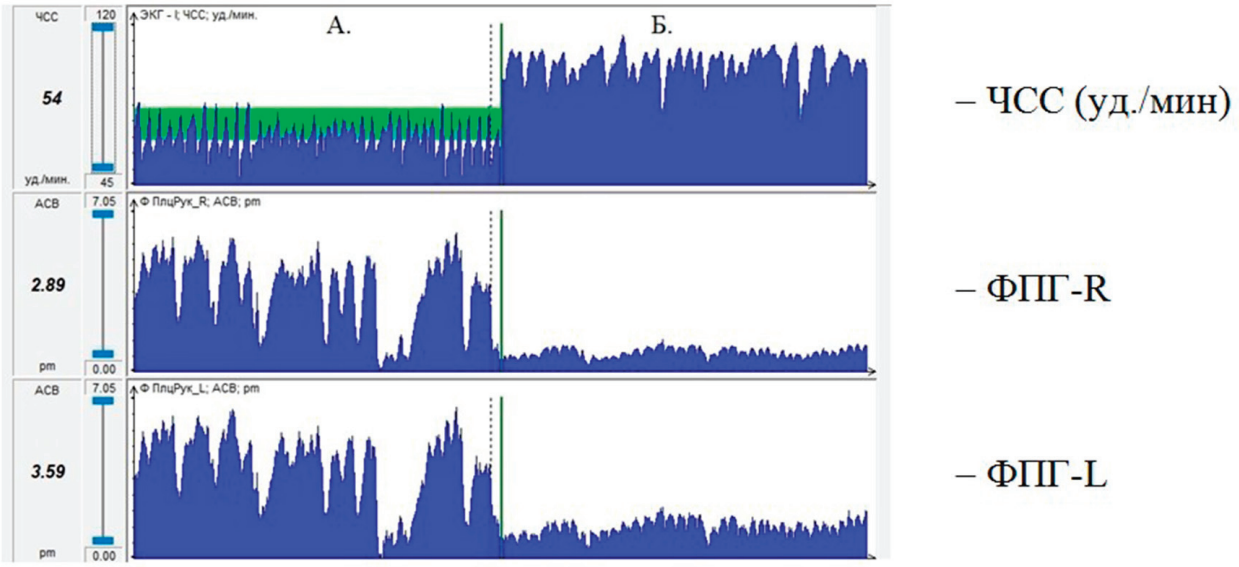


Рис. 1. Одновременная регистрация сердечных сокращений и периферического кровотока в правом (R) и левом (L) безымянных пальцах одного здорового добровольца. Обращает на себя внимание сходство симметричных ФПГ. ФПГ-сигналы показывают синхронное присутствие медленных (в диапазоне 0,1 Гц) колебаний

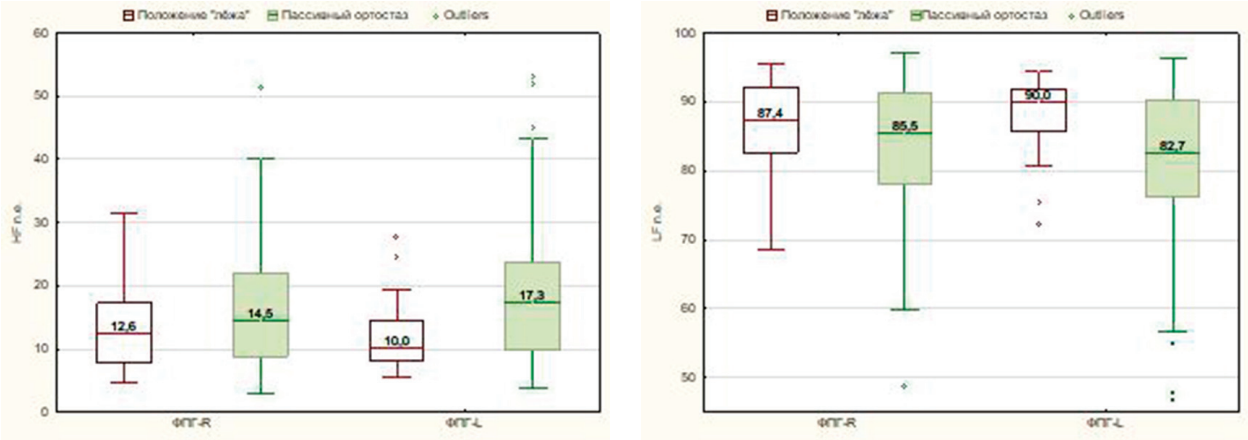


Рис. 2. Динамика HF- и LF-колебаний ФПГ-спектров на этапах тилт-теста. Показано отсутствие достоверной разницы в HF- и LF-диапазонах ФПГ-спектров, выраженных в нормализованных единицах, в положении как «лёжа», так и «стоя»

Таблица 4

Динамика частоты дыхания и показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в ходе тилт-теста у здоровых лиц

Показатель	Этапы функциональной пробы		p	Δ, %
	Положение «лёжа», n=30	Пассивный ортостаз, n=30		
Средняя ЧД, кол/мин	17,4 (15,1; 18,1)	17,2 (15,4; 19,8)	0,424	
Средняя ЧСС, уд/мин	60,0 (56,0; 65,0)	80,0 (75,0; 89,0)	<0,001	
HF, n. u. в спектре ВСР	55,1 (42,0; 65,8)	24,9 (13,5; 35,7)	<0,001	
HF, n. u. в спектре ФПГ-R	12,5 (7,8; 17,3)	14,5 (8,8; 22,0)	0,216	5,9 (–44,1; 162,0)
HF, n. u. в спектре ФПГ-L	10,0 (8,2; 14,3)	17,3 (9,7; 23,7)	0,007	48,9 (2,7; 150,9)
LF, n. u. в спектре ВСР	44,8 (34,1; 57,9)	75,0 (64,2; 86,4)	<0,001	48,9 (27,8; 121,5)
LF, n. u. в спектре ФПГ-R	87,4 (82,6; 92,1)	85,4 (77,9; 91,1)	0,612	–0,8 (–17,6; 5,8)
LF, n. u. в спектре ФПГ-L	89,9 (85,6; 91,7)	82,6 (76,2; 90,2)	0,008	–5,4 (–17,1; –0,2)
LF/HF в спектре ВСР	0,8 (0,5; 1,3)	3,0 (1,7; 6,3)	<0,001	
LF/HF в спектре ФПГ-R	6,9 (4,7; 11,7)	5,8 (3,5; 10,3)	0,325	
LF/HF в спектре ФПГ-L	9,0 (5,9; 11,1)	4,7 (3,2; 9,2)	0,047	

Окончание табл. 4

Показатель	Этапы функциональной пробы		p	Δ, %
	Положение «лёжа», n=30	Пассивный ортостаз, n=30		
S (ВСР-ФПГ-R), %	38,1 (30,3; 44,2)	46,7 (36,4; 58,5)	0,007	27,7 (4,7; 59,7)
S (ВСР-ФПГ-L), %	36,6 (30,8; 45,2)	51,3 (39,3; 57,2)	0,008	25,8 (4,9; 48,0)

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона Me (25%; 75%); ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧД — частота дыхания; ВСР — вариабельность сердечного ритма; ФПГ-R (L) — спектр вариабельности фотоплетизмографической волны, зарегистрированный с дистальной фаланги безымянного пальца правой (R) или левой (L) руки; *S* — индекс синхронизации LF-колебаний в ВСР и ФПГ. Спектральные оценки ВСР и ФПГ оценивались с 1-й по 5-ю минуту включительно в течение каждого этапа функциональной пробы. ЧСС, ЧД и индекс *S* оценивались в течение 10 минут на каждом этапе функциональной пробы.

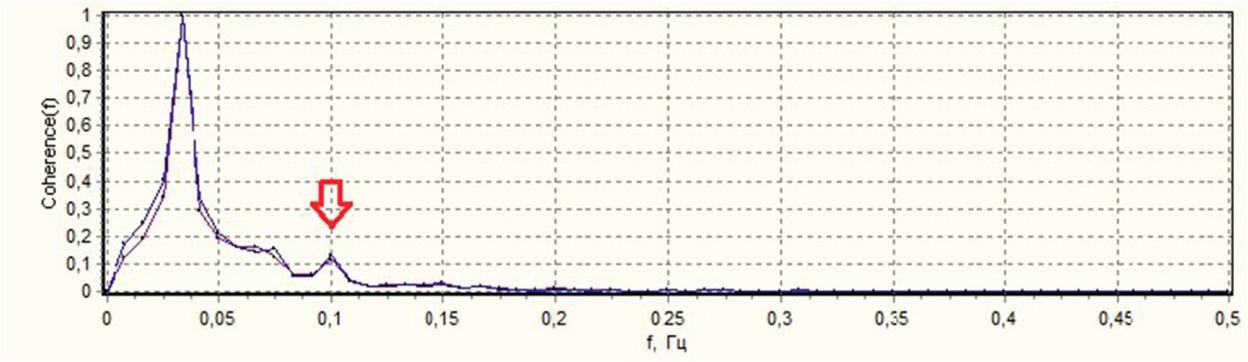


Рис. 3. Спектральная плотность мощности в диапазоне 0,005–0,5 Гц ФПГ-сигналов. Обращает на себя внимание сходство спектрального состава обоих ФПГ-сигналов, имеется четкий пик около 0,1 Гц-частоты (низкочастотные колебания, LF)

ветствующего показателя обеих ФПГ (p<0,001). Пальцевые ФПГ-спектры имели сопоставимые значения в LF-диапазонах (p>0,05). Коэффициент корреляции показателей (LF, n. u.) имел слабую силу связи (r=0,47, p<0,01).

В положении «стоя» наблюдалась разнонаправленная динамика LF-колебаний в изучаемых сигналах. Так, в ВСР она повышалась (p<0,001), а в обеих ФПГ снижалась, причем в отведении слева изменения имели статистическую значимость (p<0,01). Пальцевые ФПГ-спектры, как и в положении «лёжа», не имели достоверных отличий в LF-диапазонах (p>0,05), коэффициент корреляции показателей (LF, n. u.) увеличился до r=0,67 (p<0,001).

Выявлена слабая корреляционная зависимость LF-колебаний, полученных из различных сигналов. Так, для пары (ВСР — ФПГ-R) в положении «лёжа» r=0,31 (p=0,09, близкое к достоверному), в положении «стоя» r=0,41 (p<0,05); для пары (ВСР — ФПГ-L) в положении «лёжа» r=0,39 (p<0,05), в положении «стоя» r=0,21 (p=0,25, статистически не значимо).

На рис. 3 показаны ФПГ-спектры, полученные по тем же данным, что и на рис. 1. Спектры из двух симметричных областей очень похожи, что подтверждается визуальным впечатлением от подобных волн, присутствующих в этих двух сигналах.

В период тилт-теста регистрировалось повышение показателя LF/HF в ВСР и его снижение в пальцевых ФПГ. При этом повышение уровня LF/HF в ВСР обусловлено значимым увеличением мощности LF-колебаний на фоне снижения мощности HF-колебаний. Снижение показателя LF/HF в пальцевых ФПГ происходило в результате увеличения общей мощности колебаний в этих спектрах преимущественно за счет HF-диапазона. Важно отметить, что доля колебаний в LF-диапазоне в изучаемых ФПГ-спектрах значительно превышала долю колебаний в HF-диапазоне на всех этапах наблюдения, что и объясняет высокие значения показателя LF/HF в этих сигналах.

На этапах тилт-теста показатель LF/HF в пальцевых ФПГ имел схожие значения (p>0,05).

Индекс *S* между 0,1 Гц-колебаниями ВСР и каждой ФПГ на этапах тилт-теста был схожим (p>0,05). Переход в вертикальное положение сопровождался достоверным увеличением синхронизованности 0,1 Гц-ритмов для каждой изучаемой пары колебаний (p<0,01).

Обсуждение. Тилт-тест у здоровых испытуемых вызывает стремительный отток венозной крови из органов грудной клетки в регионы, расположенные ниже диафрагмы. Основная масса венозной крови смещается в первые 10 секунд и почти полностью завершается к 3–5-й минуте ортостатического стресса. Дополнительный венозный объем в органы брюшной полости, таза и нижних конечностях может составлять 0,5–1,0 л. Кроме этого, снижение объема циркулирующей крови происходит и из-за снижения объема плазмы за счет транскапиллярной фильтрации в интерстиций. Подсчитано, что через 5 минут объем плазмы уменьшается на 10% (500 мл), а через и 10 минут на 15–20% (700 мл) [16]. Снижение преднагрузки на правое сердце вызывает падение ударного объема левого желудочка и, как результат, уменьшение сердечного выброса приблизительно на 20%. Для поддержания достаточного гемодинамического ответа в условиях пониженного сердечного выброса активируется целая группа рефлексов, направленных на повышение тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы. Увеличивается ЧСС, сократимость миокарда, повышается тонус резистивных и емкостных сосудов. За счет подобных компенсаторных реакций, направленных на предупреждение церебральной гипоперфузии, в представленном исследовании у здоровых лиц среднее артериальное

давление поддерживалось на оптимальном для данной нагрузки уровне (ΔСАД 6,3%, p<0,05).

В период пассивного ортостаза в исследуемой группе добровольцев производительность сердца (ΔСИ) упала на 29,1% (p<0,001), а периферический кровоток (ΔАСВ) на ~60% (p<0,001). Среднее артериальное давление поддерживалось за счет увеличения сердечных сокращений (ΔЧСС 35,0%, p<0,001) и периферического сосудистого сопротивления (ΔИОПСС 62,4%, p<0,001). Другие функции сердечно-сосудистой системы (преднагрузка, сократимость миокарда, тонус емкостных сосудов и др.) в данной работе не анализировались.

Уменьшение пульсового кровенаполнения (АСВ) в течение пассивного ортостаза обусловлено в том числе снижением ударного объема крови и увеличением сосудистого тонуса. В качестве показателя, характеризующего тонус сосудистой стенки, мы использовали отношение скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа к таковой по сосудам эластического типа (СРПВ м/э). В нашей работе динамика этого показателя совпадала с динамикой общего периферического сосудистого сопротивления. В положении «стоя» коэффициент корреляции в этой паре показателей (СРПВ м/э — ИОПСС) имел умеренную силу связи (r=0,60, p<0,05). Считается, что косвенные изменения в нейрогенном тонусе средних и крупных сосудах отражает СРПВ, а в резистивных — общее периферическое сосудистое сопротивление.

ЧСС как показатель хронотропной функции сердца определяется активностью симпатической нервной системы. По нашим данным, увеличение относительной мощности LF-колебаний в спектре ВСР в период вертикализации привело к росту ЧСС на 35% (см. табл. 4). Физиологическая связь между LF-колебаниями в ВСР и ЧСС вполне очевидна. Подобную зависимость мы ожидали увидеть и между LF-колебаниями в микрососудах кожи с упомянутыми показателями сосудистого тонуса. Полагали, что вариабельность ФПГ-волны в основном определяется тонусом артериол дермального слоя кожи. Однако воздействие ортостатического стресса не привело к достоверным изменениям в LF-диапазонах ФПГ-спектров. Динамика данных колебаний, выраженных в нормализованных единицах, была достаточно скромной и в сравнении со спектром ВСР имела обратную направленность. Мы не нашли также достоверных корреляций между уровнем относительной мощности (LF, n. u.) LF-колебаний и величиной сосудистого тонуса по показателям ИОПСС и СРПВ м/э. Таким образом, объяснить почему в период пассивного ортостаза среднее артериальное давление оставалось на уровне, обеспечивающем нормальную перфузию тканей, пока затруднительно.

Ранее нами показана высокая когерентность в пальцевых ФПГ-спектрах (диапазон 0,005–0,5 Гц) у большинства исследованных здоровых добровольцев в положении «лёжа» и у меньшего числа в положении «стоя» [17]. Тот факт, что LF-колебания синхронно изменяются в симметричных участках (дистальные фаланги безымянных пальцев), подтверждает наличие центральных вегетативных механизмов, модулирующих периферический кровоток. В исследовании [18] выдвинута гипотеза об автоколебательной природе и функциональной автономности подсистемы вегетативной регуляции, участвующей в регуляции кожного кровотока на частоте, близкой к 0,1 Гц. Синхронизация LF-колебаний, выделенных из различных сигналов ССС, — это еще одно подтверждение в пользу вегетативного происхождения низкочастотных колебаний в микрососудах кожи. Взаимодействие двух контуров регуляции («сердечный ритм — дистальный кровоток») позволяет судить о качестве вегетативного управления ССС и ее адаптационных возможностей. Например, наблюдается значительное снижение индекса *S* у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой, не имеющей признаков сердечной патологии [5].

Все здоровые добровольцы нашего исследования имели отрицательный результат тилт-теста (отсутствие предсинкопе или синкопе). Этот факт позволяет говорить о состоятельности механизмов вегетативной регуляции ССС, обладающих необходимым функциональным резервом. Подтверждением тому была динамика индекса *S*. В целом по группе этот показатель достоверно увеличивался (ВСР-ФПГ-R на 27,7%; ВСР-ФПГ-L на 25,8%), характеризуя таким образом «плотность» взаимодействия двух подсистем вегетативной регуляции в меняющихся условиях функционирования системы «сердце — сосуды».

Остается открытым вопрос о структурах микрососудистого русла кожи, определяющих колебания кровотока, а следовательно, изменения объемов DC- и AC-компонент в ФПГ-сигнале. Одни авторы [19] считают, что в основе лежит тонус артериол, другие [20] придерживаются мнения, что ФПГ-волна есть результат открытых артериовенозных анастомозов. Допустим, что элементы дистального русла, через которые происходит модуляция кровотока с частотой около 0,1 Гц, уже известны. Тогда с учетом полученных данных можно заключить следующее: а) независимо от положения тела в пространстве относительная мощность LF-колебаний в ФПГ-спектрах с симметричных отведений имеет сопоставимые значения (p>0,05); б) в период пассивного ортостаза происходит незначительное перераспределение спектральной плотности в ФПГ-сигналах в пользу HF-колебаний. Напомним, что HF-колебания являются отражением пассивного влияния вдоха и выдоха на периферическое кровообращение.

Главным ограничением метода ФПГ является отсутствие возможности измерять колебания кровотока в абсолютных единицах. Кроме этого, информация в ФПГ-сигнале получена с достаточно большого объема зондируемой ткани, содержащей огромное количество микрососудов с различными диаметрами, физиологическим предназначением и свойственными флуктуациями. Поэтому говорить о какой-то конкретной части микрососудистого русла дермального слоя кожи, являющейся потенциальным источником LF-колебаний, пока преждевременно. Мы анализировали ФПГ-сигналы с дистальных фаланг пальцев, которые богаты артериовенозными анастомозами (до 500 на 1 см^2). Возможно, исследовав кожу с другой части тела, мы получим иную спектральную плотность колебаний в периферическом кровотоке.

Измерение артериального давления нами проводилось дискретно. Отсутствие возможности непрерывно (beat-to-beat) отслеживать колебания артериального давления в ситуациях, когда режим кровообращения быстро изменяется (например, тилт-тест), неизбежно сказывается на точности получаемых данных. Применительно к нашему исследованию ошибочные данные о среднем артериальном давлении искажают величину общего периферического сосудистого сопротивления. Вероятно, с этим ограничением связано отсутствие зависимости

между сосудистым сопротивлением и относительной мощностью LF-колебаний в ФПГ-спектрах.

Заключение. Следует подчеркнуть, что, оценивая мощность LF-колебаний (ФПГ-сигнал) в относительных единицах, мы до конца не знаем, как в действительности меняется их динамика. Группе здоровых добровольцев мы провели пробу с пассивным ортостазом, которая не выявила достоверных отличий в значениях мощности LF-колебаний (LF, n. u.) в микрососудах кожи. Подобная динамика показателя (LF, n. u.) совсем не соответствовала изменениям сосудистого тонуса на уровне крупных/средних и резистивных сосудов. Допустим, что управлению кожного кровотока присущи индивидуальные отличия (с учетом одинаковых условий для участников), направленные на достижение какой-то «главной» цели. Тогда характерные для каждого индивида отличия в вегетативной регуляции могут нивелироваться в общей группе. Это предположение будет результатом наших дополнительных исследований.

В ходе исследования показано, что у здоровых добровольцев в период пассивного ортостаза происходит усиление взаимодействия подсистем вегетативной регуляции («сердечный ритм — дистальный кровоток»). Индекс *S* достоверно увеличивался в обеих парах исследуемых сигналов (ВСР-ФПГ-R, ВСР-ФПГ-L), подчеркивая функциональную целостность системы вегетативного управления ССС.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках научной работы «Разработка технологии скрининга статуса здоровья на основе оценки нелинейных биофизических свойств процессов регуляции кровообращения для мероприятий первичной профилактики хронических сердечно-сосудистых заболеваний», выполняемой в ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в соответствии с государственным заданием Минздрава России на 2019–2021 гг.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — С.А. Миронов, А.Р. Киселев, В.А. Шварц; получение и обработка данных — С.А. Миронов, М.А. Симонян, В.А. Шварц, Е.И. Боровкова, Ю.М. Ишбулатов, Ю.В. Попова; анализ и интерпретация результатов — С.А. Миронов, А.Р. Киселев, А.С. Караваев, О.М. Посненкова; написание статьи — С.А. Миронов, А.Р. Киселев, О.М. Посненкова, В.И. Гриднев; утверждение рукописи для публикации — А.Р. Киселев, В.И. Гриднев.

References (Литература)

1. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use/Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. European Heart Journal 1996; 17: 354–81.
2. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: A critical appraisal. Hypertension 1995; 25: 1276–86.
3. Liao F, Jan Y-K. Enhanced phase synchronization of blood flow oscillations between heated and adjacent non-heated sacral skin. Med Biol Eng Comput 2012; 50 (10): 1059–70.
4. Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. Chaos 2009; 19 (3): 1–7.
5. Kiselev AR, Karavaev AS, Gridnev VI, et al. Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability. Russ Open Med J 2016; 5: e0101.
6. Nollo G, Faes L, Porta A, et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: Implications in the evaluation of baroreflex gain. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: 1777–85.
7. Julien C, Malpas SC, Stauss HM. Sympathetic modulation of blood pressure variability. J Hypertens 2001; 19 (10): 1707–12.
8. Wray DW, Fadel PJ, Keller DM, et al. Dynamic carotid baroreflex control of the peripheral circulation during exercise in humans. Journal of Physiology 2004; 559 (2): 675–84.
9. Cooley RL, Montano N, Cogliati C, et al. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR- interval variability. Circulation 1998; 98 (6): 556–61.
10. DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1987; 253 (3): 680–89.
11. Allen J. Photoplethysmographyanditsapplication in clinical physiological measurement. Physiological Measurement 2007; 28 (3): 1–39.
12. Higgins JL, Fronek A. Photoplethysmographic evaluation of the relationship between skin reflectance and skin blood volume. Journal of Biomedical Engineering 1986; 8 (2): 130–6.
13. Bernardi L. Synchronous and baroceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: Evidence for central autonomic control. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1997; 273 (442-4): 1867–78.
14. Zenkov LR, Ronkin MA. Functional diagnosis of nervous diseases: A guide for physicians. Edition 5. Moscow: MEDpress-inform, 2013; 488 p. Russian (Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: рук-во для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 488 с.).
15. Ivanov LB, Makarov VA. Lectures on clinical rheography. Moscow: AOZT “Antidor”, 2000; 320 p. Russian (Иванов Л.Б., Макаров В.А. Лекции по клинической реографии. М.: АОЗТ “Антидор”, 2000; 320 с.).
16. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. Journal of Physiology 1999; 519 (1): 1–10.
17. Kiselev AR, Mironov SA, Karavaev AS, et al. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. Physiological Measurement 2016; 37 (4): 580–95.
18. Karavaev AS, Kiselev AR, Gridnev VI, et al. Phase and frequency locking of 0.1-Hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. Human Physiology 2013; 39 (4): 416–25.
19. Spigulis J. Optical noninvasive monitoring of skin blood pulsations. Applied Optics 2005; 44 (10): 1850–57.
20. Kim JM, Arakawa K, Benson KT, et al. Pulse oximetry and circulatory kinetics associated with pulse volume amplitude measured by photoelectric plethysmography. Anesthesia and Analgesia 1986; 65 (12): 1333–9.

УДК 616.127–005.8:616.379–008.64] –085.015.6:001.891 (045) Оригинальная статья

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Е.А. Наумова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии, доктор медицинских наук;* ***Ю.В. Булаева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии;* ***О.Н. Семенова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук.*

PROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH OLD MYOCARDIAL INFARCTION: INFLUENCE OF PRESENCE OR ABSENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON ADHERENCE TO TREATMENT

E.A. Naumova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of Department of Faculty Therapy, DSc;* ***Yu.V. Bulaeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Faculty Therapy;* ***O.N. Semenova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of Department of Faculty Therapy, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Наумова Е.А., Булаева Ю.В., Семенова О.Н. **Проспективное исследование пациентов с перенесенным инфарктом миокарда: влияние наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа на приверженность терапии. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 791–796.**

Цель: провести проспективное исследование пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с наличием или отсутствием сахарного диабета 2-го типа и выявить факторы, ассоциирующиеся с приверженностью терапии. *Материал и методы.* Участвовали 80 госпитализированных пациентов с перенесенным инфарктом миокарда: в первой группе с сахарным диабетом 2-го типа (50%), во второй — без него (50%). Проведено стандартное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование, выполнен расчет метаболических индексов. По телефону через 6 месяцев после выписки оценивали продолжение, регулярность терапии, конечные точки. *Результаты.* Представлены результаты исследования приверженности терапии через 6 месяцев после выписки из стационара и факторы, ассоциирующиеся с продолжением терапии. *Заключение.* Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда и сахарным диабетом более привержены лечению. Факторы, ассоциирующиеся с приверженностью вне зависимости от наличия сахарного диабета: увеличение окружности талии, удовлетворенность пациента терапией, низкая частота повторных госпитализаций, положительная эмоциональная оценка пациентом аспектов лечения.

Ключевые слова: приверженность, инфаркт миокарда, сахарный диабет, метаболический синдром.

Naumova EA, Bulaeva YuV, Semenova ON. **Prospective study of patients with old myocardial infarction: influence of presence or absence of type 2 diabetes mellitus on adherence to treatment. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 791–796.**

The purpose of the study is to conduct a prospective study of patients with old myocardial infarction with the presence or absence of type 2 diabetes mellitus and to identify factors associated on adherence to therapy. *Material and Methods.* 80 hospitalized patients with old myocardial infarction were included into the study: group one with type 2 diabetes mellitus (50%), group two — without it (50%). Standard clinical, laboratory and instrumental examination, calculation of metabolic indices were performed. 6 months discharge by phone viewed the continuation and regularity of therapy, end points. *Results.* The results of a study regarding adherence to therapy were evaluated over the phone 6 months after discharge from hospital; factors associated with continuation of therapy are presented. *Conclusion.* Patients with old myocardial infarction and diabetes mellitus are more adherents to treatment. Increased waist circumference, patient satisfaction with therapy, low rate of re-hospitalization and positive emotional evaluation of aspects of the therapy are factors is associated with high adherence to therapy.

Key words: adherence, myocardial infarction, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Введение. Недостаточная приверженность кардиоваскулярной терапии у лиц очень высокого риска (с документированным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и/или сахарным диабетом (СД) 2-го типа) ассоциирована с частым возникновением декомпенсаций, повторными госпитализациями, вызовами скорой медицинской помощи, что значительно увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения в целом, а в отдаленной перспективе приводит к дополнительным материальным затратам самого пациента [1, 2]. Около 70% пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) принимают препараты постоянно [1, 2]. Через месяц после перенесенного острого ИМ 25–30% больных завершают прием по крайней мере одного из рекомендованных лекарственных препаратов [1–4]. В настоящее время фиксируются противоречивые результаты взаимовлияния коморбидности и приверженности длительной терапии [4–8]. Особый интерес представляет СД 2-го типа, так как многочисленные исследования среди пациентов с ССЗ обнаруживали противоположные результаты в отношении приверженности длительной кардиоваскулярной терапии [6–10].

Цель: провести проспективное исследование пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с наличием или отсутствием сахарного диабета 2-го типа и выявить факторы, ассоциирующиеся с приверженностью терапии.

Материал и методы. В исследование отобрано 80 пациентов с перенесенным ИМ с документированным СД 2-го типа (40 (50%)) и без него (40 (50%)), находившихся на госпитализации в кардиологическом отделении КБ им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Проведение исследования одобрено комитетом по этике СГМУ. Медиана возраста в обеих группах 69 лет. Клинические, лабораторные и соци-

Ответственный автор — Наумова Елизавета Александровна
Тел.:+7 (927) 2777606
E-mail: Naumova-L@yandex.ru

Таблица 1

Клинические, лабораторные и социально-демографические параметры пациентов с перенесенным ИМ с наличием или отсутствием СД 2-го типа, n (%)

Параметры		Пациенты без СД (n=40)	Пациенты с СД (n=40)	p-level
Возраст (медиана)		69	69	1,000
Пол: мужской		24 (60)	14 (40)	0,025
Ожирение (ИМТ>30 кг/м^2)		26 (43)	33 (55)	0,001
Окружность талии	Нет АО АО Высокий риск АО	12 (30) 2 (5) 26 (65)	0 4 (10) 36 (90)	0,007
Артериальная гипертензия		39 (98)	40 (100)	0,136
Стенокардия напряжения		28 (70)	34 (85)	0,108
Стадия ХСН (Василенко–Стражеско)	1 2А 2Б	6 (19) 20 (63) 6 (19)	2 (5) 16 (40) 22 (55)	0,004
Атеросклероз периферических артерий		6 (15)	10 (25)	0,263
Атеросклероз сосудов головного мозга		10 (25)	18 (45)	0,061
Глюкоза натощак†	<6,1 ммоль/л# 6,1–7,0 ммоль/л## >7,0 ммоль/л###	26 (68) 4 (11) 8 (21)	10 (25) 10 (25) 20 (50)	0,001
HbA1c†	<6%# 6–6,5%## >6,5%###	16 (53) 2 (33) 4 (13)	0 6 (15) 34 (85)	0,001
Инсулин, норма		30 (94)	26 (65)	0,004
ТТГ, норма		26 (81)	34 (85)	0,671
ОХС >4 ммоль/л		16 (42)	20 (50)	0,484
ЛПНП ≥1,5 ммоль/л		34 (89)	36 (90)	0,938
ЛПВП (♂ <1 ммоль/л, ♀ <1,2 ммоль/л)		28 (74)	38 (95)	0,009
ТГ ≥1,7 ммоль/л		6 (16)	10 (25)	0,313
HOMA IR†	Норма, <2,52 Повышен, >2,52	22 (69) 10 (31)	4 (10) 36 (90)	0,001
VAI†	Норма Повышен	20 (53) 18 (47)	8 (20) 2 (80)	0,002

Примечание: † — критерии диагностики сахарного диабета и других видов гипергликемии (ВОЗ); # — норма; ## — преддиабет; ### — СД; HOMA IR — индекс инсулинорезистентности; VAI — индекс висцерального ожирения.

ально-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Включение пациентов происходило после стабилизации состояния больных, за 3–4 дня до выписки из стационара. Все пациенты получали регулярную терапию по поводу имеющегося ССЗ в соответствии со стандартами лечения данной патологии и содержанием современных руководств. При анализе рекомендованной терапии учитывалось лечение дезагрегантами, статинами, нитратами, ß-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов к ангиотензину, блокаторами медленных кальциевых каналов, диуретиками, для пациентов с СД 2-го типа — гипогликемическими препаратами.

На момент включения проводились: анамнез, полный физикальный осмотр, в том числе с измерением окружности талии (ОТ) для оценки абдоминального ожирения (АО), инструментальная диагностика (УЗИ печени, щитовидной железы, ЭКГ, ДЭхоКГ), лабораторные методы (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, включая показатели липидограммы [10] (общий холестерин (ОХЛ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, глюкозы [12], электролитов, исследование тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1c) [12]. Выполнялись расчеты метаболических индексов: индекса висцерального ожирения (VAI) и индекса инсулинорезистентности (HOMA IR) [11, 12]. Используемая формула для подсчета индекса инсулинорезистентности HOMA IR = инсулин*глюкоза/22,5 (норма: <2,52). Формулы для подсчета индекса висцерального ожирения (в зависимости от пола): VAI мужчины = ОТ/(39,68 + (1,88 × ИМТ)) × (ТГ/1.03) × (1,31/ЛПВП); VAI женщины: = ОТ/(36,58 + (1,89 × ИМТ)) × (ТГ/0,81) × (1,52/ЛПВП). Повозрастные показатели VAI, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: <30 лет — 2,52; 30–42 года — 2,23; 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93; >66 лет — 2,00 [11, 12].

Критериями исключения являлись: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA, некорригируемая артериальная гипертония (АГ), стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни легких, хроническая болезнь почек 3б стадии и выше, манифестная патология щитовидной железы, злоупотре-

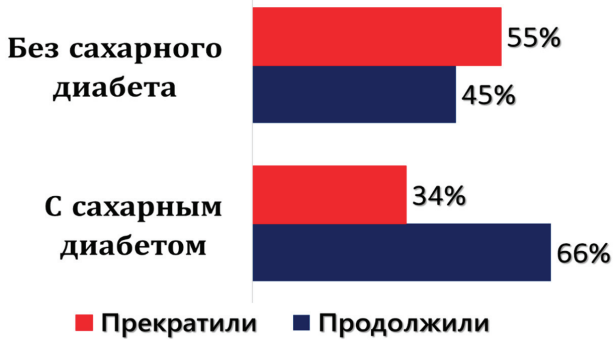
бление алкоголем или наркотическими препаратами, тяжелая энцефалопатия любого генеза, любые другие серьезные заболевания, неспособность заполнить анкету-опросник.

Контрольные звонки осуществляли через 6 месяцев после выписки пациента из стационара. Оценивались продолжение терапии, регулярность приема препаратов, побочные эффекты, изменения в состоянии здоровья (гипертонические кризы, эпизоды острого коронарного синдрома, декомпенсации ХСН, пароксизмальные нарушения ритма, повторные госпитализации).

Продолжение пациентом терапии определялось двумя способами: на основании ответа пациента на прямые вопросы о продолжении приема препаратов, на основании сопоставления терапии, назначенной в клинике при выписке, и таблеток, принимаемых в настоящее время. Нас интересовал в первую очередь факт прекращения или продолжения пациентом приема рекомендованных препаратов. Регулярность терапии (т.е. пропуски в приеме препаратов) оценивали на основании ответов пациента на вопросы о регулярности приема препаратов и о пропуске очередных доз медикаментов [5]. Еще раз подчеркнем, что продолжение и регулярность терапии анализировались отдельно, как два различных параметра приверженности пациента терапии [5].

Для статистической обработки материала использовались программы Excel (пакет программ Microsoft Office 2003–2016) и пакет программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Применялись метод кросстабуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия χ^2, методы вариационной статистики с использованием непараметрического корреляционного анализа (коэффициенты Kendall, Gamma), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), метод пошаговой логистической регрессии. В случае нормального распределения значений использовали математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение (SD). В случае ненормального распределения данных в выборке применяли медианы (Me), квартили (Q25; Q75). Как статистически значимые результаты рассматривались данные с уровнем значимости p<0,05.

Результаты. В группе пациентов с документированным СД 2-го типа ожидаемо чаще встречались ожирение (p=0,001) (в частности, его абдоминальный вариант), ХСН (p=0,004), атеросклероз сосудов головного мозга (p=0,061), повышение показателей гликемии натощак (p=0,001), HbA1c (p=0,001), инсулина (p=0,004), расчетные показатели VAI (p=0,002) и HOMA IR (p=0,001) (см. табл. 1).



Приверженность лекарственной терапии через 6 месяцев после выписки (p=0,05)

1. *Приверженность терапии через 6 месяцев после выписки из стационара, результаты однофакторного непараметрического анализа.* Спустя 6 месяцев после выписки из кардиологического стационара телефонному контакту были доступны 76 (95%) пациентов: 38 (95%) респондентов группы с выявленным СД 2-го типа и 38 (95%) — без СД 2-го типа. Пациенты с СД 2-го типа чаще следовали амбулаторным рекомендация, чем пациенты без него, продолжили терапию 25 (66%) vs 18 (45%) (p<0,05) (рисунок).

При проведении однофакторного непараметрического анализа из всех изученных клинических, социально-демографических, инструментально-лабораторных характеристик пациентов с перенесенным ИМ вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа высокая приверженность (p<0,05) отмечалась в следующих случаях:

— *при исходном уровне HbA1c 6–6,5%*, который соответствует преддиабету у пациентов без документированного СД 2-го типа, а у пациентов с уже имеющимся СД 2-го типа говорит об исходном хорошем контроле гликемии (продолжили лечение 77% пациентов, p=0,051);

— *при улучшении самочувствия на фоне проводимой терапии* в течение 6 месяцев после выписки (продолжили лечение 67% пациентов, p=0,051);

— *при удовлетворенности лекарственной терапией*, подобранной в стационаре (продолжили лечение 71%, p=0,001).

2. *Приверженность пациентов и ухудшение течения основного заболевания в течение 6 месяцев после выписки из кардиологического стационара.* Взаимосвязь исходных характеристик пациента с приверженностью и декомпенсациями ССЗ представлена в табл. 2.

Таблица 2

Приверженность пациентов и ухудшение течения основного заболевания, результаты корреляционного анализа (коэффициент Kendall tau, p<0,05)

Характеристики	Продолжение терапии	Повторные госпитализации	Вызовы скорой медицинской помощи
Сахарный диабет	0,39*	0,05	0,29*
Окружность талии, см	0,13	0,29*	0,13
ХСН, ФК по NYHA	0,22*	0,04	–0,03
Максимальный вес тела, кг	0,10	0,23*	0,16
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	0,12	0,03	0,22*
HвA1c, %	0,05	0,07	0,26*

Окончание табл. 2

Характеристики	Продолжение терапии	Повторные госпитализации	Вызовы скорой медицинской помощи
Инсулин, ед/л	0,04	0,13	0,23*
ТТГ, МЕД/л	0,02	–0,11	0,15
ОХЛ, ммоль/л	0,07	— 0,17*	–0,02
ЛПНП, ммоль/л	0,10	— 0,17*	0,13
ЛПВП, ммоль/л	0,01	–0,01	–0,12
VAI	0,17	–0,16	–0,07
HOMA IR	0,05	0,15	0,24*

Примечание: * — p<0,05; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA (New York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; HвA1c — гликированный гемоглобин; ТТГ — тиреотропный гормон; ОХЛ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; VAI — индекс висцерального ожирения; HOMA IR — индекс инсулинорезистентности.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа (коэффициент Gamma, p<0,05)

Показатели	Повторные госпитализации	Вызовы скорой медицинской помощи
Продолжение лечения	–0,29*	–0,03
Отсутствие существенных изменений в состоянии здоровья	–0,09	–0,22
Улучшение самочувствия	–0,07	–0,46*
Улучшение физического состояния	0,13	–0,29*
Улучшение эмоционального самочувствия	–0,37*	–0,74*
Удовлетворенность терапией	0,01	–0,12

Примечание: * — p<0,05.

По результатам непараметрического корреляционного анализа с использованием коэффициента Kendall tau выявлено, что наличие СД 2-го типа (r=0,4) и высокого ФК ХСН по NYHA (r=0,2) у пациентов с перенесенным ИМ ассоциируется с продолжением терапии через 6 месяцев после выписки из кардиологического стационара (см. табл. 2).

Повторные госпитализации ассоциировались с более высокими показателями ОТ (r=0,3) и максимальными значениями массы тела пациентов (r=0,3), т.е. имеется ассоциация между лишним весом и частотой повторных госпитализаций, что может свидетельствовать о недостаточном выполнении пациентом как медикаментозных, так и немедикаментозных рекомендаций лечащего врача.

Пациенты с перенесенным ИМ и имеющие СД 2-го типа (r=0,3), повышение гликемии натощак (r=0,2), повышенный уровень HbA1c (r=0,2) и высокий индекс HOMA IR (r=0,238813) чаще вызывали скорую медицинскую помощь. Сочетание перечисленных факторов опять же может свидетельствовать об их исходной низкой приверженности лечению в целом.

Пациенты, имеющие исходно целевые показатели ЛППН (r=–0,2) и ОХЛ (r=–0,2), реже повторно госпитализировались, что, вероятно, может свидетельствовать о том, что данные больные изначально лучше соблюдали врачебные рекомендации, регулярно принимали липидснижающие препараты и поэтому чаще достигали целевых значений ЛПНП, а по ходу наблюдения в дальнейшем также, вероятно, имели высокую приверженность терапии и, как следствие, меньшую частоту повторных госпитализаций.

3. *Приверженность пациентов и «конечные точки».* Корреляция между возникновением «конечных точек» и продолжением терапии представлена в табл. 3.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента Gamma выявлено, что продолжение терапии (r=–0,3) и улучшение эмоционального самочувствия (r=–0,4) у пациентов с перенесенным ИМ вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа через 6 месяцев после выписки из кардиологического стационара ассоциировалось с меньшей частой повторных госпитализаций, а пациенты, отмечающие улучшение своего самочувствия (r=–0,5), физического (r=–0,3) и эмоционального состояния (r=–0,7), реже вызывали скорую медицинскую помощь.

Все это еще раз подчеркивает важность субъективных факторов хорошего эмоционального и физического состояния для самого пациента, так как именно эти параметры ассоциируются даже с развитием «конечных точек».

4. *Факторы, ассоциирующиеся с продолжением терапии через 6 месяцев после выписки из стационара (результаты дисперсионного анализа).* При обработке полученных результатов с использованием однофакторного дисперсионного анализа выявлено, что чаще продолжали терапию пациенты, имеющие более низкие показатели веса, индексов VAI и HOMA IR, инсулина и ТГ (табл. 4).

Следовательно, пациенты, имеющие меньшую степень проявлений метаболического синдрома исходно, лучше лечатся при проспективном наблюдении, т.е., возможно, это вновь показатели исходно более высокой приверженности врачебным рекомендациям, в том числе немедикаментозным, по изменению образа жизни, которые и в дальнейшем ассоциируются с хорошей комплаентностью.

Таблица 4

Факторы, ассоциирующиеся с продолжением терапии через 6 месяцев после выписки из стационара (результаты дисперсионного анализа), M±SD и Me (Q25; Q75)

Показатели	Продолжение терапии	Прекращение терапии	p-level
Максимальный вес, которого пациент достигал	81 (69;91)	108 (96;120)	0,01
ИМТ	29,4±6,7	32,2±6	0,08
VAI	3,2±1,7	4,4±1,2	0,05
HOMA IR	2,4 (0,9;2,6)	4,3 (3,8;10)	0,01
Инсулин	10,6 (3,6;9,5)	14,7 (12,2;32,5)	0,01
Триглицериды	1,3±0,5	1,7±0,6	0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; VAI — индекс висцерального ожирения; HOMA IR — индекс инсулинорезистентности.

Таблица 5

Взаимосвязь продолжения терапии через 6 месяцев с окружностью талии, удовлетворенностью от лечения и повторными госпитализациями (p=0,001)

Показатели	Хи-квадрат Вальда	ОШ	+95% CL	–95% CL	p-level
Окружность талии	4,3	1,1	1,1	1,0	0,04
Удовлетворенность терапией	10,8	6,1	18,4	2,0	0,01
Повторные госпитализации	3, 1	0,3	1,1	0,1	0,05

Примечание: ОШ — отношение шансов.

5. *Факторы, ассоциирующиеся с продолжением терапии через 6 месяцев после выписки из стационара (результаты многофакторного анализа).* При проведении логистической регрессии изучены все характеристики, протестированы все возможные комбинации факторов, в частности комбинация факторов, ассоциирующихся с продолжением терапии у пациентов с перенесенным ИМ вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа (табл. 5).

Выявлено, что на приверженность длительной терапии пациентов с перенесенным ИМ значимое независимое влияние оказывает определенная группировка факторов. Положительно на комплаенс влияли: окружность талии, удовлетворенность пациента терапией, назначенной в стационаре; отрицательно воздействовали повторные госпитализации.

Обсуждение. Отметим, во-первых, что пациенты с перенесенным ИМ и СД 2-го типа более привержены терапии, чем пациенты с перенесенным ИМ, но без СД. Сопутствующая патология часто ассоциируется с тяжестью состояния пациентов, а она в свою очередь повышает степень выполнения врачебных рекомендаций [4–8], поэтому это выглядит вполне логично. Во-вторых, результаты нашего исследования еще раз продемонстрировали, что наличие у пациента различных проявлений именно метаболического синдрома (увеличение окружности талии, повышение индекса HOMA IR, гликемия натощак) ассоциируется с недостаточной приверженностью пациентов и риском неблагоприятного прогноза [6–10]. Наоборот, пациенты, имеющие низкие показатели веса, индексов VAI и HOMA IR, инсулина и ТГ, продолжают терапию чаще. Конечно, данные факты требуют дальнейшего изучения, но вполне логично предположить, что фиксируемые врачом на осмотре нецелевые показатели гликемии, липидемии, показатели ожирения — это не только клинические проявления декомпенсации таких заболеваний, как СД, атеросклероз [10–12], но и проявления недостаточного выполнения пациентами врачебных рекомендаций как по лекарственной терапии, так и по немедикаментозному лечению. Достаточно характерно, что именно такие пациенты не привержены постоянной терапии в дальнейшем, они же чаще имеют декомпенсации своего состояния и повторные госпитализации [6–9]. Разумеется, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса, но, возможно, декомпенсации хронических состояний связаны с недостаточной приверженностью терапии чаще и намного сильнее, чем это представляется нам с традиционной точки зрения.

Независимыми факторами, ассоциирующимися с продолжением терапии у пациентов с перенесенным ИМ, являются удовлетворенность назначенной ему терапией, незначительное превышение нормы окружности талии (т.е. невысокая вероятность абдоминального характера ожирения) и отсутствие повторных госпитализаций. Важно подчеркнуть, что удовлетворенность пациентом проводимым лечением, как и другие показатели именно эмоциональной удовлетворенности пациентов в стационаре, четко ассоциирована с хорошей приверженностью, что свидетельствует о необходимости лечащему врачу искать индивидуальный подход к каждому пациенту. В свою очередь, благосклонный, позитивный, положительный эмоциональный настрой пациентов ассоциирован не только с продолжением лечения, но и с более редкими случаями вызовов скорой медицинской помощи и повторными госпитализациями. Эмоциональная составляющая для пациентов оказывается важнее, чем изменение физического самочувствия.

Заключение. Пациенты с перенесенным ИМ и СД 2-го типа более привержены терапии, чем пациенты с перенесенным ИМ, но без СД, тогда как проявления метаболического синдрома имеют обратную связь с комплаенсом пациента. С высокой приверженностью терапии пациентов с перенесенным ИМ вне зависимости от наличия СД ассоциирована комбинация факторов: удовлетворенность пациента назначенной ему терапией, увеличение окружности талии и низкая

частота повторных госпитализаций. Важным фактором, ассоциированным с высокой приверженностью, является положительная эмоциональная оценка пациентом различных аспектов процесса терапии.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Е.А. Наумова, Ю.В. Булаева; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Е.А. Наумова, Ю.В. Булаева, О.Н. Семенова; утверждение рукописи для публикации — Е.А. Наумова.

References (Литература)

1. Simon-Tuval T, et al. The association between adherence to cardiovascular medications and healthcare utilization. Eur J Health Econ 2016; 17 (5): 603–10.
2. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes. Am Heart J 2014; (167): 51–8.
3. Puchinyan NF, Dovgalevskiy YaP, Dolotovskaya PV, Furman NV. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011; 7 (5): 567–73. Russian (Пучиньян Н.Ф., Довгалевский Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (5): 567–73).
4. Lukina YuV, Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Martsevich SYu. Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE). Russian Journal of Cardiology 2017; (3): 14–9. Russian (Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Российский кардиологический журнал 2017; (3): 14–9).
5. Naumova EA, Tarasenko EV, Shvarts YuG. The influence of standard clear motivated recommendations on the patient's compliance to long−term therapy. International Medical Journal 2007; (1): 123–29. Russian (Наумова Е.А., Тарасенко Е.В., Шварц Ю.Г. Влияние стандартизированных наглядных мотивированных рекомендаций для пациентов на приверженность к долгосрочной терапии. Международный медицинский журнал 2007; (1): 123–29).
6. Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, Fadeev VV. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. Diabetes mellitus 2018; 21 (1): 5–14. Russian (Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. Сахарный диабет 2018; 21 (1): 5–14).
7. Adamek KE, Ramadurai D, Gunzburger E, et al. Association of Diabetes Mellitus Status and Glycemic Control with Secondary Prevention Medication Adherence after Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc 2019; 8 (3): e011448.
8. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34 (39): 3035–87.
9. Abdellatif AM, Shishova TA. Metabolic syndrome and its effect on cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. Problems of modern science and education 2015; 1 (1). URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=17911 (11 Sep 2019). Russian (Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром. Современные проблемы науки и образования 2015; 1 (1). URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=17911 (дата обращения 11.08.2019)).
10. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treatment atherosclerosis: Russian recommendations, 6th ed. Moscow, 2017; p. 44. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. М., 2017; с. 44).
11. The Guidelines of Society of Cardiology of the Russian Federation on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome, 2nd ed. Cardiovascular therapy and prevention 2009; 8 (6). Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6)).
12. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva: World Health Organization, 1999.

УДК 612.179 (045) Оригинальная статья

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОБУЧЕНИЯ В ВУЗЕ

Е.С. Оленко *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, доцент, доктор медицинских наук;* ***Е.В. Фомина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского;* ***В.Ф. Киричук*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.И. Кодочигова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.Д. Юпатов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент;* ***А.А. Коновалова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент.*

ASSESSMENT OF SYSTEM'S ADAPTIVE RESERVES BY INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN YOUNG MEN AT THE INITIAL STAGES OF UNIVERSITY EDUCATION

E.S. Olenko *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky, Associate Professor, DSc;* ***E.V. Fomina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky;* ***V.F. Kirichuk*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Chuevsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, DSc;* ***A.I. Kodochigova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc;* ***V.D. Yupatov*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, student;* ***A.A. Konovalova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, student.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

***Оленко Е.С., Фомина Е.В., Киричук В.Ф., Кодочигова А.И., Юпатов В.Д., Коновалова А.А.* Оценка адаптационных резервов организма по показателям вариабельности сердечного ритма у молодых мужчин на начальных этапах обучения в вузе. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 796–800.**

Цель: оценка показателя активности регуляторных систем и механизмов нейрогуморальной регуляции деятельности сердца у здоровых мужчин молодого возраста на начальном этапе обучения в вузе. *Материал и методы.* У 150 мужчин молодого возраста [19,0 (18,0; 19,0) года] на основании анализа вариабельности сердечного ритма изучались показатель активности регуляторных систем (ПАРС) и особенности механизмов нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности. *Результаты.* Установлено, что 40,0% (n=60) мужчин молодого возраста имели удовлетворительное состояние адаптационных резервов организма, 23,3% (n=35) находились в состоянии небольшого функционального напряжения, 24,7% (n=37) имели неудовлетворительную адаптацию, у 12,0% (n=18) зафиксирован срыв адаптации. *Заключение.* У мужчин-студентов с удовлетворительной, напряженной и неудовлетворительной адаптацией по мере нарастания дезадаптации повышается суммарный эффект всех уровней регуляции на сердечный ритм с увеличением влияния на сердечную деятельность парасимпатического отдела ВНС и снижением активности ответственных за адаптацию церебральных подкорковых структур на фоне повышения психоэмоционального напряжения. У здоровых мужчин-студентов срыв адаптационных резервов организма чаще сопровождается суммарным снижением всех уровней регуляции с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм, реже он связан с резким повышением всех звеньев регуляции и преобладанием влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: здоровые мужчины-студенты, вариабельность сердечного ритма, адаптационные резервы организма, нейрогуморальная регуляция деятельности сердца.

***Olenko ES, Fomina EV, Kirichuk VF, Kodochigova AI, Yupatov VD, Konovalova AA.* Assessment of system's adaptive reserves by indicators of heart rate variability in young men at the initial stages of university education. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 796–800.**

The purpose of the study is to assess the activity index of regulatory systems and mechanisms of neurohumoral regulation of heart activity in healthy young men at the initial stage of university education. *Material and Methods*. We studied the activity index of regulatory systems (PARS) and features of the mechanisms of neurohumoral regulation of cardiac activity on a sample of 150 young men [19.0 (18.0; 19.0) years old], based on the analysis of heart rate variability. *Results.* 40.0% (n=60) of young men had a satisfactory state of adaptive reserves of the body, 23.3% (n=35) were in a state of low functional stress, 24.7% (n=37) had poor adaptation, and 12.0% (n=18) failed to adapt. *Conclusion*. In male students with satisfactory, tense, and unsatisfactory adaptation, as disadaptation increases, the total effect of all levels of regulation on the heart rate increases with an increase in the effect on the cardiac activity of the parasympathetic division of the ANS and a decrease in the activity of cerebral subcortical structures responsible for adaptation, against the background of an increase in psychoemotional stress. In healthy male students, the disruption of systems' adaptive reserves is often accompanied by the total decrease in all levels of regulation with a predominance of sympathetic influences on the heart rhythm and is less frequently associated with a sharp increase in all levels of regulation and the predominance of parasympathetic division of the ANS for the CVS.

Key words: healthy male students, heart rate variability, adaptive reserves of the system, neurohumoral regulation of heart activity

Введение. Научно-технический прогресс оказал существенное влияние на структуру населения. Возросло число лиц, занятых преимущественно в сфере умственного труда. Различные виды умственного труда значительно различаются по организации трудового процесса, равномерности нагрузки, степени нервно-эмоционального напряжения. К подобным категориям труда относится и труд учащихся [1, 2], который требует напряжения памяти, внимания, мыслительных процессов, поскольку учеба связана с постоянным восприятием и переработкой широкого объема новой информации [3]. Умственный труд сопровождается целым рядом функциональных изменений со стороны нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма, участвующих в процессе адаптации организма к «информационному» стрессу [4]. «Цена» адаптации миокардиально-гемодинамического гомеостаза определяется состоянием вегетативной регуляции, с одной стороны, и энергетическими затратами на поддержание необходимого уровня функционирования системы кровообращения (например, минутного объема) — с другой. Эти два условия взаимосвязаны благодаря одновременному хроно- и инотропному влиянию вегетативной нервной системы (ВНС) на сердце. Тем не менее во врачебной практике обычно учитывается лишь конечный результат регуляторных влияний — частота пульса, ударный и минутный объем кровообращения, т.е. показатели уровня функционирования системы кровообращения [5]. Поэтому одним из важнейших методологических вопросов при диагностике адаптационных процессов является изучение адекватных показателей вегетативного влияния на гемодинамический гомеостаз [6].

Цель: оценка показателя активности регуляторных систем и механизмов нейрогуморальной регуляции деятельности сердца у здоровых мужчин молодого возраста на начальном этапе обучения в вузе.

Материал и методы. Для решения поставленной цели обследовано 150 мужчин, средний возраст которых составил 19,0 (18,0; 19,0) года, учитывая, что мужской пол признан самостоятельным фактором риска многих сердечно-сосудистых заболеваний [7], а также что мужской гормон тестостерон гораздо менее устойчив к длительным эмоциональным нагрузкам и стрессорам [8]. Все обследованные мужчины являются студентами 2-го курса медицинского университета, занимающимися по вузовской программе лечебного и педиатрического факультетов. Диагностика соматического здоровья проводилась с привлечением врача-терапевта. Функциональное состояние организма и его изменение исследовались в зависимости от параметров нейрогуморального баланса и вегетативной регуляции вариабельности сердечного ритма (ВСР) [9].

Протокол исследования. ВСР изучалась с помощью аппаратно-программного комплекса «ВНС-Спектр» (ООО «Нейрософт», Россия). В соответствии с международным стандартом краткосрочная запись регистрировалась в течение 5 мин (300 сек)

Ответственный автор — Оленко Елена Сергеевна
Тел.: +7 (917) 2119477
E-mail: olenco@mail.ru

не ранее чем через 1,5–2 ч после последнего приема пищи, с отменой накануне употребления кофе, крепкого чая, с ограничением физических и психических нагрузок. Протоколы записей включали фоновую запись электрокардиограммы в положении лежа на спине. Согласно стандартам Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии с помощью прилагаемого программного обеспечения «Поли-Спектр» (ООО «Нейрософт») изучены показатели временного и спектрального анализов, представленные [10–12] в настоящей работе. Оценивались показатели спектрального анализа в зависимости от показателя активности регуляторных систем (ПАРС), который вычислялся в баллах по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов: состояние нормы или состояние удовлетворительной адаптации (ПАРС=1–3 балла); состояние функционального напряжения (ПАРС=4–5 баллов); состояние перенапряжения или состояние неудовлетворительной адаптации (ПАРС=6–7 баллов); состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации (ПАРС=8–10 баллов) [13].

Все проводимые процедуры обследования были стандартизированы согласно требованиям этического комитета, а оборудование и программное обеспечение сертифицированы. Полученные результаты интерпретировались с позиции доказательной медицины.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакетов программ Statistica 6,0 [14]. Производилась проверка нулевой гипотезы о соответствии результатов закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. Учитывая, что изучаемые показатели не описывались законом нормального распределения, дальнейшее исследование зависимостей осуществлялось методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Данные представлялись в виде медианы (Me) со значениями квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты. Согласно поставленной цели все обследованные мужчины по ПАРС разделены на 4 группы (рис. 1).

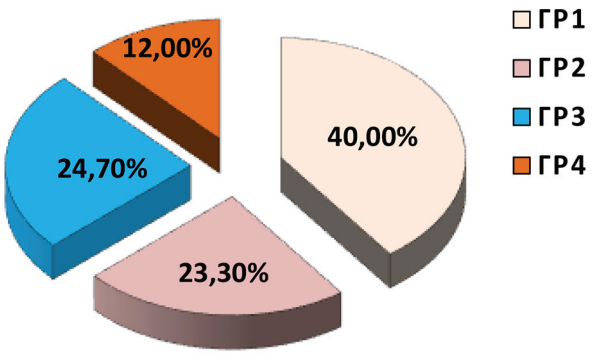


Рис. 1. Показатель активности регуляторных систем (ПАРС) у здоровых молодых мужчин на начальном этапе обучения в вузе (ГР1 — мужчины с удовлетворительной адаптацией; ГР2 — мужчины с состоянием функционального напряжения; ГР3 — лица с перенапряжением или состоянием неудовлетворительной адаптации; ГР4 — мужчины с истощением регуляторных систем или срывом адаптации)

Результаты оценки ПАРС, представленные на рис. 1, показали, что 40,0% мужчин (n=60) имели удовлетворительное состояние адаптационных резервов организма (ГР1), 23,3% обследованных (n=35) находились в состоянии небольшого функционального напряжения (ГР2), 24,7% студентов (n=37) имели неудовлетворительную адаптацию (ГР3), у 12,0% (n=18) зарегистрирован срыв адаптации (ГР4).

На основе анализа полученных спектральных показателей ВРС (таблица) установлено, что у мужчин с удовлетворительной адаптационно-приспособительной деятельностью (ГР1) общая мощность спектра (total power –TP) средняя, с небольшим преобладанием мощности спектра высокой частоты (HF), что указывает на оптимальную активность систем регуляции на фоне умеренного преобладания влияний на сердечный ритм парасимпатического отдела ВНС (рис. 2).

У мужчин с состоянием функционального напряжения адаптационных механизмов (ГР2) общая мощность спектра (TP) повышена, с преобладанием мощности волн высокой частоты (HF). Коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF=0,8 у. е.) характерен для большего влияния на сердечную деятельность парасимпатического отдела ВНС. Нарастание HF%, LF% и снижение VLF% в сравнении с аналогичными показателями у мужчин из ГР1 указывает на усиление напряжения в регуляции с сохранением

Усредненные показатели спектрального анализа ВСР у здоровых молодых мужчин с разным состоянием адаптационных резервов организма (Me: 25%, 75% квартильного диапазона)

Показатели	Ед./изм.	ГР1 40,0% (n=60)	ГР2 23,3% (n=35)	ГР3 24,7% (n=37)	ГР4 12,0% (n=18)
TP	мсl	3463,0 (2617,0; 4285,0)	5131,5 (1613,7; 6453,7)	8690,0* (7418,0; 11788,0)	1629,0# (1034,0; 12511,0)
VLF	мсl	980,0 (685,0; 1332,0)	939,0 (451,7; 1625,2)	1945,0* (1051,5; 2567,0)	774,0# (376,0; 1876,5)
LF	мсl	1082,0 (867,0; 1192,0)	1168,0 (426,2; 2309,0)	2676,0* (1992,5; 4135,0)	568,0# (336,0; 4965,0)
HF	мсl	1212,0 (770,0; 2106,0)	1256,0 (853,0; 2053,0)	3492,0* (2103,5; 5547,0)	341,0# (287,0; 5986)
LF/HF	у. е.	0,8 (0,6; 1,4)	0,8 (0,5; 1,4)	0,6 (0,4; 1,3)	1,05 (0,6; 1,5) #

Примечание: TP (total power, общая мощность спектра) — вариация N-N интервалов длительностью 5 мин, которая измеряется в частотном диапазоне до 0,4 Гц; VLF (very low frequency) — значение суммарной мощности спектра очень низкочастотного компонента ВСР (менее 0,04 Гц); LF (low frequency) — значение суммарной мощности спектра низкочастотного компонента ВСР (0,04–0,15 Гц); HF (high frequency) — значение суммарной мощности спектра высокочастотного компонента ВСР (0,15–0,4 Гц); LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; * — p≤0,04 при сравнении показателей ГР3 и ГР1; # — p≤0,01 при сравнении показателей ГР4 и ГР3.

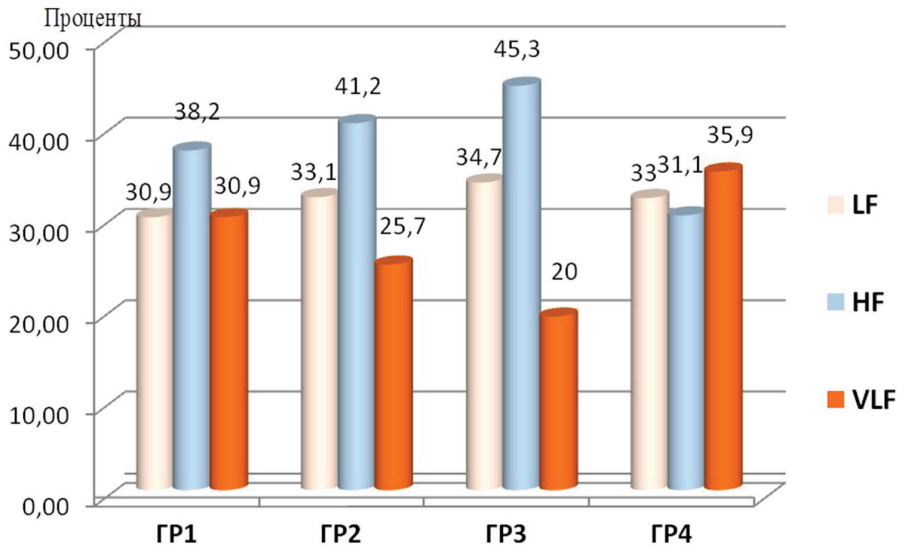


Рис. 2. Диаграмма процентного распределения воздействия на сердечный ритм волн мощности спектра очень низкой частоты (VLF), низкой частоты (LF) и высокой частоты (HF) у здоровых мужчин в ГР1, ГР2, ГР3, ГР4

парасимпатических влияний на сердечный ритм (см. таблицу, рис. 2).

У студентов с неудовлетворительной адаптацией (ГР3) общая мощность спектра ВСР (TP) значительно повышена (p=0,02) в сравнении с лицами из ГР1 (см. таблицу), что указывает на подключение всех уровней регуляции ССС для достижения ответной приспособительной реакции. Коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) 0,6 у. е., и нарастание HF%, LF% при дальнейшем снижении VLF% (p=0,03) указывает на усиление парасимпатических влияний на сердечный ритм и нарастание напряжения в регуляции сердечной деятельности (см. таблицу, рис. 2).

У здоровых мужчин-студентов со срывом адаптационных резервов организма (ГР4) имеется резкое снижение общей мощности спектра (TP) до 1629,0 мсl (p≤0,04) в сравнении с ГР1; ГР2; ГР3, а существенное увеличение VLF% и снижение HF% (p≤0,01) в сравнении с ГР3 может свидетельствовать о преобладании на сердечный ритм симпатического отдела ВНС (см. таблицу, рис. 2).

Обсуждение. Таким образом, у студентов с удовлетворительной адаптацией (ГР1) функциональные возможности сердца высокие, реакции на различные воздействия хорошо выражены, нагрузки переносятся легко. Определяется наличие значительных резервов сердечно-сосудистой системы. Рефлекторные влияния преобладают над гуморально-метаболическими.

У студентов, находящихся в состоянии функционального напряжения (ГР2), сохраняется парасимпатическое влияние на сердечный ритм, а умеренное повышение общей мощности спектра (TP) отражает хорошее функциональное состояние ССС и показывает, что поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза на должном уровне осуществляется за счет увеличения воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции.

У лиц с неудовлетворительной адаптацией (ГР3) наблюдается дальнейшее усиление парасимпатических влияний на сердечный ритм при нарастании всех контуров регуляции, что приводит к увеличению напряжения в регуляции сердечной деятельности. Отмечен выраженный дисбаланс между затраченной энергией и конечным результатом, что характерно для непродуктивной работы центрального контура регуляции сердечного ритма. Кроме того, VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга [15]. При снижении мощности VLF-волн в ответ на нагрузку можно говорить о гипоадаптивной реакции [16].

Показатели спектрального анализа ВСР у мужчин в ГР4 свидетельствуют о гиперадаптивном воздействии на сердечный ритм симпатического отдела ВНС, активации кардиостимулирующего и вазоконстрикторного центров продолговатого мозга, а также об усилении гуморально-метаболических механизмов в регуляции сердечного ритма. Учитывая, что показатель VLF отражает степень активации церебральных подкорковых структур, ответственных за адаптацию, и тесно связан с функциональным состоянием коры головного мозга и с психоэмоциональным напряжением, можно прогнозировать резкое психовегетативное перенапряжение организма и срыв его адаптации при нагрузочных реакциях [15]. Однако в ГР4 практически у всех показателей спектрального анализа ВСР наблюдается большой квартильный размах переменных значений 75-го и 25-го процентилей (см. таблицу). Анализ гистограмм распределения частот основных переменных спектрального анализа ВСР показал, что истощение и срыв адаптационных резервов организма у здоровых мужчин-студентов чаще сопровождаются суммарным снижением всех уровней регуляции с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и реже связаны с резким повышением всех звеньев регуляции и преобладанием влияния парасимпатического отдела ВНС на ССС.

Выводы:

1. 40,0% (n=60) мужчин молодого возраста имели удовлетворительное состояние адаптационных резервов организма, 23,3% (n=35) находились в состоянии небольшого функционального напряжения, 24,7% (n=37) имели неудовлетворительную адаптацию, у 12,0% (n=18) зафиксирован срыв адаптации.

2. У мужчин-студентов с удовлетворительной, напряженной и неудовлетворительной адаптацией по мере нарастания дезадаптации повышается суммарный эффект всех уровней регуляции на сер-

дечный ритм с увеличением влияния на сердечную деятельность парасимпатического отдела ВНС и снижением активности ответственных за адаптацию церебральных подкорковых структур на фоне повышения психоэмоционального напряжения.

3. У здоровых мужчин-студентов вуза срыв адаптационных резервов организма чаще сопровождается суммарным снижением всех уровней регуляции с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм, реже он связан с резким повышением всех звеньев регуляции и преобладанием влияния парасимпатического отдела ВНС на ССС.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Е.С. Оленко, В.Ф. Киричук, А.И. Кодочигова; получение и обработка данных — Е.В. Фомина, В.Д. Юпатов, А.А. Коновалова; анализ и интерпретация результатов — Е.С. Оленко, А.И. Кодочигова; написание статьи — Е.С. Оленко, Е.В. Фомина; утверждение рукописи для публикации — В.Ф. Киричук.

References (Литература)

1. Karpova DA. Communication: New Challenges for Youth. MGIMO Review of International Relations 2013; 5 (32) [electronic resource]. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/internet-kommunikatsiya-novye-vyzovy-dlya-molodezhi. Russian (Карпова Д.А. Коммуникация: новые вызовы для молодежи. Вестник МГИМО-университета 2013; 5 (32) [электронный ресурс]. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/internet-kommunikatsiya-novye-vyzovy-dlya-molodezhi).
2. Fedotova GG, Pozharova GV, Geraskina MA. Assessment of the functional state of the students body based on the analysis of heart rate variability. Modern problems of science and education 2015; 5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=22587. Russian (Федотова Г.Г., Пожарова Г.В., Гераськина М.А. Оценка функционального состояния организма студентов на основе анализа вариабельности сердечного ритма. Современные проблемы науки и образования 2015; 5. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=22587).
3. Baronenko VA. Rapoport LA. Health and physical education of the student. Moscow: Alfa-M; INFRA-M, 2009; 336 p. Russian (Бароненко В.А. Рапопорт Л.А. Здоровье и физическая культура студента. М.: Альфа-М; ИНФРА-М, 2009; 336 с.).
4. Bodrov VA. Information stress: Textbook for universities. Moscow: PER SE, 2008; 352 p. Russian (Бодров В.А. Информационный стресс: учеб. пособие для вузов. М.: ПЕР СЭ, 2008; 352 с.).
5. Yumatov EA, Kuzmenko VA, Badikov VI, et al. Examination emotional stress in students. Human physiology 2001; 27 (2): 104–16. Russian (Юматов Е.А., Кузьменко В.А., Бадиков В.И. и др. Экзаменационный эмоциональный стресс у студентов. Физиология человека 2001; 27 (2): 104–16).
6. Shcherbatykh YuN. Self-regulation of autonomic homeostasis during emotional stress. Human Physiology 2000; 26 (5): 151–9. Russian (Щербатых Ю.Н. Саморегуляция вегетативного гомеостаза при эмоциональном стрессе. Физиология человека 2000; 26 (5): 151–9).
7. Oganov RG. Heart diseases. Moscow: Litter, 2013; 1328 p. Russian (Оганов Р.Г. Болезни сердца. М.: Литтера, 2013; 1328 с.).
8. Demina LD. Mental health and protective mechanisms of personality. Barnaul: ASU Publishing House, 2012; 144 p. Russian (Демина Л.Д. Психическое здоровье и защитные механизмы личности. Барнаул: Изд-во АГУ, 2012: 144 с.).
9. Tregub AS, Kuznetsova NV, Butovets GV. Assessment of the general functional state and adaptive reserves of the human body by the method of heart rate variability. International Student Science Bulletin 2018; 4 (1). URL: http://eduherald.ru/en/article/view?id=18624. Russian (Трегуб А.С., Кузнецова Н.В., Бутовец Г.В. Оценка общего функционального состояния и адаптационных резервов организма человека методом вариабельности сердечного ритма. Международный студенческий научный вестник 2018; 4 (1). URL: http://eduherald.ru/ru/article/view?id=18624).
10. Shlyk NI. Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes. Izhevsk: Udmurt University 2009; 259 p. Russian (Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Удмуртский университет, 2009; 259 с.).
11. Shlyk NI, Baevsky RM. Heart rhythm and type of vegetative regulation in assessing the health of the population and the functional preparedness of athletes: proceedings of the VI All-Russian Symposium. Izhevsk: Udmurt University, 2016; 608 p. Russian (Шлык Н.И., Баевский Р.М. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI Всероссиского симпозиума. Ижевск: Удмуртский университет, 2016; 608 с.).
12. Heart rate variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
13. Baevsky RM, Berseneva AP. Assessment of the adaptive capacity of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Medicine, 1997; 265 p. Russian (Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997; 265 с.).
14. Borovikov V. STATISTICA program for students and engineers. Moscow: Computer Press, 2001; 301 p. Russian (Боровиков В. Программа STATISTICA для студентов и инженеров. М.: Компьютер Пресс, 2001; 301 с.).
15. Haspekova NB. Diagnostic informational content of heart rate variability monitoring. Bulletin of Arrhythmology 2003; 32: 15–23. Russian (Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторирования вариативности ритма сердца. Вестник аритмологии 2003; 32: 15–23).
16. Fleishman AN. Heart rate variability and slow hemodynamic fluctuations: Nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: SB RAS, 2009; 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: Нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: СО РАН, 2009; 194 с.).

УДК [616.12:615.849.11].001.4|450| (045) Оригинальная статья

ТЕРАГЕРЦОВАЯ ТЕРАПИЯ НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ОКСИДА АЗОТА: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

С.С. Паршина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***Т.Н. Афанасьева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Водолагин*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***В.Д. Петрова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***В.Ю. Ушаков*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***Т.И. Капланова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***М.В. Потапова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***З.Г. Рамазанова*** *— ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Саратов, врач-кардиолог отделения кардиологии.*

TERAHERTZ THERAPY AT FREQUENCIES OF THE MOLECULAR SPECTRUM OF NITRIC OXIDE: RESULTS AND PROSPECTS OF CLINICAL USE

S. S. Parshina *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***T. N. Afanasyeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***A. V. Vodolagin —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***V. D. Petrova —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***V. Yu. Ushakov —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc;* ***T. I. Kaplanova —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***M. V. Potapova —*** *Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***Z. G. Ramazanova —*** *Clinical Hospital "RZD–Medicine", Saratov, Cardiologist of Department of Cardiology.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Паршина С. С., Афанасьева Т. Н., Водолагин А. В., Петрова В. Д., Ушаков В. Ю., Капланова Т. И., Потапова М. В., Рамазанова З. Г. **Терагерцовая терапия на частотах молекулярного спектра оксида азота: итоги и перспективы клинического использования. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 800–806.**

Цель: обобщить результаты клинического использования терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота (150, 176… 150, 664 ГГц) (ТГЧ-терапии-NO) в кардиологии, выявить общие закономерности и особенности влияния терагерцовой терапии. *Материал и методы.* Обследовано 312 больных стенокардией (150 пациентов с нестабильной стенокардией и 162 пациента со стабильной стенокардией III–IV ф. к.). *Результаты.* Антиангинальный эффект ТГЧ-терапии-NO не зависит от формы стенокардии, пола, возраста, режима облучения, гипокоагуляционного эффекта, курения. Выявлены 2 типа воздействия ТГЧ-терапии-NO на систему гемостаза и реологические свойства крови: активный антитромботический и протекторный (предупреждающий развитие гиперкоагуляционных сдвигов на фоне стандартного медикаментозного лечения). Наиболее чувствительным к терагерцовому воздействию является прокоагулянтное звено системы гемостаза. Уменьшение длительности курсового воздействия приводит к расширению антитромботического влияния за счет повышения активности естественных антикоагулянтов (антитромбина III). *Заключение.* Антиангинальный эффект ТГЧ-терапии-NO не зависит от его гипокоагуляционного действия. Режим облучения «3/15» оптимален для больных стенокардией. Режим «2/5» не оказывает собственного антитромботического эффекта, поэтому он показан больным стенокардией с тенденцией к гипокоагуляции. Курение не влияет на эффективность ТГЧ-терапии-NO.

Ключевые слова: терагерцовое излучение, оксид азота, кардиология, гемостаз.

Parshina SS, Afanasyeva TN, Vodolagin AV, Petrova VD, Ushakov VYu, Kaplanova TI, Potapova MV, Ramazanova ZG. **Terahertz therapy at frequencies of the molecular spectrum of nitric oxide: results and prospects of clinical use. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 800–806.**

The purpose of the study is to summarize the results of clinical use of terahertz therapy at molecular spectrum of nitric oxide frequencies (150,176… 150,664 GHz) (THZ-therapy-NO) in cardiology, to identify general regularities and peculiarities of terahertz therapy influence. *Material and Methods.* We examined 312 patients with angina pectoris (150 patients with unstable angina pectoris, and 162 patients with stable angina of III–IV f. to.). *Results.* Antianginal effect of THZ-therapy-NO does not depend on the form of angina, sex, age, mode of exposure, hypocoagulation effect of smoking. We identified 2 types of effects of THZ-therapy-NO on hemostasis and blood rheology: *active antithrombotic* and *protective* (prevents the development of hypercoagulation shifts against the standard drug treatment). Procoagulant hemostasis is most sensitive to terahertz exposure. Reducing the duration of course exposure leads to expansion of antithrombotic effect by increasing the activity of natural anticoagulants (antithrombin III). *Conclusion.* Antianginal effect of THZ-therapy-NO does not depend on its hypocoagulation action. Irradiation mode "3/15" is optimal for patients with angina. Mode "2/5" does not have its own antithrombotic effect, therefore it is suitable for patients with angina with a tendency to hypocoagulation. Smoking does not affect the efficiency of the THZ-therapy-NO.

Key words: terahertz radiation, nitric oxide, cardiology, hemostasis.

Введение. Терагерцовая терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота (150,176… 150,664 ГГц) (ЭМИ ТГЧ-NO или ТГЧ-терапии-NO) применяется в клинической практике с 2002 г., когда исследование данного метода впервые было начато на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского. В 2005 г. получен патент на применение терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота в кардиологии [1]. В 2009 г., через 5 лет после первой публикации о клиническом использовании терагерцового излучения у больных стенокардией и артериальной гипертензией [2], начался серийный выпуск аппарата терагерцовой терапии «Орбита». В наших работах показано, что ТГЧ-терапия-NO существенно повышает антиангинальное и антигипертензивное действие медикаментозных препаратов, обладает собственным гипокоагуляционным и реопротекторным действием, доказано преимущество комбинированной (терагерцовой и медикаментозной) терапии на стационарном этапе и пролонгирование эффектов стационарного лечения в отдаленные сроки наблюдения [3–6].

Цель: обобщить результаты клинического использования терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота (150, 176… 150, 664 ГГц) (ТГЧ-терапии-NO) в кардиологии, выявить общие закономерности и особенности влияния терагерцовой терапии.

Материал и методы. Обследовано 312 больных стенокардией (150 пациентов с нестабильной стенокардией и 162 пациента со стабильной стенокардией III–IV ф. к.), которые получали терагерцовую терапию на фоне стандартного медикаментозного лечения (дезагрегантами, статинами, β-адреноблокаторами, нитратами и др., при нестабильной стенокардии дополнительно антикоагулянтами). Проведен сравнительный анализ эффектов ЭМИ ТГЧ-NO в группах

Ответственный автор — Паршина Светлана Серафимовна
Тел.: +7 (845) 2511534
E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru

пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, у мужчин и женщин, курящих и некурящих, пациентов различных возрастных групп (среднего и пожилого возраста), пациентов с различной тяжестью исходного состояния, при использовании различных режимов облучения, различной длительности сеанса и различной продолжительностью курсового воздействия.

ТГЧ-терапия-NO проводилась с помощью серийно выпускаемого аппарата «Орбита», локализация облучения — область мечевидного отростка грудины. Мощность на выходе 500 мкВт, плотность мощности ЭМИ на поверхности кожи не более 15–20 мкВт/см^2. Использовались прерывистые режимы воздействия «2/5» (2 мин облучения, 5 мин перерыв, общая длительность сеанса 37 мин) и «3/15» (3 мин облучения, 15 мин перерыв, общая длительность сеанса 39 мин). У «чувствительных» пациентов (при сопутствующей артериальной гипертензии) использовалась «индивидуальная» методика (режим «3/15», длительность сеанса 21 мин) [7]. При наличии лабораторных признаков хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) длительность курсового воздействия составляла 7 сеансов [8], в остальных случаях 10 сеансов.

Оценивались антиангинальный, антигипертензивный, пульс-урежающий, реопротекторный и гипокоагуляционный эффекты лечения. Ежедневно проводилась оценка частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления (АД) до и после сеанса ТГЧ-терапии.

Антиангинальный эффект лечения оценивали в баллах по относительному изменению количества приступов стенокардии в сутки и суточной потребности в нитроглицерине. Клиническая эффективность считалась высокой (отличной) при полном исчезновении приступов стенокардии (3 балла), хорошей — при уменьшении числа болевых приступов и суточной потребности в нитроглицерине на 75% и более от исходного уровня (2 балла). При уменьшении числа стенокардитических болей и суточной потребности в нитроглицерине в пределах 50–75% эффект оценивался как умеренный (1 балл). Отсутствие антиангинального эффекта оценивалось как 0 баллов, ухудшение состояния — как минус 1 балл.

Исследовались: активированное время рекальцификации плазмы (АВР), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена (ФГ), активность антитромбина III (Ат-III), активность XIIa-калликреин-зависимого эуглобулинового фибринолиза (ЭФ), вязкость крови (ВК, мПа·с) при скоростях сдвига 200 с$^{-1}$, 100 с$^{-1}$, 20 с$^{-1}$, индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ, усл. ед.), индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ, усл. ед), индекс эффективности (степени) доставки кислорода тканям (Ht/η, усл. ед.).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи статистической компьютерной программы MED STAT, имеющей сертификат качества МЗ РФ. Статистическая обработка полученных результатов включала проверку гипотез о виде распределения, о равенстве средних, дисперсий и т.д. В зависимости от типа распределения данных использовались параметрические либо непараметрические критерии: общепринятый t-критерий Стьюдента, парный t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 и точный критерий Фишера для анализа таблиц сопряженности 2x^2, парные критерии знаков, парный критерий Уилкоксона, критерий Манна — Уитни, t-критерий Уэлча, ранговые корреляции по Кендаллу и Спирмену, дисперсионный анализ, критерий Бартлетта, анализ таблиц сопряженности m*n, m>2, n>2. Однородность изучаемых групп больных проверялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа по всем изучаемым показателям.

Результаты. Результаты применения ЭМИ ТГЧ-NO показали, что ТГЧ-излучение потенцирует антиангинальный эффект медикаментозной терапии во всех изучаемых группах пациентов, у больных как стабильной (СС), так и нестабильной стенокардией (НС). Антиангинальное действие ТГ-волн является самым стойким и повторяемым эффектом ТГЧ-терапии-NO из всех нами изученных, колеблется от 2,4±0,1 до 2,8±0,2 балла в отдельных группах пациентов со стенокардией, в то время как антиангинальное действие медикаментозной терапии не превышает 1,9±0,1 балла (p<0,05).

Антиангинальный эффект ТГЧ-терапии-NO был одинаков в группах больных различными формами стенокардии (нестабильной и стабильной, 2,4±0,2 и 2,8±0,2 балла соответственно, p>0,05), при различных прерывистых режимах облучения (2,6±0,3 балла при режиме «2/5», 2,6±0,2 балла при режиме «3/15», p>0,05), на него не оказывало влияния укорочение времени сеанса с 39 мин до 21 мин (в режиме «3/15»). Антиангинальный эффект не отличается у мужчин и женщин, а также у курящих и некурящих пациентов.

В различных возрастных группах (средней (46–59 лет) и пожилой (60–74 года)) антиангинальный эффект также не различался: при выписке из стационара частота приступов стенокардии составила 0,6±0,1 и 0,3±0,1 прист/день соответственно (p<0,05). Антиангинальный эффект ЭМИ ТГЧ-NO у пациентов среднего и пожилого возраста превышал таковой у больных на фоне медикаментозной терапии (p<0,05). Влияние на гемокоагуляцию зависело от возрастной категории. У больных среднего возраста отмечено полное восстановление антикоагулянтного потенциала крови за счет увеличения активности антитромбина III (с 77,1±6,3 до 93,9±4,2%, p<0,05), а у пожилых — снижение уровня прокоагулянтов (p<0,05). Представляется, что различие в воздействии ТГЧ-терапии-NO на гемокоагуляцию может быть связано с возрастными изменениями активности отдельных компонентов цикла оксида азота либо активности NO-синтаз.

Изучение влияния ЭМИ ТГЧ-NO у пациентов различного пола показало, что антиангинальный эффект при использовании ТГЧ-терапии-NO как в группе мужчин, так и в группе женщин превышал таковой при стандартной медикаментозной терапии (p<0,05). Так, у мужчин при использовании ЭМИ ТГЧ-NO антиангинальный эффект составил 2,7±0,1 балла, при использовании стандартного лечения 1,7±0,1 балла (p<0,05). У женщин антиангинальный эффект оценивался в 2,3±0,3 балла при использовании ЭМИ ТГЧ-NO, в группе медикаментозной терапии в 1,7±0,1 балла (p<0,05). При сравнении антиангинального воздействия ЭМИ ТГЧ-NO в группах мужчин и женщин существенного различия не выявлено (2,7±0,1 и 2,3±0,3 балла, p>0,05). Влияние терагерцовых волн на показатели систолического АД у мужчин, больных стенокардией, более выражено и проявляется быстрее, чем у женщин (p<0,05), степень снижения диастолического АД одинакова, однако максимальное снижение диастолического АД у женщин достигает-

Эффекты ТГЧ-терапии-NO в зависимости от методики облучения у больных стенокардией

Режим ТГЧ-терапии-NO	Характеристики ТГЧ-терапии-NO			Эффекты ТГЧ-терапии-NO	
	Однократное время облучения (1 сеанс)	Количество сеансов	Суммарное время облучения	Антитромботический эффект	Протекторный эффект*
«2/5»	12 мин	10	120 мин	Не выявлено	+фибринолиз*, ПВ*
«3/15», полный цикл 39 мин	9 мин	10	90 мин	Снижение активности прокоагулянтов (↑АПТВ, ↑АВР, ↓фибриногена)	+фибринолиз*, ПВ*
«3/15», цикл 21 мин	6 мин	7	42 мин	Снижение активности прокоагулянтов (↑ АВР, нормализация укороченного ПВ), увеличение активности антикоагулянтов (↑Ат-III)	+фибринолиз*, АПТВ*, фибриноген*

Примечание: АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; АВР — активированное время рекальцификации; ПВ — протромбиновое время; Ат-III — антитромбин-III; * — нивелирование нежелательных тромбогенных сдвигов указанных показателей, отмечавшихся в группе медикаментозной терапии.

ся к 3-му сеансу, а у мужчин к 5-му. Выраженность пульс-урежающего воздействия ЭМИ ТГЧ-NO одинакова в группах мужчин и женщин (p>0,05).

Стабилизация состояния больных стенокардией при использовании ТГЧ-терапии-NO наступает в среднем к 4–5-му сеансам, причем данный показатель также достаточно стабилен в различных группах обследованных: в группе НС через 3,9±0,4 сеанса, в группе СС через 5,3±0,9 сеанса (p>0,05); в группе «2/5» к 4,5±0,9 сеанса, в группе «3/15» к 5,0±0,7 сеанса (p>0,05). Уменьшение времени сеанса с 39 мин до 21 мин (режим «3/15») также не влияло на сроки стабилизации, которая наступала к 4,9±0,7 сеанса при длительности 39 мин и к 3,6±0,7 сеанса при длительности 21 мин (p>0,05). Стабилизация состояния не зависела от пола и курения: в группе мужчин она наступала к 4,8±0,6 сеанса, в группе женщин к 3,3±0,9 сеанса (p>0,05); в группе курящих к 4,4±0,5 сеанса, в группе некурящих к 5,4±1,0 сеанса (p>0,05).

Выявлено также положительное воздействие ЭМИ ТГЧ-NO на внутрисердечную гемодинамику: по данным допплер-ЭхоКГ отмечалось уменьшение конечно-диастолического размера левого желудочка с 5,4±0,1 и 5,3±0,1 см до и после лечения (p<0,05).

Мы обнаружили различие в антиангинальном эффекте ТГ-волн только в одном случае, в зависимости от исходной тяжести состояния больных стенокардией. Антиангинальный эффект более выражен при частоте приступов 1–3 в сутки, при этом в 89,5% отмечается полное купирование приступов стенокардии. При частоте приступов более трех в сутки полное купирование стенокардии возникает только в 51,4% (p<0,05).

При стабильном антиангинальном эффекте в различных группах пациентов реакция показателей системы гемостаза и реологических свойств крови была совершенно различной. В ряде случаев антиангинальный эффект регистрировался даже при отсутствии положительной динамики со стороны гемокоагуляционных и реологических параметров крови (например, при использовании прерывистого режима «2/5»).

Установлено, что ТГЧ-терапия-NO обладает собственным гипокоагуляционным и реопротекторным воздействием у больных стенокардией, а не просто потенцирует эффекты медикаментозной терапии.

Воздействие ЭМИ ТГЧ-NO на процессы гемокоагуляции и гемореологии зависит от формы стенокардии: при НС происходит увеличение активности основного эндогенного антикоагулянта — антитромбина III (с 81,5±1,7% до 84,5±2,2%, p<0,05), при СС — снижение активности прокоагулянтов (удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, увеличение активированного времени рекальцификации, p<0,05; снижение содержания фибриногена с 3,8±0,2 до 3,3±0,2 г/л, p<0,05) и улучшение функциональных свойств эритроцитов за счет снижения их агрегации (с 1,63±0,13 до 1,32±0,04 усл. ед., p<0,05).

Кроме того, при НС проведение ЭМИ ТГЧ-NO не только способствует повышению антикоагулянтного потенциала крови, но и предотвращает нежелательные гемокоагуляционные сдвиги, которые развиваются на фоне общепринятого медикаментозного лечения.

Тяжесть исходного состояния больных стенокардией также влияет на ответную реакцию гемокоагуляции и гемореологии на ТГЧ-терапию. при частоте приступов 1–3 в сутки, помимо более выраженного антиангинального эффекта, снижается прокоагулянтный потенциал. При частоте приступов более трех в сутки антиангинальный эффект выражен менее, однако восстанавливается активность антитромбина III и увеличивается деформационная активность эритроцитов.

Мы установили, что значимого влияния на состояние исследуемых параметров гемокоагуляции ТГЧ-терапия-NO в режиме «2/5» не оказывает. Вместе с тем данный режим облучения эффективно усиливает антиангинальный и гипотензивный эффекты медикаментозной терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что влияние на состояние системы гемостаза не является определяющим фактором для достижения антиангинального и гипотензивного эффектов ЭМИ-ТГЧ-NO.

Режим ТГЧ-терапии-NO «3/15», напротив, обладал собственным гипокоагулционным действием, которое обеспечивалось влиянием как на начальные, так и на конечные этапы свертывания крови, причем снижение прокоагулянтной активности происходило прежде всего за счет уменьшения активности внутреннего механизма образования протромбиназного комплекса. Обнаружено удлинение АПТВ с 37,4±1,3 до 46,5±1,9 сек (p<0,05); увеличение АВР с 61,0±0,7 до 69,0±0,5 сек (p<0,05); снижение содержания фибриногена с 3,6±0,2 до 3,1±0,2 г/л (p<0,05); влияния на ПВ не отмечено (таблица).

При этом значимого влияния на фибринолиз не выявлено, хотя и отмечалась тенденция к повышению его активности (время ЭФ 12,3±2,8 и 9,4±1,9 мин до и после лечения соответственно, p>0,05). Считаем, что режим облучения «3/15» оптимален для больных стенокардией, поскольку обладает собственным гипокоагуляционным действием и, кроме того, более быстро позволяет достичь гипотензивного и пульс-урежающего эффекта.

Общепринятая медикаментозная терапия (контрольная группа) не оказывала влияния на показатели гемокоагуляции у больных стенокардией, как нестабильной, так и стабильной. Более того, у больных НС к моменту выписки отмечена активация прокоагулянтного потенциала по данным ПВ (17,0±0,4 и 16,0±0,4 сек до и после лечения соответственно, p<0,05) и снижение активности ЭФ (с 11,0±0,2 до 14,7±0,8 мин, p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о необходимости обязательного контроля коагулограммы у больных стенокардией не только при поступлении, но и при выписке из стационара, а также о необходимости оптимизации стандартной медикаментозной терапии.

Используемая нами терагерцовая терапия успешно с данной задачей справляется. В контрольной группе, как показано выше, выявлено ухудщение показателй ПВ и ЭФ. При дополнительном использовании ЭМИ ТГЧ-NO в режиме «3/15» достоверной динамики ни ПВ, ни ЭФ не отмечалось, т.е. ТГЧ-терапия-NO, помимо собственного гипокоагуляционного эффекта, протектировала те нежелательные гемокоагуляционные сдвиги, которые отмечались у больных контрольной группы при выписке из стационара.

Даже использование режима ЭМИ ТГЧ-NO «2/5», который не оказывал собственного гипокоагуляционного действия, приводило к нивелированию нежелательных сдвигов ПВ и ЭФ, отмечавшихся в контрольной группе, поскольку в группе ТГЧ-терапии-NO «2/5» также не выявлено динамики ПВ и ЭФ (p>0,05). Полученные данные свидетельствуют, что протекторный эффект характерен и для режима «2/5», не обладающего собственным антитромбогенным действием.

Таким образом, влияние ЭМИ ТГЧ-NO на систему гемостаза у больных стенокардией складывается из двух независимых механизмов: собственного гипокоагуляционного действия (только у режима «3/15») и протекторного действия (как у режима «3/15», так и у режима «2/5») (см. таблицу).

Установлено, что ТГЧ-терапия-NO не утрачивает своего положительного влияния на систему гемостаза и реологические свойства крови при уменьшении длительности сеанса (до 21 мин) и продолжительности курсового воздействия (до 7 сеансов) (см. таблицу).

Под влиянием ТГЧ-терапии-NO у больных стабильной стенокардией высоких функциональных классов (III–IV) с признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания отмечалось достоверное повышение исходно сниженной активности АТ-III до нормального уровня (73,4±6,8%, 89,7±4,9% соответственно, p<0,05). В контрольной группе активность АТ-III достоверно не изменялась и оставалась сниженной (66,3±6,9% до лечения; 76,0±7,5% после лечения, p>0,05). При этом активность системы фибринолиза не изменялась (p>0,05), в то время как в контрольной группе она достоверно снижалась (время эуглобулинового фибринолиза 8,4±0,3 и 9,7±0,2 мин до и после лечения, p<0,05).

В группе ТГЧ-терапии-NO отмечено снижение концентрации РФМК в плазме крови (9,1±0,5 г/л*10^{-2} до лечения, 6,7±0,4 г/л*10^{-2} после лечения, p<0,05). На фоне же стандартной медикаментозной терапии отмечалось достоверное повышение концентрации РФМК в плазме крови (8,6±0,9 г/л*10^{-2} до лечения; 11,1±1,1 г/л*10^{-2} после лечения, p<0,05).

Таким образом, присоединение ТГЧ-терапии-NO позволяет предотвратить нежелательные изменения активности прокоагулянтного звена системы гемостаза и нарастание блокады фибринолиза (возникающие на фоне стандартного медикаментозного лечения), что подтверждает сохранение протекторных свойств терагерцового воздействия, несмотря на уменьшение энергетической экспозиции и количества сеансов. Кроме того, ТГЧ-терапия-NO способствует нормализации активности естественного антикоагулянта АТ-III и обеспечивает снижение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, что свидетельствует о снижении активности диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных стабильной стенокардией высоких функциональных классов.

Таким образом, при уменьшении продолжительности однократного и курсового воздействия ЭМИ ТГЧ-NO сохраняются и протекторные, и лечебные гипокоагуляционные свойства терагерцовых волн.

Обсуждение. Обобщение результатов многолетних исследований по влиянию ЭМИ ТГЧ-NO на гемокоагуляцию и реологию свидетельствует о наличии двух независимых эффектов терагерцового излучения у больных стенокардией: активного антитромботического и протекторного (см. таблицу).

Активное (антитромботическое) действие заключается в благоприятном влиянии на показатели системы гемостаза и реологические свойства крови, что приводит к снижению тромбогенного потенциала и улучшению микроциркуляции.

Протекторное действие ТГЧ-терапии-NO проявляется в нивелировании отрицательных гиперкоагуляционных сдвигов, которые возникают у больных стенокардией на фоне стандартной медикаментозной терапии. Это действие шире активного, поскольку фиксируется даже тогда, когда не проявляется собственное антитромботическое действие терагерцовых волн (например, при использовании прерывистого режима «2/5»).

Показатели системы гемостаза и реологические свойства крови обладают различной чувствительностью к волнам терагерцового диапазона в зависимости от формы стенокардии, тяжести исходного состояния, возраста, режима облучения и длительности воздействия.

Сравнительный анализ влияния различных методик ТГЧ-терапии-NO позволяет сделать определенные выводы о взаимоотношении времени облучения (а значит, и суммарной энергетической экспозиции) и ответной реакции системы гемостаза (см. таблицу).

Как видно из таблицы, протекторное действие ТГЧ-терапии-NO проявляется при использовании любой методики облучения. Вместе с тем при суммарном времени облучения 120 мин воздействие ТГ-волн на гемокоагуляцию только ограничивается. Собственное же антитромботическое действие начинает проявляться при уменьшении суммарного времени облучения (до 90 мин и менее) и заключается в первую очередь в снижении прокоагулянтного потенциала крови.

При уменьшении длительности курсового воздействия и суммарного времени облучения (до 42 мин) снижается гипокоагуляционное влияние на прокоагу-

лянтное звено за счет менее выраженного воздействия на начальные этапы свертывания крови (нет удлинения АПТВ) и исчезновения влияния на конечные этапы свертывания (нет снижения содержания фибриногена). В то же время присоединяется воздействие на систему естественных антикоагулянтов (увеличение активности антитромбина III). Протекторный эффект сохраняется. Таким образом, наименьшее время облучения (из исследованных) позволяет добиться максимального антитромботического эффекта ЭМИ ТГЧ-NO.

Полученные данные подтверждают известное положение о том, что наименьшие по силе влияния обладают наибольшей эффективностью и еще раз свидетельствуют об информационном характере ЭМИ ТГЧ-NO и позволяют считать, что воздействие волн терагерцового диапазона подчиняется законам гомеопатического воздействия.

Мы установили, что различные режимы ТГЧ-терапии-NO у больных стенокардией по-разному влияют на состояние системы гемостаза. При этом следует учитывать, что суммарная энергетическая экспозиция у режимов «2/5» и «3/15» различна. Вероятно, это является причиной активации различных сигнальных путей NO. Известно, что они зависят, в частности, от относительной скорости формирования NO [9], которая как раз и может меняться при различной энергетической экспозиции. Кроме того, существует проблема чувствительности клеточных систем к тому или иному сигнальному пути NO, а состояние клеток и тканей организма человека меняется, вероятно, несколько по-разному при проведении ТГЧ-терапии-NO в различных режимах. В таком случае даже один и тот же сигнальный путь NO способен в большей или меньшей степени воздействовать на те или иные реакции гемокоагуляции. Локальная концентрация NO и его взаимодействие с другими компонентами тканей также оказывают влияние на итоговые эффекты NO [9], в связи с чем вариации данных механизмов при различных режимах облучения, вероятно, и способствуют появлению обнаруженных нами особенностей гемостазиологических эффектов терагерцовой терапии.

Анализируя динамику отдельных компонентов антитромботического действия ТГЧ-терапии-NO в различных группах больных стенокардией, мы установили, что наибольшей чувствительностью к волнам терагерцового диапазона обладают факторы прокоагулянтного звена системы гемостаза, из них в первую очередь — компоненты начальных этапов свертывания крови, положительная динамика которых выявлялась чаще всего. Меньшей чувствительностью обладает антикоагулянтное звено, а именно антитромбин III, увеличение которого отмечено только в отдельных группах — у больных нестабильной стенокардией, пациентов средней возрастной группы (46–59 лет), а также при использовании укороченной методики облучения «3/15» (7 сеансов по 21 мин). Система фибринолиза (согласно нашим данным) практически не чувствительна к волнам терагерцового диапазона.

Вероятно, именно система естественных прокоагулянтов и является одной из основных, наиболее постоянных точек приложения ЭМИ ТГЧ-NO. Одним из объяснений данного феномена может, вероятно, служить особая чувствительность различных прокоагулянтов, являющихся белковыми молекулами, к волнам ТГЧ-диапазона, поскольку в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что именно конформационные изменения белков обеспечивают рецепцию волн субмиллиметрового диапазона органами и тканями [10].

Полученные нами данные имеют следующее практическое значение: у больных стенокардией с исходной тенденцией к брадикардии и гипотонии, а также с наклонностью к удлинению начальных этапов свертывания крови для достижения антиангинального эффекта предпочтительнее использовать прерывистый режим ТГЧ-терапии-NO «2/5», поскольку он обеспечивает более плавную динамику основных гемодинамических показателей во время курса лечения и не влияет на состояние коагуляционного потенциала. Во всех остальных случаях более целесообразно использование прерывистого режима «3/15».

Выводы:

1. Антиангинальный эффект и снижение сроков стабилизации состояния при стенокардии являются наиболее устойчивыми показателями при проведении ТГЧ-терапии-NO и проявляются независимо от наличия положительных сдвигов в системе гемостаза и реологии крови. Антиангинальный эффект ЭМИ ТГЧ-NO не зависит от формы стенокардии, режима облучения, длительности сеанса, пола и возраста.

2. Выявлены 2 типа воздействия терагерцовых волн на показатели системы гемостаза и реологические свойства крови: самостоятельное антитромботическое и протекторное.

3. Антитромботический эффект ЭМИ ТГЧ-NO заключается в снижении тромбогенного потенциала крови за счет положительной динамики показателей свертывающего и противосвертывающего звеньев и улучшения реологических свойств крови. Наибольшей чувствительностью к волнам терагерцового диапазона обладает система прокоагулянтов, меньшей чувствительностью обладает антикоагулянтное звено. Система фибринолиза практически не чувствительна к волнам терагерцового диапазона.

4. Протекторное действие терагерцовых волн проявляется в нивелировании отрицательных гиперкоагуляционных сдвигов на фоне стандартной медикаментозной терапии. Это действие шире, поскольку фиксируется даже тогда, когда не проявляется собственный антитромботический эффект ЭМИ ТГЧ-NO. Протекторный эффект реализуется через предупреждение отрицательной динамики показателей свертывающего звена и системы фибринолиза при медикаментозном лечении.

5. Ведущим механизмом антитромботического эффекта ЭМИ ТГЧ-NO является снижение активности прокоагулянтов за счет влияния как на начальные (активация протромбиназного комплекса), так и на конечные (снижение содержания фибриногена) этапы свертывания крови.

6. Антитромботический эффект ТГЧ-терапии-NO возрастает с уменьшением курсового времени облучения за счет присоединения активации антикоагулянтных механизмов (увеличения активности антитромбина III), что соответствует законам гомеопатического воздействия. При наибольшем времени облучения проявляется только протекторный эффект терагерцовых волн.

7. Режим облучения «3/15» оптимален для больных стенокардией, поскольку обладает собственным антитромботическим и протекторным действием, а также позволяет более быстро достичь пульсурежающего и антигипертензивного эффекта.

8. Режим «2/5» обладает только протекторным действием, не оказывая собственного антитромботического эффекта, поэтому он показан больным стено-

кардией с тенденцией к гипокоагуляции. Кроме того, он обеспечивает более плавную динамику основных гемодинамических показателей во время курса лечения и показан пациентам с тенденцией к гипотонии.

9. Курение не влияет на эффективность ТГЧ-терапии-NO.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — С.С. Паршина; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, А.В. Водолагин, В.Д. Петрова, В.Ю. Ушаков, Т.И. Капланова, М.В. Потапова, З.Г. Рамазанова.

References (Литература)

1. Parshina SS, Kirichuk VF, Tupikin VD, et al. Method of treatment of cardiovascular diseases: Patent 2286185 of the Russian Federation, 2005. Russian (Паршина С.С., Киричук В.Ф., Тупикин В.Д. и др. Способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний: патент 2286185 (РФ), 2005).

2. Parshina SS, Kirichuk VF, Golovacheva TV, et al. The first clinical application of terahertz electromagnetic radiation at the frequencies of the molecular spectrum of nitric oxide. Biomedical technologies and Radioelectronics 2004; 11: 46–54. Russian (Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др. Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2004; 11: 46–54).

3. Parshina SS, Golovacheva TV, Kirichuk VF, et al. Efficiency of using terahertz electromagnetic radiation at frequencies of the molecular spectrum of nitric oxide in patients with stable and unstable angina. Millimeter waves in biology and medicine 2008; 1: 5–26. Russian (Паршина С.С., Головачева Т.В., Киричук В.Ф. и др. Эффективность использования электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота у больных стабильной и нестабильной стенокардией. Миллиметровые волны в биологии и медицине 2008; 1: 5–26).

4. Parshina SS, Golovacheva TV, Afanasyeva TN, et al. Features of hemodynamic effects of terahertz therapy in patients with angina pectoris of different sexes. Biomedical electronics 2011; 8: 58–63. Russian (Паршина С.С., Головачева Т.В., Афанасьева Т.Н. и др. Особенности гемодинамических эффектов терагерцовой терапии у больных стенокардией различного пола. Биомедицинская радиоэлектроника 2011; 8: 58–63).

5. Parshina SS, Vodolagin AV, Kirichuk VF, et al. Features of age sensitivity to terahertz waves in patients with angina. Millimeter waves in biology and medicine 2012; 1: 84–8. Russian (Паршина С.С., Водолагин А.В., Киричук В.Ф. и др. Особенности возрастной чувствительности к волнам терагерцового диапазона у больных стенокардией. Миллиметровые волны в биологии и медицине 2012; 1: 84–8).

6. Parshina SS, Afanasyeva TN, Vodolagin AV, et al. Long-term effects of terahertz therapy on nitric oxide frequencies. In: Proceedings of the VIII International Congress “Weak and superweak fields and radiation in biology and medicine”. St. Petersburg, 2018; (8): 139. Russian (Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Водолагин А.В. и др. Отдаленные эффекты терагерцовой терапии на частотах оксида азота. В сб.: Научные труды VIII Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПб., 2018; (8): 139).

7. Parshina SS, Afanasyeva TN, Petrova VD, et al. Terahertz therapy at nitric oxide frequencies in patients with different sensitivities. In: New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: proceedings of the International conference IT+M&Ec, 2017. Yalta-Gurzuf, 2017; p. 181–5. Russian (Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Петрова В.Д. и др. Терагерцовая терапия на частотах оксида азота у пациентов с различной чувствительностью. В сб.: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции IT+M&Ec, 2017. Ялта-Гурзуф, 2017; с. 181–5).

8. Vodolagin AV, Parshina SS, Kirichuk VF, et al. Effect of THCH-no therapy on hemostasis system in patients with stable angina of high functional classes. In: Millimeter waves in medicine and biology: XV Russian Congress with international participation. Moscow, 2009; p. 43–6. Russian (Водолагин А.В., Паршина С.С., Киричук В. Ф и др. Влияние ТГЧ-терапии-NO на систему гемостаза у больных стабильной стенокардией высоких функциональных классов. В сб.: Миллиметровые волны в медицине и биологии: тез. докл. XV Российского конгресса с международным участием. М., 2009; с. 43–6).

9. Stoclet JC, Muller B, Andriantsitohaina R, et al. Hyperproduction of nitric oxide in pathophysiology of blood vessels. Biochemistry 1998; 63 (7): 976–83. Russian (Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р. и др. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. Биохимия 1998; 63 (7): 976–83).

10. Fedorov VI. Some regularities of biological effects of THz radiation. In: 15-th Russian Symposium with international participation “Millimeter waves in medicine and biology”. Moscow: IRE RAS, 2009; p. 162–70. Russian (Федоров В.И. Некоторые закономерности биологических эффектов субмиллиметрового излучения. В сб.: 15-й Российский симпозиум с международным участием «Миллиметровые волны в медицине и биологии». М.: ИРЭ РАН, 2009; с. 162–70).

УДК 551.521.6 (045) Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ МИОКАРДА НА ГЕЛИОГЕОМАГНИТНУЮ ВОЗМУЩЕННОСТЬ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ У ДОБРОВОЛЬЦЕВ СРЕДНИХ ШИРОТ

С.С. Паршина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***А.И. Кодочигова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***С.Н. Самсонов*** *— ФГБУН «Институт космофизических исследований и аэрономии им. Ю.Г. Шафера» Сибирского отделения РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории магнитосферно-ионосферных исследований, кандидат физико-математических наук;* ***Т.Н. Афанасьева —*** *ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***В.Д. Петрова —*** *ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***П.Г. Петрова*** *— ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.А. Стрекаловская —*** *ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***В.И. Маныкина —*** *ФГБУН «Институт космофизических исследований и аэрономии им. Ю.Г. Шафера» Сибирского отделения РАН, младший научный сотрудник лаборатории магнитосферно-ионосферных исследований;* ***О.В. Касимов*** *— ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Саратов, главный врач, кандидат медицинских наук;* ***Л.К. Токаева*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чуевского, профессор, доктор медицинских наук;* ***К.В. Комзин —*** *ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, аспирант кафедры физиологии и патофизиологии;* ***З.Г. Рамазанова —*** *ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Саратов, врач-кардиолог отделения кардиологии.*

PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND MYOCARDIUM'S RESPONSE TO HELIOGEOMAGNETIC DISTURBANCES UNDER EMOTIONAL LOAD IN VOLUNTEERS RESIDING IN THE MIDDLE LATITUDES

S.S. Parshina *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***A.I. Kodochigova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, DSc;* ***S.N. Samsonov*** *— Yu.G. Shafer Institute of Cosmophysical Research and Aeronomy of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Magnetospheric-Ionospheric Research, PhD;* ***T.N. Afanasyeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***V.D. Petrova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***P.G. Petrova*** *— Medical Institute of North-Eastern Federal University n. a. M.K. Ammosov, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Professor, DSc;* ***A.A. Strekalovskaya*** *— Medical Institute of the North-Eastern Federal University n. a. M.K. Ammosov, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, PhD;* ***V.I. Manykina*** *— Yu.G. Shafer Institute of Cosmophysical Research and Aeronomy of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Junior Researcher of the Laboratory of Magnetospheric-Ionospheric Research;* ***O.V. Kasimov*** *— Clinical Hospital "RZD–Medicine", Saratov, Head Doctor, PhD;* ***L.K. Tokaeva*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Normal Physiology n. a. I.A. Zuevsky, Professor, DSc;* ***K.V. Komzin*** *— Medical Institute of the North-Eastern Federal University n. a. M.K. Ammosov, Graduate student of the Department of Physiology and Pathophysiology;* ***Z.G. Ramazanova*** *— Clinical Hospital "RZD–Medicine", Saratov, Cardiologist of the Department of Cardiology.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Паршина С.С., Кодочигова А.И., Самсонов С.Н., Афанасьева Т.Н., Петрова В.Д., Петрова П.Г., Стрекаловская А.А., Маныкина В.И., Касимов О.В., Токаева Л.К., Комзин К.В., Рамазанова З.Г. **Особенности психоэмоционального статуса и ответная реакция миокарда на гелиогеомагнитную возмущенность при эмоциональной нагрузке у добровольцев средних широт. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 806–812.**

Цель: оценить психоэмоциональные особенности добровольцев средних широт и влияние эмоциональной нагрузки на синхронизацию состояния миокарда и гелиогеомагнитной возмущенности. *Материал и методы.* В течение 60 дней у добровольцев (31 чел.) ежедневно оценивалось состояние миокарда по данным коэффициента симметрии зубца Т (КСТ) в фазовом портрете ЭКГ в покое, после эмоциональной нагрузки, после отдыха. Геомагнитная активность оценивалась с помощью Кр-индекса, психоэмоциональное состояние добровольцев — с помощью опросников и проективной методики. *Результаты.* Особенности личности добровольцев средних широт включают оптимистичность и доброжелательность в сочетании со снижением адаптивности при построении стресс-преодолевающего поведения на фоне полярных интрапсихических тенденций. Эмоциональная нагрузка вызывает транзиторное изменение синхронизации состояния миокарда и гелиогеомагниной возмущенности (КСТ-Кр). Выявлены 3 типа нарушения синхронизации КСТ-Кр. Впервые описан феномен инверсии синхронизации КСТ-Кр: повышение напряженности миокарда при снижении геомагнитной возмущенности. *Заключение.* Эмоциональная нагрузка у добровольцев средних широт, на фоне характерного для них снижения психоэмоциональной адаптации, приводит к блокированию реакции миокарда на слабые геомагнитные возмущения и может способствовать появлению чувствительности к мощным геомагнитным возмущениям.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, миокард, коэффициент симметрии зубца Т ЭКГ, геомагнитная возмущенность.

Parshina SS, Kodochigova AI, Samsonov SN, Afanasyeva TN, Petrova VD, Petrova PG, Strekalovskaya AA, Manykina VI, Kasimov OV, Tokayeva LK, Komzin KV, Ramazanova ZG. **Peculiarities of psychoemotional status and myocardium's response to heliogeomagnetic disturbances under emotional load in volunteers residing in the middle latitudes. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 806–812.**

The purpose of the study is to evaluate psychoemotional features of volunteers residing in the middle latitudes and the impact of emotional stress on the synchronization status of the myocardium and heliogeomagnetic disturbances. *Material and Methods.* In the course of 60 days volunteers (31 people) were daily assessed concerning the state of the myocardium according to the coefficient of symmetry of the T-wave (CST) in the phase portrait of ECG at rest, after emotional stress, and after rest. Geomagnetic activity was assessed with the help of global planetary index of geomagnetic activity (Kp-index), while psychoemotional state of volunteers — with the help of questionnaires and projective techniques. *Results.* Personality characteristics of volunteers residing in the middle latitudes include optimism and friendliness, combined with a reduction of adaptability when building stress coping behavior against the background of polar intrapsychic tendencies. Emotional stress causes transient change in the synchronization state of the myocardium and heliogeomagnetic disturbances (CST-Kp). 3 types of violations of CST-Kp synchronization were identified. We were the first to describe the phenomenon of CST-Kp synchronization inversion: the increase of myocardium tension after geomagnetic disturbance reduction. *Conclusion.* Emotional stress in volunteers residing in the middle latitudes against the background of their characteristic of reduced psycho-emotional adaptation, leads to blockage of myocardium's reaction to weak geomagnetic disturbances and may contribute to the emergence of sensitivity to powerful geomagnetic disturbances.

Key words: psychoemotional state, myocardium, coefficient of the T-wave ECG symmetry, geomagnetic disturbances.

Введение. Известно, что изменения космической погоды оказывают существенное влияние на состояние организма человека. У пациентов, страдающих гипертонией, с увеличением уровня геомагнитной возмущенности повышаются систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений, причем эти изменения происходят за один день до и день после пика геомагнитной активности [1]. Во время гелиогеофизических возмущений число вызовов скорой помощи по поводу сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 15–20% [2]. При воздействии возмущений изменяется частота сердечных сокращений, возникают аритмии, происходят скачки артериального давления, увеличивается вязкость крови, агрегация эритроцитов, наблюдается замедление кровотока в капиллярах [3].

Доказана связь возникновения острых сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов) с колебаниями гелиогеомагнитного поля Земли [4]

Ответственный автор — Паршина Светлана Серафимовна
Тел.: +7 (845) 2511534
E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru

и связь нервных срывов и скоропостижной смертности от сердечно-сосудистых болезней с наличием или отсутствием геомагнитных пульсаций, частотный диапазон которых близок к биоритмам человека [5]. Поскольку в России от сердечно-сосудистых заболеваний в год умирают от 0,5 до 1,5 млн человек, можно понять, что смерть десятков-сотен тысяч человек ежегодно может быть связана с гелиогеофизическими возмущениями.

Международная ассоциация БИОКОС (Биология и Космос) объединяет более 150 ученых из различных стран, в том числе России, занимающихся проблемами влияния факторов космической погоды на биосферу, и в частности на человеческий организм. Российские ученые являются одними из лидеров в мире по изучению эффектов гелиогеофизической возмущенности на здоровье человека. Следует прежде всего назвать работы под руководством Т.К. Бреус (Институт космических исследований РАН, Москва), С.И. Рапопорта (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), Б.М. Владимирского (КРАО, Крым, Симферополь), Ю.И. Гурфинкеля (МГУ, Москва), С.М. Чибисова (РУДН, Москва), М.В. Рагульской (ИЗМИРАН, Троицк, Москва), С.Л. Загускина (Ростов-на-Дону). В программе фундаментальных исследований Президиума РАН №21 «Фундаментальные науки — медицине», возглавляемой академиком А.И. Григорьевым, один из разделов посвящен космической и земной погоде и их влиянию на здоровье людей. За рубежом вопросами реакции человека на возмущения на Солнце и в гелиосфере занимаются ученые Украины, Японии, США, Китая, Израиля, Италии, Германии, Словакии, Чехии, Болгарии и других стран.

Основными мишенями для воздействия факторов космической погоды являются сердце и сердечно-сосудистая, а также нервная системы организма человека. Одной из наиболее важных проблем гелиобиологических исследований считается выявление особенностей организма (психофизиологических и со стороны сердечно-сосудистой системы), при наличии которых можно ожидать повышенную чувствительность к факторам космической погоды. Особенности психической сферы могут быть факторами повышенной чувствительности организма к воздействию внешних факторов [6]. Однако существуют лишь единичные работы этого направления. Работы по связи психоэмоциональных особенностей личности и реакции миокарда желудочков на гелиогеомагнитные возмущения, в том числе при дополнительной эмоциональной нагрузке, в доступной литературе отсутствуют.

Цель: оценить психоэмоциональные особенности здоровых добровольцев средних широт и проанализировать у них влияние эмоциональной нагрузки на синхронизацию состояния миокарда и гелиогеомагнитной возмущенности в длительном многодневном мониторинге.

Материал и методы. Исследование проводилось в рамках многоширотного синхронного биофизического эксперимента «Гелиомед-2», посвященного оценке влияния факторов космической погоды на состояние сердечно-сосудистой системы человека и его психоэмоциональное состояние. В средних широтах (Саратов) в течение последних пяти лет обследуется группа здоровых добровольцев, в настоящей работе приводится анализ результатов весеннего этапа мониторинга (2014 г., 31 чел.).

Мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы осуществлялся путем ежедневного контроля состояния процессов реполяризации миокарда желудочков. Длительность мониторинга составила 60 дней в весенний период (март — апрель). Весенний и осенний сезоны являются переходными, именно в это время происходят наиболее выраженные по количеству и амплитуде изменения геомагнитного поля Земли, что позволяет проследить ответные реакции показателей сердечно-сосудистой системы.

Процессы реполяризации миокарда желудочков оценивались в динамике по данным ЭКГ при измерении коэффициента симметрии зубца Т (КСТ) в фазовом портрете электрокардиограммы с помощью аппарата «Фазаграф» (Украина). Настоящий метод исследования состояния миокарда хорошо зарекомендовал себя не только в скрининге ишемической болезни сердца, но и в оценке влияния параметров космической погоды на морфологические параметры сердечной мышцы [7]. В норме значение КСТ составляет 0,45–0,70; при увеличении КСТ возрастают нарушения процессов реполяризации миокарда и возникает риск развития ишемических изменений. Протокол ежедневного исследования включал 3 измерения КСТ: КСТ покоя (исходное, в покое), КСТ после эмоциональной нагрузки, КСТ восстановления (при восстановлении после 10-минутного отдыха). Эмоциональная нагрузка осуществлялась с помощью компьютерного стандартизованного психотеста, входящего в программное обеспечение комплекса «Фазаграф».

Психоэмоциональное состояние добровольцев оценивалось в соответствии с разработанными нами ранее методологическими подходами [8]. Использовались тесты двух видов: опросники и проективная методика. Для определения личностной и реактивной тревожности применялся опросник Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина, а для оценки построения стресс-преодолевающего поведения — опросник Э. Хайма. В качестве проективной методики выбран психогеометрический тест С. Делингер, адаптированный А. Алексеевым и М. Громовой, позволяющий быстро определить типологию личности человека. Подобная комбинация опросников и проективного теста (позволяющая дифференцировать реактивную и личностную тревожность, адаптивные и неадаптивные формы стресс-преодолевающего поведения) использовалась нами впервые для оценки влияния космической погоды на психологические параметры личности.

Геомагнитная активность оценивалась по показателю Кр-индекса, который определялся ежедневно в течение всего периода наблюдения. Кр-индекс отражает глобальную геомагнитную возмущенность и отличается от других индексов космической погоды логарифмической шкалой измерения, поэтому лучше всего описывает слабые возмущения. Даже при слабой геомагнитной возмущенности наблюдается отклик в состоянии сердечно-сосудистой системы человека, как было показано в работе [9].

Анализировалась синхронизация геомагнитной возмущенности и процессов реполяризации миокарда по совпадению максимумов КСТ и Кр-индекса при оценке индивидуальных графиков динамики КСТ за весь период наблюдения. Синхронизация показывает, насколько состояние миокарда реагирует на изменения геомагнитного поля Земли [10]. Изучались индивидуальные и групповые эффекты синхронизации Кр-КСТ [10].

Влияние эмоциональной нагрузки на ответный отклик миокарда при изменениях гелиогеомагнитной возмущенности определялось путем сравнительного анализа групповых эффектов синхронизации Кр-КСТ покоя, Кр-КСТ эмоциональной нагрузки и Кр-КСТ восстановления.

Математическая обработка данных проводилась оригинальным методом с помощью специально разработанного интерактивного программного комплекса на языке программирования Python для анализа и визуализации результатов исследования синхронизации параметров реполяризации миокарда желудочков с параметрами космической погоды, что позволяло осуществлять классификацию добровольцев и прогнозировать всплески значений КСТ добровольцев на основе методов машинного обучения [11]. Для построения графиков и статистических расчетов использовалась программа «Origin».

Результаты. Средний возраст добровольцев составил 40,6±2,2 года. Опираясь на полученные результаты психологического обследования добровольцев, проживающих в средних широтах во время соответствующего этапа мониторинга «Гелиомед-2», можно констатировать, что они отличались оптимистичностью, доброжелательностью, коммуникабельностью, при этом были более озадачены установкой собственной ценности, чем анализом существующих проблем. Они отличались некоторой противоречивостью интрапсихических тенденций (периоды гиперобщительности сменялись у них стремлением к уединению, а эмоциональные «всплески» — эпизодами преувеличенной рациональности и желанием «разложить все по полочкам»), что не могло не сказываться на построении собственно копинг-поведения: самой уязвимой сферой стресс-преодолевающего поведения у них была именно поведенческая.

При оценке состояния параметров космической погоды за период мониторингового наблюдения установлено, что геомагнитная возмущенность характеризовалась возникновением семи максимумов Кр, причем 6-й и 7-й максимумы были наиболее мощными, Кр-индекс составил 23–28 усл. ед. (рис. 1). Остальные максимумы были более слабыми, Кр-индекс не превышал 16 усл. ед.

Ответную реакцию миокарда вызывали не только мощные, но и более слабые гелиогеомагнитные возмущения, что доказано с помощью математической оценки [11] синхронизации (совпадения максимумов) КСТ и Кр-индекса. При этом наиболее четко синхронизация КСТ-Кр проявлялась у добровольцев в состоянии покоя (см. рис. 1), когда в ответ на всплески геомагнитной активности во 2-м, 4-м, 5-м и 6-м максимумах Кр-индекса резко возрастала напряженность миокарда по данным КСТ. В 7-м, самом мощном, максимуме Кр синхронизация КСТ-Кр отсутствовала. Тем не менее несинхронизированный отклик КСТ на 7-й максимум Кр все же развивался, но с опозданием на 2 дня, что мы связываем с истощением адаптационных механизмов миокарда добровольцев в результате предшествующего (6-го) мощного геомагнитного возмущения. С этим же, вероятно, связано и то, величина КСТ после 7-го максимума Кр не превышала 0,65–0,68, т.е. не выходила за рамки нормальных значений, в то время как за весь предыдущий период отклик миокарда на повышение гелиогеомагнитной возмущенности регистрировался при значениях КСТ 0,75–0,82 (свидетельствующих о признаках утомления миокарда).

После проведения эмоциональной нагрузки (рис. 2) процессы синхронизации нарушались: синхронизация КСТ-Кр отмечалась лишь при трех максимумах Кр-индекса (5-й, 6-й, 7-й) и полностью отсутствовала во время относительно слабых 2-го, 3-го и 4-го максимумов. В отношении 1-го максимума Кр динамику КСТ после эмоциональной нагрузки трактовать сложно, поскольку отсутствует предшествующий период измерений и неизвестно, каков был график КСТ до возникновения 1-го геомагнитного возмущения. Таким образом, на фоне эмоциональной нагрузки миокард добровольцев частично утра-

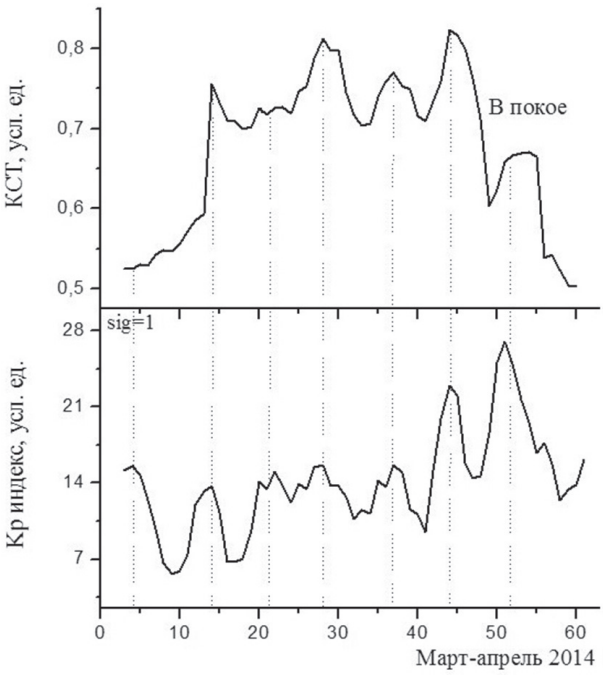


Рис. 1. Изменение Кр-индекса и КСТ у добровольцев средних широт в покое

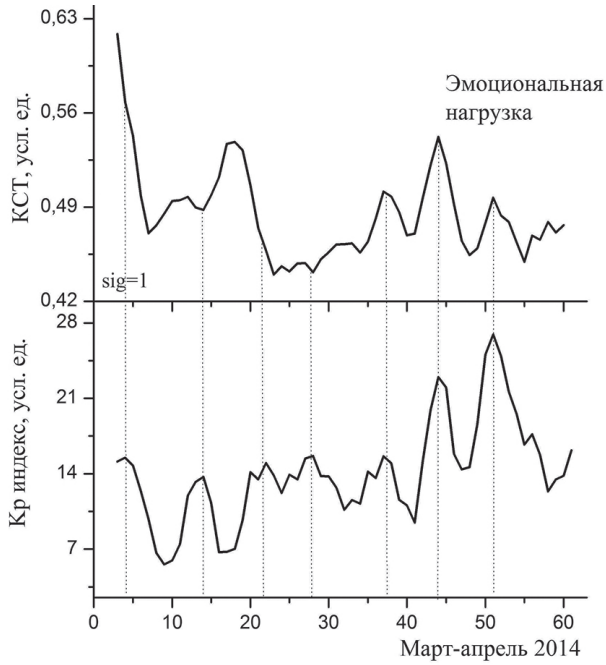


Рис. 2. Изменение Кр-индекса и КСТ у добровольцев средних широт при эмоциональной нагрузке

чивал реакцию на те гелиогеомагнитные события, на которые реагировал в покое (2-й, 4-й), однако начинал реагировать на самый мощный 7-й максимум Кр, на который в покое реакции не было. Кроме того, зарегистрирован феномен инверсии фазы КСТ: в минимуме Кр, который произошел после 2-го максимума, реакция миокарда была обратной, т.е. вместо физиологического снижения КСТ в динамике наблюдалось его четкое пикообразное возрастание.

После восстановления в течение 10-минутного отдыха (рис. 3) восстанавливались и процессы синхронизации КСТ и Кр-индекса, синхронизация КСТ-Кр вновь выявлена во 2-м, 4-м, 5-м и 6-м максимумах Кр-индекса, что соответствовало данным исходного покоя. При этом аналогично исходным данным отсутствовала синхронизация КСТ-Кр в самом мощном 7-м максимуме Кр.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у здоровых добровольцев эмоциональное напряжение не только блокирует реакцию миокарда желудочков на слабые гелиогеомагнитные возмущения, но и может способствовать необычной инверсии синхронизации КСТ-Кр. При этом развивается обратная реакция повышения напряженности миокарда в ответ на снижение геомагнитной возмущенности, т.е., по сути, происходит инверсия синхронизации гелиогеомагнитной возмущенности и параметров реполяризации миокарда желудочков. Кроме того, при эмоциональной нагрузке миокард желудочков начинает реагировать на те мощные геомагнитные возмущения, на которые в состоянии покоя реакции не было.

Обсуждение. Анализ психоэмоционального состояния здоровых добровольцев в средних широтах позволяет говорить об исходном нарушении у них процессов адаптации, о чем свидетельствуют неконструктивность при построении стресс-преодолевающего поведения и наличие полярных интрапсихических тенденций в личностном радикале добровольцев мониторинга.

В условиях исходного нарушения процессов психоэмоциональной адаптации у здоровых добровольцев в средних широтах дополнительная эмоциональная нагрузка вызывает транзиторное изменение синхронизации состояния миокарда желудочков и гелиогеомагниной возмущенности, которая была характерна для спокойного состояния без эмоциональной нагрузки и вновь восстанавливается после ее прекращения. При этом выявлены 3 типа нарушения синхронизации Кр-КСТ. Во-первых, при эмоциональной нагрузке миокард перестает реагировать на слабые геомагнитные возмущения (Кр≈16 усл. ед.), на которые реагировал в исходном состоянии покоя и в дальнейшем вновь начинает реагировать после восстановления на отдыхе. Во-вторых, появляется ответный отклик на мощное геомагнитное возмущение (Кр≈28 усл. ед.), которое в состоянии покоя не вызывало реакции со стороны сократительного миокарда. В-третьих, выявлен феномен «инверсии синхронизации», когда в ответ на снижение гелиогеомагнитной возмущенности отмечается рост напряженности миокарда.

Указанные изменения могут объясняться активацией различных адаптационно-приспособительных механизмов. Частичная утрата синхронизации КСТ и Кр-индекса при эмоциональной нагрузке может объясняться с позиций нелинейной динамической модели сердечной деятельности [12]. Авторы данной модели показали, что в случае влияния даже слабой внешней силы происходит модуляция амплитуды импульса сердечных сокращений, перемещение системы (сердца) в менее устойчивую область возбужденного хаотического сигнала, что позволяет организму гибко подстраиваться под изменение внешних условий. При эмоциональной нагрузке наблюдается обратный процесс — вынужденная стабилизация системы в основном моносостоянии, при котором адаптационные резервы организма меньше [12]. Поэтому при одновременном с эмоциональной нагрузкой дополнительном воздействии внешней силы организм не способен отреагировать на него за счет более устойчивого (негибкого) исходного состояния. В периоде восстановления вновь происходит переход системы (сердца) из более стабильного в менее динамически стабильное состояние покоя, когда миокард освобождается от напряжения и восстанавливает способность «улавливать» импульсы внешних воздействий.

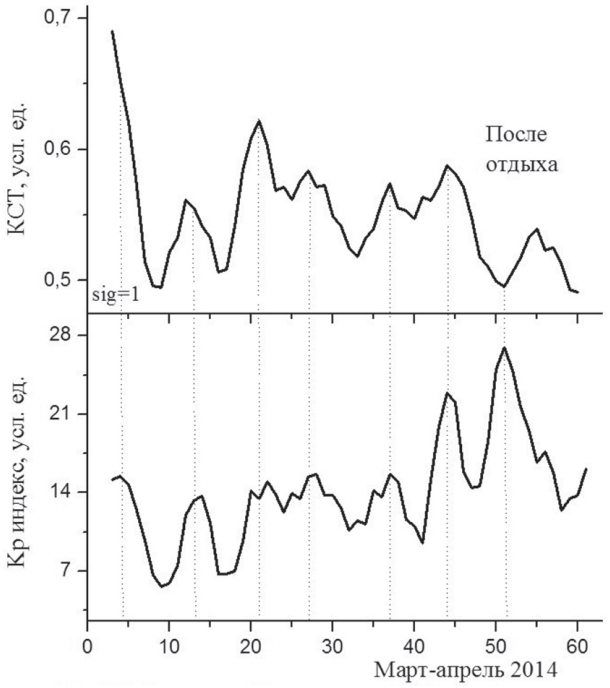


Рис. 3. Изменение Кр-индекса и КСТ у добровольцев средних широт при восстановлении после отдыха

Появление при эмоциональной нагрузке отклика КСТ на мощный максимум Кр, который отсутствовал в состоянии покоя, может свидетельствовать о защитно-приспособительном влиянии умеренной эмоциональной нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы. В состоянии покоя отсутствовала реакция КСТ на 7-й, самый мощный, максимум Кр (см. рис. 1), который произошел менее чем через 8 дней после предшествующего, тоже достаточного сильного, геомагнитного возмущения. Вероятно, за такой короткий период не произошло восстановления адаптационных механизмов сократительного миокарда, и его ответный отклик, во-первых, запоздал ≈на 2 дня (несинхронизированный ответ) и, во-вторых, был небольшим по амплитуде (0,65–0,68), не выходя за рамки нормальных значений КСТ. Кроме того, на достигнутом уровне он сохранялся в течение ≈5 дней, несмотря на то что в этот период геомагнитная возмущенность прогрессивно уменьшалась. Подобная реакция свидетельствует о рассогласовании механизмов синхронизации в результате истощения адаптационных механизмов сердечной мышцы. При эмоциональной нагрузке в то же самое время

мы видим совершенно другую картину: появляется четкая синхронизация КСТ-Кр в 7-м максимуме Кр-индекса, т. е. в состоянии умеренной эмоциональной нагрузки организм совершенно адекватно реагирует на возрастание гелиогеомагнитной возмущенности, причем происходит это на нормальных значениях КСТ (0,49 усл. ед.). Таким образом, умеренная эмоциональная нагрузка у здоровых добровольцев способна восстанавливать сниженные адаптационные механизмы сократительного миокарда и приводить к восстановлению физиологической синхронизации процессов реполяризации миокарда с внешними факторами.

Полученные результаты позволяют также сделать следующее предположение: возможно, эмоциональная нагрузка способствует «блокировке» ответа миокарда желудочков на слабые изменения геомагнитной активности, чтобы сберечь адаптационные резервы для адекватного физиологического ответа на более мощные геомагнитные возмущения.

Выявленный нами феномен «инверсии синхронизации» (рост напряженности сократительного миокарда в ответ на снижение гелиогеомагнитной возмущенности) при эмоциональной нагрузке требует отдельного изучения с учетом возможного влияния в этот период других факторов космической погоды (например, межпланетного магнитного поля, геомагнитных пульсаций и т. д.), поскольку биоэффективность магнитной бури не определяется лишь ее интенсивностью [13].

Заключение:

1. Психологические параметры личности добровольцев средних широт включают в себя оптимистичность, доброжелательность, стремление к сохранению самооценки и снижение адаптивности при построении стресс-преодолевающего поведения на фоне некоторой противоречивости внутриличностных тенденций.

2. Синхронизация процессов реполяризации миокарда желудочков и гелиогеомагнитной возмущенности у добровольцев средних широт максимально выражена в состоянии покоя, частично утрачивается при проведении эмоциональной нагрузки и восстанавливается после 10-минутного отдыха.

3. Эмоциональная нагрузка у добровольцев средних широт, с одной стороны, приводит к блокированию ответной реакции миокарда на слабые геомагнитные возмущения и, с другой стороны, может способствовать появлению чувствительности к мощным колебаниям геомагнитной активности.

4. Выявлен феномен инверсии синхронизации процессов реполяризации миокарда и гелиогеомагнитной возмущенности в условиях эмоциональной нагрузки у добровольцев средних широт.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ №18-415-140002.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — С. С. Паршина; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — С. С. Паршина, А. И. Кодочигова, С. Н. Самсонов, Т. Н. Афанасьева, В. Д. Петрова, П. Г. Петрова, А. А. Стрекаловская, В. И. Маныкина, О. В. Касимов, Л. К. Токаева, К. В. Комзин, З. Г. Рамазанова.

References (Литература)

1. Stoilova I. Solar-terrestrial relations and human health. Solar-terrestrial physics 2008; 2 (12): 336–9. Russian (Стоилова И. Солнечно-земные связи и здоровье человека. Солнечно-земная физика 2008; 2 (12): 336–9).

2. Samsonov SN, Petrova PG, Strekalovsky AA, et al. The relationship of solar and geophysical disturbances with cardiovascular diseases. Science and education 2008; 50 (2): 50–5. Russian (Самсонов С. Н., Петрова П. Г., Стрекаловская А. А. и др. Связь солнечных и геофизических возмущений с сердечно-сосудистыми заболеваниям. Наука и образование 2008; 50 (2): 50–5).

3. Gurfinkel Yul. Ischemic heart disease and solar activity. Moscow: Elf-3, 2004; 170 p. Russian (Гурфинкель Ю. И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004; 170 с.).

4. Samsonov SN, Manykina VI, Skryabin NG, et al. Influence of geomagnetic perturbation on the state of the cardiovascular system. Bulletin of new medical technologies 2009; (1): 246–8. Russian (Самсонов С. Н., Маныкина В. И., Скрябин Н. Г. и др. Влияние геомагнитной возмущенности на состояние сердечно-сосудистой системы человека. Вестник новых медицинских технологий 2009; (1): 246–8).

5. Sterlikova IV. Cardiovascular disasters and nervous breakdowns as a response to the geophysical situation. Advances in modern natural science 2013; (3): 137–8. Russian (Стерликова И. В. Сердечно-сосудистые катастрофы и нервные срывы как отклик на геофизическую обстановку. Успехи современного естествознания 2013; (3): 137–8).

6. Grigoriev PE, Poskotinova LV, Tsandekov PA. Dynamics of systemic reactions of the human body for cosmogeophysical factors. Tavrichesky medico-biological bulletin 2008; 11 (4): 124–34. Russian (Григорьев П. Е., Поскотинова Л. В., Цандеков П. А. Динамика системных реакций организма человека на космогеофизические факторы. Таврический медико-биологический вестник 2008; 11 (4): 124–34).

7. Vishnevskiy VV, Fainzilberg LS, Ragulskaya MV. Influence of solar activity on morphological parameters of ECG heart healthy person. Biomedical technologies and radioelectronics 2003; 3–11. Russian (Вишневский В. В., Файнзильберг Л. С., Рагульская М. В. Влияние солнечной активности на морфологические параметры ЭКГ сердца здорового человека. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2003; 3–11).

8. Kodochigova AI, Parshina SS, Samsonov SN, et al. Substantiation of methodological approaches to assessing the impact of space weather on the psycho-emotional state of volunteers. Psychosomatic and integrative studies 2016; (2): 1–5. Russian (Кодочигова А. И., Паршина С. С., Самсонов С. Н. и др. Обоснование методологических подходов к оценке влияния космической погоды на психоэмоциональное состояние добровольцев. Психосоматические и интегративные исследования 2016; (2): 1–5).

9. Samsonov SN. Space weather and a state of cardiovascular system of human being with a weakened adaptation system. Odessa Astronomical Publications 2013; 2 (26): 297–9.

10. Parshina SS, Samsonov SN, Manykina VI, et al. Features of the group reaction of the cardiovascular system to changes in space weather. In: New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: proceedings of the international conference IT+M&Ec, 2015. Gurzuf, 2015; p. 316–22. Russian (Паршина С. С., Самсонов С. Н., Маныкина В. И. и др. Особенности групповой реакции сердечно-сосудистой системы на изменение космической погоды. В сб.: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции IT+M&Ec, 2015. Гурзуф, 2015; с. 316–22).

11. Molchanov VA, Podkidyshev IA, Smirnov ED. Interactive software package for the analysis and visualization of data on synchronization of ventricular myocardial repolarization parameters (according to the symmetry coefficient of the t-wave electrocardiogram) with space weather parameters. In: Information technologies and mathematical modeling (ITMM-2019): Proceedings of the XVIII International conference n. a. A. F. Terpugov (26–30 June 2019), Saratov, SSU. Tomsk: NTL publishing House, 2019; Part 1, p. 278–83. Russian (Молчанов В. А., Подкидышев И. А., Смирнов Е. Д. Интерактивный программный комплекс для анализа и визуализации данных исследования синхронизации параметров реполяризации миокарда желудочков (по данным коэффициента симметрии зубца Т электрокардиограммы) с параметрами космической погоды. В сб.: Информационные технологии и математическое моделирование (ИТММ-2019): материалы XVIII

Международной конференции им. А.Ф. Терпугова (26–30 июня 2019 г.), Саратов, СГУ. Томск: Изд-во НТЛ, 2019; Ч. 1, с. 278–83).

12. Pipin VV, Ragulskaya MV. Nonlinear dynamic models and reconstructions of electrocardiograms. In: Ragulskaya MV, ed. Individual cardiac activity: Biotropic effects of space weather. Moscow: IZMIRAN, 2010; p. 146–81. Russian (Пипин В.В., Рагульская М.В. Нелинейные динамические модели и реконструкции электрокардиограмм. В кн.: Индивидуальная сердечная деятельность. Биотропное воздействие космической погоды/под ред. М.В. Рагульской. М.: ИЗМИРАН, 2010; с. 146–81).

13. Kleymenova NG. Pulsations in the geomagnetic field as an important biotropic factor of space weather. In: Proceedings of the International conference “The effect of space weather on man in space and on Earth”. Moscow: IKI RAS, 2012; Part 1, p. 163–83. Russian (Клейменова Н.Г. Пульсации в геомагнитном поле как важный биотропный фактор космической погоды. В сб.: Труды международной конференции «Влияние космической погоды на человека в космосе и на Земле». М.: ИКИ РАН, 2012; Ч. 1, с. 163–83.

УДК 519.876.2 Оригинальная статья

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СВЕТЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

О.М. Посненкова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор медицинских наук;* ***Е.Н. Генкал*** *— независимый исследователь;* ***Ю.В. Попова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат медицинских наук;* ***А.Р. Киселев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий, доцент, доктор медицинских наук;* ***В.И. Гриднев*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ кардиологии, доцент, доктор медицинских наук.*

DRUG TREATMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE IN THE CONTEXT OF GUIDELINES ON MYOCARDIUM REVASCULARIZATION

O.M. Posnenkova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Leading Research Assistant of Department of New Cardiological Informational Technologies, DSc;* ***E.N. Genkal*** *— Independent Researcher;* ***Yu.V. Popova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Senior Researcher of Department of New Cardiological Informational Technologies, PhD;* ***A.R. Kiselev*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of Department of New Cardiological Informational Technologies, Associate Professor, DSc;* ***V.I. Gridnev*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Director of Research Institute of Cardiology, Associate Professor, DSc.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Посненкова О.М., Генкал Е.Н., Попова Ю.В., Киселев А.Р., Гриднев В.И. **Медикаментозная терапия стабильной ишемической болезни сердца в свете рекомендаций по реваскуляризации миокарда. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 812–817.**

Цель: оценить по данным российского многоцентрового регистра полноту медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с позиции европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда 2018 г. (ЕОК 2018) и американских критериев целесообразности реваскуляризации 2017 г. (AUC 2017). *Материал и методы.* Изучены данные 1531 пациента со стабильной ИБС (средний возраст 61,7±9,8 года; 76% мужчины). Источник данных — российский многоцентровой регистр больных артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Определяли назначение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) согласно ЕОК 2018, максимальной антиишемической терапии (МАТ) согласно AUC 2017 и соответствие медикаментозной терапии ЕОК 2018 и AUC 2017 одновременно. ОМТ включала минимум один антиишемический препарат + антиагрегант + статин + нитрат короткого действия + блокатор ренин-ангиотензиновой системы при наличии гипертензии, диабета или сердечной недостаточности. МАТ включала минимум два антиишемических препарата. Соответствие данным критериям определяли в группах больных, которым выполняли и не выполняли реваскуляризацию миокарда, а также среди тех, кому инвазивное лечение показано в первую очередь, во вторую очередь и не было показано согласно ЕОК 2018 и AUC 2017. *Результаты.* Среди пациентов, получивших только медикаментозное лечение (n=924), ОМТ назначена в 18%, в группе реваскуляризации (n=607) — в 9% случаев (p<0,001). МАТ также назначали чаще в группе консервативной терапии (34% против 24% в группе реваскуляризации, p=0,001). Медикаментозное лечение соответствовало критериям ЕОК 2018 и AUC 2017 в группах без вмешательства и с вмешательством в 7 и 3% случаев соответственно (p<0,001). *Заключение.* По данным российского многоцентрового регистра, медикаментозная терапия стабильной ИБС соответствует положениям европейских и американских клинических рекомендаций по реваскуляризации миокарда лишь у незначительной части больных независимо от выбранной тактики ведения.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, оптимальная медикаментозная терапия, максимальная антиишемическая терапия.

Posnenkova OM, Genkal EN, Popova YuV, Kiselev AR, Gridnev VI. **Drug treatment of stable coronary artery disease in the context of guidelines on myocardium revascularization. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 812–817.**

Purpose: to assess the quality of medical treatment in patients with stable coronary artery disease (CAD) based on 2018 European guidelines on coronary revascularization (ESC 2018) and 2017 Appropriate Use Criteria (AUC 2017) using the data from Russian multicenter registry. *Material and Methods.* The data from 1531 patients with stable CAD (mean age 61.7±9.8 yrs, 76% men) were studied. The source of data was Russian multicenter registry of hypertension, CAD and chronic heart failure. Administration of optimal medical therapy (OMT) in terms of ESC 2018, maximal antiischemic therapy (MAT) in terms of AUC 2017 and agreement with both criteria were evaluated. OMT included at

least one antiischemic drug + antiplatelet agent + statin + short acting nitrate + RAAS blocker in patients with hypertension, diabetes and heart failure. MAT included at least two antiischemic grugs. Correspondence with these criteria was determined in the groups of patients who underwent coronary revascularization and who received only medical treatment. The criteria were also determined in the groups of patients, for whom invasive treatment were indicated primarily, for whom it could be delayed and among patients who did not need revascularization according to ESC 2018 and AUC 2017. *Results*. In patients treated conservatively (n=924) OMT was administered in 18% of cases, in the group of revascularization — in 9% of cases (p<0.001). MAT was also administered significantly more frequently in the group of medical treatment (34% vs 24% in the group of revascularization, p=0.001). Medical treatment met ESC 2018 and AUC 2017 criteria in the groups with and without intervention in 7 and 3% of cases correspondingly (p<0.001). *Conclusion*. The data of Russian multicenter registry have shown that medical treatment of stable CAD fit with European and American clinical guidelines on myocardium revascularization in only insignificant part of patients independently from selected treatment strategy.

Key words: stable coronary artery disease, myocardium revascularization, optimal medical therapy, maximal antiischemic therapy.

Введение. В реальной клинической практике выполнение реваскуляризации миокарда при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в большинстве случаев направлено на улучшение качества жизни пациентов. По данным российского многоцентрового регистра больных с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), более 70% пациентов подверглись инвазивному лечению в связи с наличием любого коронарного стеноза, более 50% — в сочетании с лимитирующей стенокардией или ее эквивалентами, не отвечающими на терапию [1]. Согласно европейским рекомендациям по стабильной ИБС 2013 г., данное показание обладает классом доказательств I, уровнем А для уменьшения симптомов ИБС [2]. Полноценная лекарственная терапия для контроля симптомов ИБС является обязательным условием и должна предшествовать выполнению вмешательства на коронарных артериях [3], но, несмотря на это, в реальной клинической практике не выявлено ассоциации между параметрами медикаментозного лечения и выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1, 4]. Возможно, это связано с самим понятием «оптимальность медикаментозной терапии».

Согласно европейским рекомендациям по лечению стабильной ИБС 2013 г. [2], а также европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2014 и 2018 гг. [5, 6], оптимальная медикаментозная терапия должна включать, как минимум, один препарат для устранения стенокардии/ишемии (бета-блокаторы или антагонисты кальция — препараты первой линии; ивабравин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин — препараты второй линии) плюс препараты для профилактики сердечно-сосудистых событий (аспирин/клопидогрел, статины, при сочетании ИБС с АГ, ХСН или СД — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты ренин-ангиотензиновой системы). Европейские рекомендации по лечению хронических коронарных синдромов 2019 г. [7] обозначают оптимальную терапию как лечение, которое позволяет удовлетворительно контролировать симптомы и предотвращать сердечно-сосудистые события, связанные с хроническим коронарным синдромом при максимальной приверженности пациента и минимальном риске побочных эффектов. Хотя универсального определения компонентов оптимальной терапии в данном руководстве не дается, однако указано, что стартовая терапия включает один или два антиишемических препарата (по необходимости) плюс препараты для вторичной профилактики.

Ответственный автор — Посненкова Ольга Михайловна
Тел.: +7 (8452) 393978
E-mail: posnenkova@cardio-it.ru

Контроль симптомов в первую очередь обеспечивается назначением антиишемических препаратов, поэтому, на наш взгляд, представляет интерес подход, применяемый в американских критериях целесообразности реваскуляризации [8]. Данные критерии разработаны для индивидуализации показаний к инвазивному лечению, изложенных в клинических рекомендациях. Здесь в отличие от европейских рекомендаций, где обязательно назначение не менее одного препарата для устранения симптомов стенокардии, требуется наличие по меньшей мере двух антиишемических препаратов.

В контексте опубликованных в 2018 г. результатов рандомизированного клинического исследования ORBITA [9], которое показало, что после оптимизации медикаментозного лечения стабильной ИБС чрескожное вмешательство не дает дополнительного улучшения симптомов в сравнении с плацебо-процедурой, интересно изучить состояние медикаментозной терапии российских больных стабильной ИБС с учетом различных подходов к оценке ее полноценности.

Цель: оценить по данным российского многоцентрового регистра полноту медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС с позиции европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда 2018 г. (ЕОК 2018) и американских критериев целесообразности реваскуляризации 2017 г. (AUC 2017).

Материал и методы. Проанализированы данные 1531 пациента со стабильной ИБС (средний возраст 61,7±9,8 года; 76% мужчины), содержащиеся в многоцентровом российском регистре больных АГ, ИБС, ХСН [10].

Критерии включения: диагноз стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда и других стабильных форм ИБС; возраст старше 18 лет; наличие данных коронарографии в период с 01.01.2012 по 31.12.2015.

Критерии невключения: инфаркт миокарда в течение трех месяцев до даты коронарографии; гемодинамически не значимый стеноз (<50%) по данным коронарографии; аортокоронарное шунтирование в анамнезе.

У всех пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих ни одного критерия невключения, определялось наличие показаний к реваскуляризации миокарда согласно алгоритму, предложенному нами ранее [11]. Данный алгоритм основан на совместном применении рекомендаций ЕОК 2018 и AUC 2017.

За лимитирующую стенокардию в соответствии с классификацией Канадского сердечно-сосудистого общества принималась стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) и выше [12]. Эквиваленты стенокардии, такие как одышка и нетипичный болевой синдром в груди, не учитывались ввиду низкой частоты применения нагрузочных тестов, необходимых для объективного подтверждения ишемии.

Определение оптимальной медикаментозной терапии соответствовало ЕОК 2018 [6] и как обязательный компонент включало назначение нитратов короткого действия всем больным. Определение максимальной антиишемической терапии соответствовало критериям AUC 2017 [8] и не учитывало назначения нитратов короткого действия.

Пациенты были разделены на группы по сочетанию показаний к реваскуляризации, изложенных в ЕОК 2018 и AUC 2017. В каждой из полученных групп проведен анализ полноты медикаментозной терапии.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета Statistica 8,0 (StatSoft, USA). Бинарные показатели (типа «имеется/отсутствует») представлены в виде частот встречаемости (в процентах). Сравнение частот встречаемости показателей осуществляли на основе критерия хи-квадрат. Для количественных показателей с нормальным распределением определялось среднее значение и стандартное отклонение M±SD, при распределении, отличном от нормального, определялись медиана и квартильный диапазон Me (25%; 75%). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты. По критериям включения/невключения из регистра АГ, ИБС и ХСН отобраны данные 1531 пациента, из них: 924 пациента, которым выполнялась реваскуляризация; 607 пациентов, получивших только медикаментозную терапию. Сравнительная характеристика клинико-демографических данных и параметров медикаментозного лечения в группах консервативной терапии и инвазивного лечения представлена в табл. 1 и 2.

Пациенты со стабильной ИБС, получившие и не получившие реваскуляризацию миокарда, сопоставимы по большинству основных характеристик клинического статуса. Отличия заключались в преобладании стенокардии II и III функционального класса, а также показавших положительный результат во время нагрузочной пробы, среди пациентов, ко-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов со стабильной ИБС, которым проводилась только консервативная терапия и которым выполнялась реваскуляризация

Характеристика	Группа без вмешательства, n=924	Группа с реваскуляризацией, n=607	Уровень p
Демографические данные:			
мужской пол, n, %	75,8	80,5	0,031
средний возраст, лет, M±SD	61,3±8,1	59,4±8,6	0,165
Жалобы:			
боли в груди/дискомфорт, %	88,8	69,6	<0,001
Данные анамнеза:			
стенокардия, %	88,9	65,5	<0,001
I ФК стенокардии, %	8,1	16,3	<0,001
II ФК стенокардии, %	57,6	55,0	0,316
III ФК стенокардии, %	33,9	28,1	0,017
IV ФК стенокардии, %	0,24	0,5	0,395
перенесенный инфаркт миокарда, %	60,0	65,4	0,033
артериальная гипертензия, %	93	87,8	<0,001
ХСН, %	94,8	83,5	<0,001
I ФК ХСН по NYHA, %	20,5	45,6	<0,001
II ФК ХСН по NYHA, %	63,8	45,0	<0,001
III ФК ХСН по NYHA, %	15,2	8,8	<0,001
IV ФК ХСН по NYHA, %	0,5	0,3	0,554
сахарный диабет, %	19,5	14,3	0,008
Инструментальны данные:			
ФВ левого желудочка, %, Me [25%; 75%]	60 [53,0; 65,0] (679)	60 [55; 66]	0,988
положительный результат пробы ЭКГ с физической нагрузкой, %	32,2	15,7	<0,001
Лабораторные данные:			
общий холестерин сыворотки крови, мг/дл, Me [25%; 75%]	190 [155; 224]	172,5 [147,3; 213,2]	<0,001
ЛПНП сыворотки крови, мг/дл, Me [25%; 75%]	112,2 [85,7; 135,7]	113,4 [87,3; 133,3]	0,144

Примечание: ФК — функциональный класс; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭКГ — электрокардиограмма; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Сравнение лекарственной терапии пациентов со стабильной ИБС, которым проводилась только консервативная терапия и которым выполнялась реваскуляризация

Параметры лечения	Группа без вмешательства, n=924	Группа с реваскуляризацией, n=607	Уровень p
Бета-блокаторы, %	78	84	0,008
Бета-блокаторы больным с перенесенным ИМ, %	77	87	<0,001
Антагонисты кальция дигидропиридиновые, %	20	17	0,533
Антагонисты кальция недигидропиридиновые, %	4,3	2,5	0,757
Нитраты короткого действия, %	21	10	0,050
Нитраты продленного действия, %	18	10	0,141
Назначено любых ≥2 антиишемических препарата (ББ/БКД/БКН/НП), %	34	24	0,001
Назначено ББ и БКД, %	18	15	0,123
Статины, %	82	87	0,015
Аспирин, %	78,1	86,4	0,009
Клопидогрел, %	36,5	74,4	<0,001
Двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел), %	27,5	71,1	<0,001
Назначен любой антиагригант (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел), %	78	90	<0,001
Ингибиторы АПФ/АРА II при АГ, %	82	94	0,012
Ингибиторы АПФ/АРА II при ХСН, %	81	84	0,160
Ингибиторы АПФ/АРА II при СД, %	80	93	0,067
Назначена ОМТ, %	18	9	<0,001
Назначено любых ≥2 антиишемических препарата и ОМТ, %	7	3	<0,001

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ББ — бета-блокаторы, БКД — блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые; БКН — блокаторы кальциевых каналов недигидропиридиновые; НП — нитраты продленного действия; АПФ/АРА II — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

торым реваскуляризация не выполнялась (p<0,001). Остальные отличия были клинически незначимыми.

В группе без вмешательства достоверно реже назначались бета-блокаторы, в особенности пациентам, перенесшим инфаркт миокарда. Среди пациентов, не получивших вмешательства, достоверно чаще назначались нитраты короткого действия. В группе реваскуляризации было достоверно больше пациентов, которым назначалась двойная антиагрегантная терапия.

В соответствии с рекомендациями ЕОК 2018 в группе без вмешательства оптимальная медикаментозная терапия, которая включает, как минимум, 1 препарат для устранения стенокардии/ишемии плюс препараты для профилактики сердечно-сосудистых событий (статины, антиагреганты и АПФ/АРА II при наличии сопутствующих АГ, ХСН, СД), была назначена достоверно чаще (18% в группе без вмешательства, 9% в группе с вмешательством, p<0,001). Назначение максимальной антиишемической терапии также выполнялось чаще в группе консервативного лечения (34% против 24% в группе реваскуляризации, p=0,001). Частота назначения оптимальной терапии с позиций ЕОК 2018 и AUC 2017 была крайне низкой в обеих группах, но у больных, получивших реваскуляризацию, оказалась вдвое ниже по сравнению с пациентами, получившими только медикаментозное лечение (7% в группе консервативной терапии, 3% в группе реваскуляризации, p<0,001).

Проанализирована полнота медикаментозной терапии стабильной ИБС в зависимости от наличия показаний к реваскуляризации. Пациенты классифицированы в три группы по наличию/отсутствию показаний к реваскуляризации миокарда согласно ЕОК 2018 и AUC 2017. В первую группу вошли 334 пациента, которым реваскуляризация была показана в первую очередь, т.е. у них определялись показания ЕОК 2018 и AUC 2017. Из них 37% получили реваскуляризацию миокарда. Во вторую группу выделены 504 пациента, которым реваскуляризация могла быть выполнена во вторую очередь, т.е. те, у кого присутствовали показания ЕОК 2018, а показания AUC 2017 отсутствовали, или были сомнительными, или не могли быть определены (недостаточно данных). Из них 38% выполнена реваскуляризация миокарда. Третью группу составили 693 пациента, согласно ЕОК 2018 и AUC 2017 не нуждавшиеся в инвазивном лечении. Из них 42% выполнена реваскуляризация.

На рис. 1–3 представлены данные о назначении оптимальной медикаментозной терапии и максимальной антиишемической терапии в выделенных группах больных. Установлено, что среди пациентов, которым реваскуляризация была однозначно не показана, медикаментозная терапия оказалась более полноценной с позиций ЕОК 2018 и AUC 2017 у больных, которым реваскуляризация необоснованно выполнена по сравнению с теми, кто лечился консер-

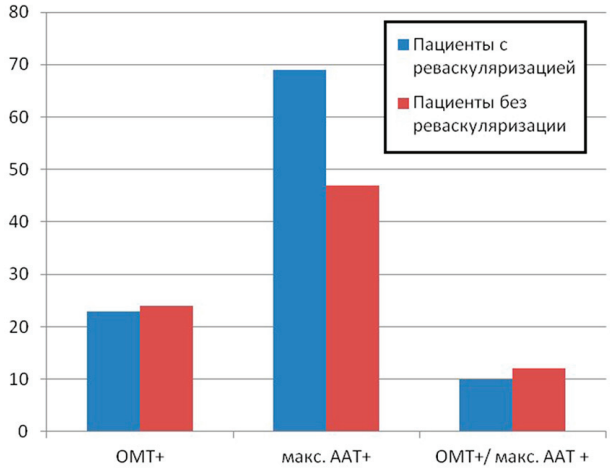


Рис. 1. Характеристика медикаментозной терапии ИБС в группе пациентов, которым реваскуляризация показана в первую очередь, %

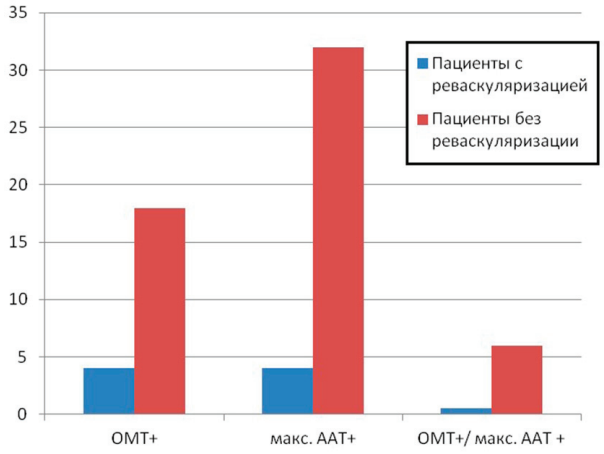


Рис. 2. Характеристика медикаментозной терапии ИБС в группе пациентов, которым реваскуляризация показана во вторую очередь, %

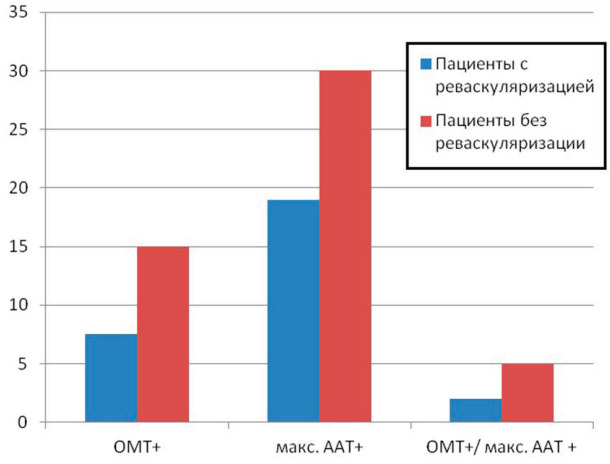


Рис. 3. Характеристика медикаментозной терапии ИБС в группе пациентов, которым реваскуляризация не показана, %

вативно. То же самое справедливо для пациентов, которым выполнение реваскуляризации может быть отсрочено: оптимальная медикаментозная терапия, максимальная антиишемическая терапия и оба этих критерия регистрировались достоверно чаще среди пациентов, кому реваскуляризация не выполнялась. Напротив, в группе первоочередного инвазивного лечения достоверно чаще фиксировалось назначение двух и более антиишемических препаратов по сравнению с пациентами группы консервативной терапии. При этом оба критерия полноценности медикаментозной терапии не выполнены у большинства больных независимо от выбранной тактики лечения.

Обсуждение. Ранее проведенные в зарубежных странах исследования свидетельствуют о том, что далеко не у всех пациентов с диагнозом «стабильная ИБС» проводимое медикаментозное лечение было полноценным. Так, в исследовании W. Borden с соавт. (2011) выявлено, что перед выполнением ЧКВ только 44% больных стабильной ИБС получали оптимальную медикаментозную терапию (статин, бета-блокатор и антиагрегант) и 65% пациентов — после ЧКВ [13]. В этом же исследовании показано, что на полноту назначаемой медикаментозной терапии не повлияли результаты крупного рандомизированного исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [3], в котором доказана нецелесообразность выполнения ревакуляризации миокарда без предварительной оптимизации медикаментозной терапии.

Результаты настоящего исследования подтвердили, что при стабильной ИБС пациенты получают агрессивную медикаментозную терапию крайне редко. Вмешательство часто выполняется до оптимизации медикаментозного лечения. Современные показания к реваскуляризации миокарда учитываются недостаточно. При таком преждевременном выполнении ЧКВ нельзя рассчитывать на улучшение симптомов в долгосрочном периоде. Исследования последних лет показывают, что даже при условии оптимального лечения отдаленные результаты ЧКВ могут оказаться неудовлетворительными. Так, пятилетнее исследование FAME-2 продемонстрировало, что после рандомизации пациентов со значимыми стенозами коронарных артерий на группу, где проводилась ЧКВ, и группу только медикаментозного лечения не было существенных различий в показателях смертности или инфаркта миокарда. При этом уменьшение симптомов стенокардии, более выраженное в группе ЧКВ и сохранявшееся в течение трех лет, нивелировалось к пяти годам наблюдения [14]. Таким образом, применение реваскуляризации в качестве начальной тактики лечения у пациентов со стабильной ИБС лишает их шанса реализовать все терапевтические возможности лечения и приводит к неоправданному риску, сопряженному с вмешательством без достаточной уверенности в долгосрочных преимуществах инвазивного лечения в плане контроля симптомов.

Заключение. По данным российского многоцентрового регистра, в реальной клинической практике медикаментозная терапия стабильной ИБС соответствует положениям европейских и американских клинических рекомендаций лишь у незначительной части больных независимо от выбранной тактики ведения.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания №АААА-А19-119021190052-3 «Разработка технологии рационального применения реваскуляризации

миокарда у больных ишемической болезнью сердца на основе типовых клинических моделей пациентов с использованием регистров», 09.01.2019–31.12.2021 гг.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — О.М. Посненкова, В.И. Гриднев; получение и обработка данных — Е.Н. Генкал, Ю.В. Попова; анализ и интерпретация результатов — А.Р. Киселев, Е.Н. Генкал, Ю.В. Попова, О.М. Посненкова; написание статьи — Е.Н. Генкал, О.М. Посненкова, Ю.В. Попова.

References (Литература)

1. Kiselev AR, Korotin AS, Posnenkova OM, et al. Discrepancy between the European clinical guidelines and myocardial revascularization in patients with stable coronary artery disease in Russia. International Journal for Quality in Health Care 2019; 31 (4): 269–75. DOI: 10.1093/intqhc/mzy140.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease/The Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eht296.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. New England Journal of Medicine 2007; 356 (15): 1503–16. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
4. Korotin AS, Popova YuV, Genkal EN, et al. Evaluation of myocardial revascularization in stable coronary heart disease patients and factors associated with invasive strategy choice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2017; 16 (4): 18–24. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-18-24. Russian (Коротин А.С., Попова Ю.В., Генкал Е.Н. и др. Оценка выполнения реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, ассоциированные с выбором инвазивной стратегии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (4): 18–24. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-18-24).
5. Windecker SI, Falk V, Jun P, et al. 2014 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization/The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACT). European Heart Journal 2014; 35: 2541–619.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. EuroIntervention 2019; 14 (14): 1435–534.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal 2019; 00: 1–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
8. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. J Nucl Cardiol 2017; 24: 1759. DOI: 10.1007/s12350-017-0917-9.
9. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391 (10115): 31–40. DOI: 10.1016/S0140–6736 (17) 32714–9.
10. Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, et al. Objectives and design of Russian Registry of Hypertension, Coronary Artery Disease, and Chronic Heart Failure. Russian Open Medical Journal 2017; 6: e0201.
11. Posnenkova OM, Genkal EN, Popova YuV, et al. Application of information technologies for selection of treatment strategy in patients with stable coronary artery disease. Cardio-IT 2019; 6 (1): e0201. Russian (Посненкова О.М., Генкал Е.Н., Попова Ю.В. и др. Применение информационных технологий для выбора тактики лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардио-ИТ 2019; 6 (1): e0201).
12. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54 (3): 522–3.
13. Borden WB, Redberg RF, Mushlin AI, et al. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA 2011; 305 (18): 1882–9. DOI: 10.1001/jama. 2011.601.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356 (15): 1503–16.
15. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve: FAME 2 Investigators. N Engl J Med 2018; 379 (3): 250–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1803538.

УДК 616.005.8–085:616.127:612.17:616.366–002] –053.9 (045) Клинический случай

ЗАТЯЖНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО НА ФОНЕ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.А. Романова *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;* ***Т.Е. Липатова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук;* ***С.С. Паршина*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***Т.В. Хайбекова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук;*

PROTRACTED COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION IN A SENIOR PATIENT AGAINST THE BACKGROUND OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS (CLINICAL CASE)

N.A. Romanova *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD;* ***T.E. Lipatova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional D-iagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc;* ***S.S. Parshina*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc;* ***T.V. Haibekova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Associate Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Романова Н.А., Липатова Т.Е., Паршина С.С., Хайбекова Т.В. **Затяжное течение инфаркта миокарда у пожилого больного на фоне острого калькулезного холецистита (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 817–821.**

Представлен клинический случай затяжного течения инфаркта миокарда у пожилого больного на фоне острого калькулезного холецистита с проведенными обследованиями и лечением; обращено внимание на необходимость особенно тщательной оценки у полиморбидных пациентов временной динамики сегмента ST и зубца T электрокардиограммы для подтверждения затяжного течения инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, затяжное течение, острый калькулезный холецистит, электрокардиография.

***Romanova NA, Lipatova TE, Parshina SS, Haibekova TV.* Protracted course of myocardial infarction in a senior patient against the background of acute calculous cholecystitis (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 817–821.**

The article describes the clinical case of protracted course of myocardial infarction in a senior patient against the background of acute calculous cholecystitis, discusses medical examinations and treatment; attention is drawn to the need for a particularly careful assessment of temporal dynamics of the ST segment and T wave of electrocardiograms in polymorbid patients to confirm the protracted course of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, long current, acute calculous cholecystitis, electrocardiography.

Введение. Цель данной работы — привлечь внимание врачей к особенностям клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС) у пожилых пациентов, поскольку течение инфаркта миокарда (ИМ) у данной категории больных нередко носит затяжной характер [1] и проявляется атипичным началом заболевания [2, 3]. Кроме того, актуальна проблема взаимного отягощения острого холецистита, сахарного диабета (СД) и тяжелых проявлений ИБС [4–7].

Приводим описание случая затяжного течения ИМ у пожилого больного на фоне острого калькулезного холецистита; дебютом заболевания явился абдоминальный синдром.

Описание клинического случая. Больной К. 82 лет обратился в хирургическое отделение с жалобами на умеренную ноющую боль в правом подреберье после погрешности в диете, тошноту. Из анамнеза: считает себя больным в течение трех дней, когда впервые после погрешности в диете появились выраженная боль в правом подреберье, тошнота, горечь во рту. К врачам не обращался, не лечился. При осмотре хирургом установлен диагноз острого холецистита, подтвержденный данными ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (желчный пузырь размером 7,0x^3,2 см, обычной формы; выявлены уплотнение и утолщение стенки желчного пузыря до 0,55 см, неоднородное содержимое, на 3/4 заполнено густой желчью; определяются конкременты размером 1,9 см и 1,7 см в диаметре; блока пузыря нет; общий желчный проток не расширен), т. е. у пациента диагностирован острый калькулезный холецистит, в связи с чем планировалось оперативное вмешательство. Однако после осмотра больного терапевтом (в анамнезе имелись указания на повышение артериального давления (АД), до каких цифр − пациент точно сказать не может, регулярно по этому поводу не лечился) и снятия электрокардиограммы (ЭКГ) оперативное вмешательство отложено в связи с выявлением очаговых изменений в передне-верхушечно-боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1).

Высказано предположение о наличии ИБС: острого ИМ. Назначено дообследование (допплер-эхокардиография — ДэхоКГ; анализы крови: содержание креатинфосфокиназы — КФК; МВ-КФК; кардиотропонинов сыворотки крови) и лечение (внутривенно струйно введено 5000 ЕД раствора гепарина, внутрь даны 0,25 г аспирина, 0,025 г корвитола, 0,01 г феназепама; внутривенно капельно введены растворы: магния сульфата 25 % 10,0 + калия хлорида 4 % 20,0 + натрия хлорида 0,9 % 200,0).

Ответственный автор — Романова Нина Аркадьевна
Тел.: +7 (917) 3109955
E-mail: alexandra1911nicola@mail.ru

При ДЭхоКГ-исследовании выявлены умеренный дегенеративный кальциноз всех фиброзных структур сердца; аортальная и митральная регургитация от небольшой до умеренной степени (I–II); раскрытие аортального клапана (АК) ограничено до 0,9 см (в норме не менее 1,5 см); дилатация всех полостей сердца от небольшой до умеренной; на фоне тотального снижения систолической экскурсии стенок определялась выраженная гипокинезия до степени акинезии перегородочных, нижнебоковых и переднебоковых сегментов среднего и верхушечного уровней; глобальная сократимость ЛЖ значительно снижена; фракция выброса (ФВ) не более 20 % (норма >52 %); гипертрофия ЛЖ, выраженная за счет дилатации полости; индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ 185 г/м^2 (при норме до 115 г/м^2); относительная толщина стенок ЛЖ 0,43 (норма 0,22–0,42). Диастолическая функция миокарда не определялась в связи с наличием нарушения функции митрального клапана (МК). Выявлена относительная умеренная недостаточность атриовентрикулярных клапанов; систолическая функция правого желудочка (ПЖ) снижена. При исследовании ствола легочной артерии (ЛА) патологии не выявлено. Признаки сердечной декомпенсации в покое отсутствуют. Систолическое давление в ЛА 26 мм рт. ст. (TR 21 мм рт. ст.) при норме не более 36 мм рт. ст. Нижнюю полую вену (НПВ) лоцировать не удалось. Таким образом, у пациента обнаружены ЭхоКГ-признаки атеросклеротического поражения аорты и фиброзных структур сердца, крупноочагового поражения миокарда ЛЖ в бассейне всех трех коронарных артерий; гипертрофия ЛЖ эксцентрическая, выраженной степени; признаки выраженного нарушения систолической функции обоих желудочков с дилатацией всех полостей сердца без сердечной декомпенсации в покое; подтвержден диагноз распространенного ИМ ЛЖ.

Рентгенография органов грудной клетки: застойные явления в малом круге кровообращения.

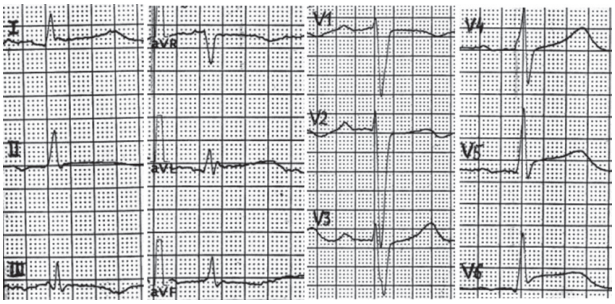


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента К. 82 лет в день поступления

В общем анализе крови: эритроцитов 4,54*10^{12}/л, гемоглобин 149 г/л, цв. показ. 0,95; тромбоцитов 185,0*10^{9}/л, лейкоцитов 10,2*10^{9}/л, палочкоядерных 17%, сегментоядерных 58%, лимфоцитов 16%, моноцитов 9%, СОЭ 44 мм/ч (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ).

Биохимический анализ крови: повышение содержания аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 86,9 ед./л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 42,6 ед./л; С-реактивный белок 158,10 мг/л; повышение содержания КФК до 345 ед./л, МВ-фракции КФК до 34,5 ед./л; тропонин (экспресс-тест) слабо положительный; повышение содержания общего билирубина до 52,5 мкмоль/л, глюкозы сыворотки крови до 9,5 ммоль/л; повышение уровня креатинина до 143,0 мкмоль/л, мочевины до 14,8 ммоль/л; калий 4,7 ммоль/л; натрий 140,8 ммоль/л; протеины 66,0 г/л; альбумины 35,9 г/л; холестерин (ХЛ) общий 4,7 ммоль/л; триглицериды 1,7 ммоль/л; ХЛ ЛПВП 1,2 ммоль/л; ХЛ ЛПНП 2,8 ммоль/л; индекс атерогенности 2,9. Исследование гормонального профиля: прокальцитонин 0,7 нг/мл.

Коагулограмма: МНО 1,11 ед.; АЧТВ-тест 29,2 сек; тромбиновое время 17,2 сек; фибриноген 2,8 г/л; протромбиновый индекс 90% (норма). Д-димер-тест слабоположительный. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) 8,5*10^{-2} г/л (повышение содержания).

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: достоверных признаков тромбоза магистральных вен нижних конечностей не выявлено.

Общий анализ мочи: цвет бурый, pH 5,0, удельный вес 1030, белка 1,0 г/л, лейкоцитов 2–4 в п/зр., эритроцитов 7–10 в п/зр.

УЗИ почек: обнаружена субкапсулярная киста правой почки.

УЗИ предстательной железы и мочевого пузыря: диффузные изменения оперированной предстательной железы; неопорожненный мочевой пузырь.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ): 44,82 мл/мин.

Рост пациента: 170 см, вес: 90 кг. Индекс массы тела: 31,1 кг/м^2.

В результате проведенного обследования пациенту выставлен диагноз острого переднего распространенного инфаркта миокарда. Для дальнейшего лечения больной переведен в блок интенсивной терапии кардиологического отделения; осуществлялось динамическое наблюдение хирургом, проводилась коррекция антибактериальной терапии холецистита (вводились цефтриаксон и метрогил).

За время нахождения больного в кардиологическом отделении состояние было тяжелым по совокупности заболеваний; отмечалась синусовая тахикардия, АД колебалось от 120/80 до 140/80 мм рт. ст.; беспокоили общая слабость, периодические боли в правом подреберье; боли в области сердца, одышка в покое не отмечались; в легких в нижних отделах выявлялось ослабленное дыхание; живот при пальпации чувствительный в правом подреберье; отеков ног не было. Проводилась терапия нитратами, антикоагулянтами (гепарин), антиагрегантами (плагрил, кардиомагнил), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (зокардис), селективными бета-1-адреноблокаторами (конкор), средствами, улучшающими метаболизм тканей (кардионат), диуретиками (бритомар), статинами (аторис).

Отмечена положительная динамика показателей: АСТ 27,5 ЕД/л, АЛТ 19,9 ЕД/л; С-реактивный белок отрицательный; КФК 41,1 ЕД/л, МВ-фракция КФК 16,0 ЕД/л; билирубин общий 19,3 мкмоль/л, билирубин прямой 6,0 мкмоль/л; прокальцитонин 0,01 нг/мл; тропонин (экспресс-тест) отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки: пневмофиброз. В общем анализе мочи: белка 0,3 г/л, лейкоцитов 30–40 в п/зр., эритроцитов измен. 1–2 в п/зр. Обнаружена лейкоцитурия до 23000 в пробе по Нечипоренко. К лечению добавлен палин.

ДЭхоКГ-исследование, проведенное спустя 6 дней, выявило умеренный дегенеративный кальциноз всех фиброзных структур сердца, аортальную и митральную регургитацию от небольшой до умеренной степени (I–II). АК имеет нормальную трехполулунную морфологию, фиброз выраженный, кальциноз умеренный, раскрытие АК ограничено до 0,7 см (в норме не менее 1,5 см). В условиях оптимальной визуализации и увеличения сердечного выброса выявлены доплеровские признаки тяжелого аортального стеноза: максимальная скорость 4,1 м/с, максимальный градиент давления 70 мм рт. ст., средний градиент давления 50 мм рт. ст., площадь отверстия около 0,8 см^2. Дилатация всех полостей сердца от небольшой до умеренной. Определяется тотальное снижение систолической экскурсии стенок без достоверных локальных нарушений кинеза и деформации полости. Глобальная сократимость ЛЖ умеренно снижена, ФВ 36–38%. Систолическое давление в ЛА 51 мм рт. ст. (TR 46 мм рт. ст.) при норме не более 36 мм рт. ст. НПВ достоверно лоцировать не удалось. Признаки застойной печени отсутствуют.

Заключение: ЭхоКГ-признаки атеросклеротического поражения аорты и фиброзных структур сердца, дегенеративный аортальный стеноз тяжелой степени, умеренная аортальная недостаточность, стадия декомпенсации; тотальное снижение систолической экскурсии стенок не исключает наличия крупноочагового поражения миокарда ЛЖ в бассейне всех трех коронарных артерий, гипертрофия ЛЖ эксцентрическая выраженной степени; ЭхоКГ-признаки нарушения систолической функции обоих желудочков (умеренная — ЛЖ, небольшая — ПЖ) с дилатацией всех полостей сердца; ЭхоКГ-признаки левожелудочковой недостаточности. ДЭхоКГ-исследование на 19-й день: картина прежняя, систолическое давление в ЛА 70 мм рт. ст. (TR 65 мм рт. ст.) при норме не более 36 мм рт. ст. (выраженная легочная гипертензия).

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ регистрировался нормальный синусовый ритм, днем средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 77 в 1 мин, ночью 73 в 1 мин, минимальная ЧСС 59 в 1 мин; циркадный индекс 105% (резко снижен, ригидный ритм). Эктопическая активность желудочков в норме: всего зарегистрировано 65 одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), 3 пары из желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы (НЭ) — 1-я градация. Эктопическая активность предсердий выше нормы, преимущественно в дневные часы: всего зарегистрировано 2129 одиночных НЭ (до 193 в 1 ч), 114 парных, 3 групповые НЭ; зарегистрирован 1 пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 117 в 1 мин. Выявлено 136 пауз RR максимум до 1619 м/сек на фоне блокированных экстрасистол. При выполнении бытовой физической нагрузки субмаксимальная ЧСС не достигнута; жалоб, достоверных ишемических смещений ST в период наблюдения не выявлено. Определяется 100% времени удлинения интервала QT.

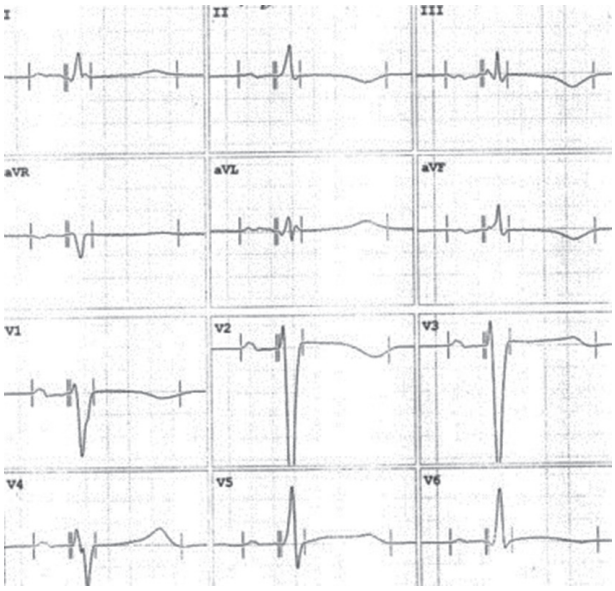


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента К., 12-й день лечения

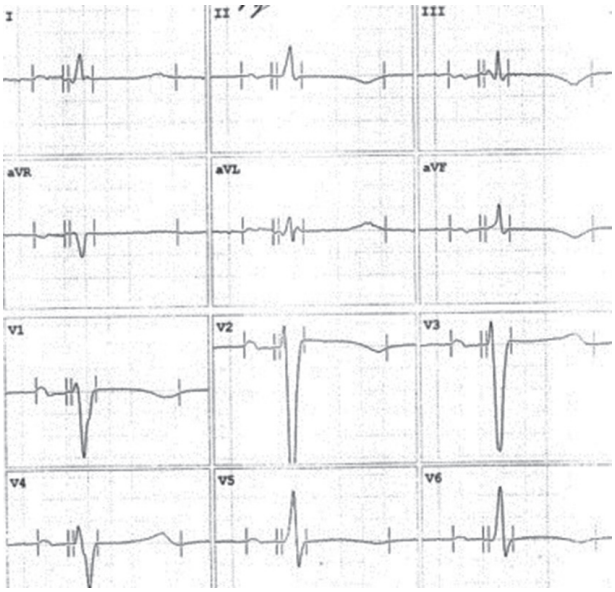


Рис. 3. Электрокардиограмма пациента К., 15-й день лечения

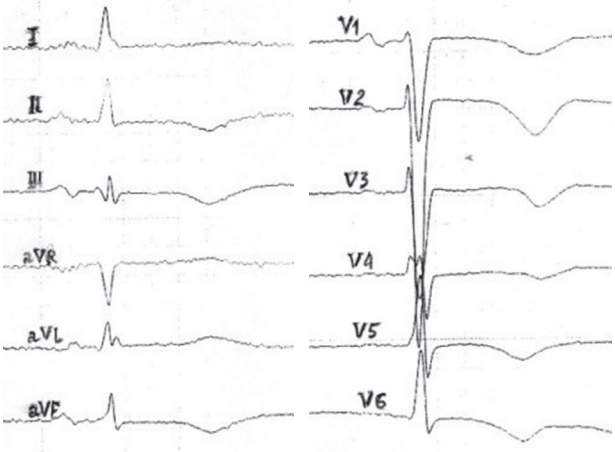


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента К., 19-й день лечения

В течение первой недели пребывания в кардиологическом отделении у больного держалась температура на субфебрильных цифрах. На фоне антибактериальной терапии спустя 7 дней боли в животе пациента не беспокоят; при УЗИ органов брюшной полости выявлена положительная динамика: желчный пузырь уменьшился в размерах до 6,7*2,6 см; стенка не утолщена, уплотнена до 0,35 см; конкременты диаметром 1,8 и 1,3 см. Нормализовалась температура. В общем анализе крови на 15-й день пребывания в стационаре отмечено снижение содержания лейкоцитов до $9{,}7*10^9$/л и СОЭ до 38 мм/ч.

В связи с обнаружением гипергликемии исследован гликемический профиль сыворотки крови в 8 часов, 12 часов и 16 часов; получены результаты: 7,2 ммоль/л, 9,4 ммоль/л, 9,1 ммоль/л соответственно. Консультирован эндокринологом, выставлен диагноз: впервые выявленный сахарный диабет (СД) 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) <7,5%. Рекомендовано введение инсулина короткого действия по 4 ЕД в 8 часов, 14 часов и 18 часов. На 16-й день пребывания в отделении гликемический профиль сыворотки крови в 8 часов, 12 часов и 16 часов: 4,0 ммоль/л, 7,0 ммоль/л, 8,9 ммоль/л соответственно. При выписке рекомендован прием тражента 5 мг в 9 часов.

Пожилой возраст, поздняя госпитализация (на 3-й день после начала заболевания), интоксикация, вызванная обострением хронического калькулезного холецистита, а также впервые выявленный СД − всё это способствовало затяжному течению ИМ. Лишь на 12-й день пребывания в стационаре отмечена положительная динамика зубца Т в V5-V6 на ЭКГ (рис. 2).

На 15-й день отмечена динамика по ST-T в V5-V6 по сравнению с ЭКГ от 2.09.19: сформировались отрицательные зубцы Т (рис. 3).

На 19-й день пребывания в стационаре определялась четкая положительная динамика: в отведениях V3-V6 сформировался отрицательный зубец Т (рис. 4).

Больному выставлен следующий диагноз:

1. ИБС: острый передний распространенный инфаркт миокарда, затяжное течение. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Аортальный стеноз, тяжелый. Аортальная, митральная регургитация от небольшой до умеренной степени (I–II). Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4 ст. Гипертрофия левого желудочка.

2. Хронический калькулезный холецистит в стадии обострения.

3. Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1C <7,5%. Сопутствующее заболевание: хронический пиелонефрит, латентное течение. Субкапсулярная киста правой почки. Ожирение 1 ст. (ИМТ 31,1 кг/м^2). ХБП 3Б ст. (СКФ 44 мл/мин). Пневмофиброз.

Осложнение: ХСН 2А ст. (2 ФК по NYHA). Суправентрикулярная экстрасистолия, пароксизм наджелудочковой тахикардии. Желудочковая экстрасистолия. Легочная гипертензия.

Течение заболевания в описанном случае выявило ряд особенностей:

1) поражение миокарда ЛЖ в бассейне всех трех коронарных артерий, выявленное при ДЭхоКГ-исследовании с низкой ФВ, при этом на ЭКГ определялись изменения лишь сегмента ST и зубца Т;

2) отсутствие типичных ангинозных приступов;

3) сочетание ИБС с артериальной гипертензией;

4) впервые выявленный СД;

5) застойные явления в малом круге кровообращения с развитием легочной гипертензии;

6) длительный субфебрилитет (7 дней) в отделении (по-видимому, обусловленный наличием обострения хронического калькулезного холецистита в сочетании с латентным течением хронического пиелонефрита);

7) затяжное течение ИМ.

Заключение. У пожилых пациентов ИМ может принимать затяжное течение при наличии декомпенсации сопутствующей патологии (обострение хронического холецистита, декомпенсация СД). У полиморбидных больных следует особенно тщательно оценивать своевременность динамики сегмента ST и зубца Т для адекватной оценки и лечения затяжного ИМ; при этом необходимо учитывать результаты ДЭхоКГ.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи − Н.А. Романова, Т.Е. Липатова, С.С. Паршина; утверждение рукописи для публикации − Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. Pristrom MS, Sushinsky VE, Semenenkov II, Artyushchik VV. Features of myocardial infarction in the elderly. Medical News 2013; 6: 20–6. Russian (Пристром М.С., Сушинский В.Э., Семененков И.И., Артющик В.В. Особенности инфаркта миокарда у пожилых. Медицинские новости 2013; 6: 20–6).

2. Bogomolov AN, Kozlov KL, Kurochkina ON. Features of a course of a myocardial infarction at advanced age and modern approaches to treatment. Clinical Gerontology 2016; 22 (5-6): 60–3. Russian (Богомолов А.Н., Козлов К.Л., Курочкина О.Н. Особенности течения инфаркта миокарда в пожилом возрасте и современные подходы к лечению. Клиническая геронтология 2016; 22 (5-6): 60–3).

3. Tukish OV, Garganeeva AA. Difficulties of diagnostics of an acute myocardial infarction at persons of advanced and senile age and their influence on maintaining tactics in the acute period of a disease. Russian Cardiology Journal 2019; 24 (3): 17–23. Russian (Тукиш О.В., Гарганеева А.А. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания. Российский кардиологический журнал 2019; 24 (3): 17–23).

4. Gurtskaya LZ, Kokhanenko NYu, Lugovoy AL, Danilov SA. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute cholecystitis in patients with decompensated cardiovascular pathology. Medicine: Theory and Practice 2017; 2 (1): 24–32. Russian (Гурцкая Л.З., Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А. Патогенез, диагностика и лечение острого холецистита у больных с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой системы. Медицина: теория и практика 2017; 2 (1): 24–32).

5. Gruzdeva AA. Myocardial infarction at sick senior age groups. Clinical Gerontology 2010; 16 (11-12): 14–17. Russian (Груздева А.А. Инфаркт миокарда у больных старших возрастных групп. Клиническая геронтология 2010; 16 (11-12): 14–17.

6. Kotin VZ, Cheremskoy AP, Kutepov SO. Pseudocoronal syndrome in patients with acute cholecystitis. Journal of Surgery n. a. I.I. Grekov 2010; 166 (5): 96–8. Russian (Котин В.З., Черемской А.П., Кутепов С.О. Псевдокоронарный синдром у больных острым холециститом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2010; 166 (5): 96–8).

7. Nemati MH. Triple coronary pathologies complicated by acute cholecystitis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 11 (1): 125–6.

УДК 616–06 Оригинальная статья

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В РЕАЛЬНОЙ (ПОВСЕДНЕВНОЙ) КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Фурман *— ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук;* ***П.В. Долотовская*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***Л.И. Малинова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук;* ***О.В. Решетько*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук.*

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN REAL (EVERYDAY) CLINICAL PRACTICE

N.V. Furman *— State Regional Clinical Cardiology Dispensary, Cardiologist; Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, PhD;* ***P.V. Dolotovskaya*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD;* ***L.I. Malinova*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc;* ***O.V. Reshetko*** *— Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Pharmacology, Professor, DSc.*

Дата поступления — 15.07.2019 г. Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Фурман Н.В., Долотовская П.В., Малинова Л.И., Решетько О.В. **Коморбидные состояния у больных острым коронарным синдромом в реальной (повседневной) клинической практике. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 821–825.**

Цель: оценить распространенность коморбидности в популяции больных острым коронарным синдромом (ОКС) в Саратовской области. *Материал и методы.* Проанализированы стационарные и амбулаторные карты 484 больных ОКС (из них жителей Саратова 64%). Оценены случаи кардиальной и некардиальной коморбидности, рассчитан индекс коморбидности Мэри Чарлсон (Charson Comorbidity Index, CCI). *Результаты.* Без кардиальной или некардиальной коморбидности оказались только 20,5% пациентов. Коморбидные некардиальные заболевания отмечались у 37,5% больных (наиболее частыми оказались болезни органов пищеварения: 43% всех случаев некардиальной коморбидности). Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 76,9% больных, среди них самыми частыми были артериальная гипертензия (88,4% всех случаев некардиальной коморбидности) и документально подтвержденная гиперхолестеринемия (42,2%). Выявлена корреляция

CCI с неблагоприятным госпитальным исходом (0,227, P<0,0001). *Заключение.* Больные ОКС в подавляющем большинстве случаев имеют, как минимум, одно сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистое или некардиальное), способное существенно повлиять на их прогноз. При определении индивидуального прогноза больных ОКС с сопутствующими заболеваниями целесообразно рассчитывать индекс коморбидности Чарлсон.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коморбидность, прогноз, индекс коморбидности Чарлсон.

***Furman NV, Dolotovskaya PV, Malinova LI, Reshetko OV.* Comorbidity in patients with acute coronary syndrome in real (everyday) clinical practice. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 821–825.**

The purpose of the study was to assess prevalence of comorbidity in the population of patients with acute coronary syndrome in Saratov region. *Material and Methods.* Inpatient and outpatient records of 484 patients with acute coronary syndrome (ACS) were analysed (64% of them residents of Saratov). Cases of cardiac and non-cardiac comorbidity were evaluated, Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated. *Results.* Only 20.5% of patients were without cardiac or non-cardiac comorbidity. Comorbid non-cardiac diseases were observed in 37.5% of patients (the most common diseases of the digestive system — 43% of all cases of non-cardiac comorbidity). Comorbid cardiovascular diseases were detected in 76.9% of patients, among the most common ones were arterial hypertension (88.4% of all cases of non-cardiac comorbidity) and documented hypercholesterolemia 42.2%). A correlation was found between the CCI and an unfavorable hospital outcome (0.227, P<0.0001). *Conclusion.* Patients with ACS in the vast majority of cases have at least one concomitant disease (cardiovascular or non-cardiac) that can significantly affect their prognosis. To determine individual prognosis for ACS patients with concomitant diseases, it is advisable to calculate the Charlson comorbidity index.

Key words: acute coronary syndrome, comorbidity, prognosis, Charlson Comorbidity Index.

Введение. Коморбидность — сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [1, 2], при этом отдельно выделяют сердечно-сосудистую коморбидность — наличие у пациента двух и более сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний [2].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто сочетаются с одним и более заболеванием, [2–5], особенно сахарным диабетом, типичным можно считать их разнообразные сочетания друг с другом и другими заболеваниями (не сердечно-сосудистыми, некардиальными) [2, 6–8].

Коморбидность нарастает с возрастом, оказывая существенное влияние на подходы к лечению, ухудшая прогноз [2, 7, 9, 10]. Из-за текущих процессов старения населения распространенность коморбидности среди больных инфарктом миокарда нарастает по сравнению с предыдущими десятилетиями [11].

Есть данные, что частота сопутствующих патологий может отличаться у больных, госпитализированных в кардиохирургические центры разных регионов [12, 13]. Не уточняется, связано это с климатогеографическими, популяционными, организационными или иными особенностями.

С целью количественной оценки клинической и прогностической значимости имеющейся у пациентов коморбидной патологии предложен ряд индексов и систем, но оригинальный инструмент количественной и прогностической оценки коморбидности, применимый в практической деятельности российского врача, не разработан. Считается, что простой перенос зарубежных опросников и шкал в отечественную клиническую практику является некорректным, поскольку отсутствует их стандартизация и валидизация для российских контингентов больных [1].

Цель: оценить распространенность коморбидности в популяции больных острым коронарным синдромом в Саратовской области.

Материал и методы. Проведено одномоментное выборочное ретроспективное исследование, в ходе которого проанализированы амбулаторные карты и истории болезни 484 человек, проживающих в Саратове и населенных пунктах Саратовской области. Выбор историй болезни осуществлялся случайным методом в рамках проверки качества оказания медицинской помощи ТФОМС в количестве 5% от общего числа обращений за медицинской помощью с диагнозами: «ИБС, нестабильная стенокардия» и «ИБС, острый инфаркт миокарда». Состояния расценивались как острый коронарный синдром (ОКС). Выборка производилась за 2015 г., с января по июнь включительно. В разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов, основной диагноз и его осложнения, сопутствующие и фоновые заболевания, исход госпитализации или обращения за амбулаторной помощью. Неблагоприятным госпитальным исходом считали любое из следующих состояний или их сочетание: рецидивирующее течение основного заболевания (ОКС), развитие жизнеугрожающих осложнений основного заболевания (острая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков), смерть от любой причины.

Для количественной оценки коморбидности использован индекс коморбидности Мэри Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, CCI) [14] (табл. 1)

Статистический анализ. Результаты анализа качественных дискретных признаков представлены в абсолютных (объем анализируемой подгруппы) и относительных (частота признака в %) величинах. Для изучения взаимосвязи качественных признаков использовался критерий непараметрической корреляции τ Кендалла. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Из 484 человек, включенных в исследование, 64% (310 человек) были жители Саратова, женщины составили 29% (140 человек) общей выборки. Средний возраст в выборке составил 65,2±10 лет. Госпитальная смертность составила 10% (49 человек).

Некардиальная сопутствующая патология фиксировалась чаще кардиальной: 37,8% против 76,9% соответственно (табл. 2, 3). Наиболее часто отмечалась патология пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем.

Из сердечно-сосудистых коморбидных состояний наиболее встречаемыми были артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, а из влияющих на индекс Charlson — сахарный диабет и ХСН (см. табл. 3).

Ответственный автор — Долотовская Полина Владимировна
Тел.: +7 (927) 6204758
E-mail: povladol@yandex.ru

Таблица 1

Индекс Charlson прогноза больных с учетом коморбидности

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только виремия)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет — 1 балл; 50–59–2 балла и т.д.)

Примечание: индекс может использоваться для прогноза летальности: при отсутствии коморбидности (0 баллов) смертность составляет 12%, при 1–2 баллах 26%, при 3–4 баллах 52%, а при сумме >5 баллов 85%.

Таблица 2

Коморбидность в обследованной выборке пациентов (некардиальная патология)

Случаи коморбидности	Абс. кол-во	%
Всего	484	100
Без коморбидности (документально зафиксированной)	99	20,5
Коморбидные несердечные (одно или сочетание)	182	37,8
Из них:		
болезни вен	16	8,8*
болезни органов пищеварения	78	43*
болезни органов дыхания	44	24,2*
болезни мочеполовой системы	29	16*
болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	15	8,2*
болезни нервной системы+психические расстройства	5	2,7*
анемия	14	7,7*
новообразования	7	3,8*
инфекционные болезни	2	1,1*
болезни глаза	2	1,1*
болезни уха	2	1,1*

Примечание: * — % от случаев коморбидности, не связанной с ССЗ.

Таблица 3

Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания в обследованной выборке пациентов

Случаи коморбидности	Абс. кол-во	%
Всего	484	100
Без коморбидности (документально зафиксированной)	99	20,5
Коморбидное ССЗ (одно или сочетание)	372	76,9
Из них:		
сахарный диабет	42	11,3 *
артериальная гипертензия	329	88,4*

Окончание табл. 3

Случаи коморбидности	Абс. кол-во	%
гиперхолестеринемия документально зафиксированная	157	42,2*
ХСН	52	14*
атеросклероз периферических артерий	8	2,2*
инсульт/ТИА в анамнезе	26	7*
нарушения ритма (предшествующее)	4	1*

Примечание: *– % от случаев коморбидности, связанной с ССЗ.

При ранжировании пациентов по количеству набранных баллов при расчете индекса Charlson наибольшее количество пациентов набрало по 3–4 балла (табл. 4).

Таблица 4

CCI в обследованной выборке больных ОКС

CCI, баллы	Количество пациентов
1	67
2	61
3	115
4	144
5	48
6	37
7	6
8	4

При анализе взаимосвязи наличия коморбидности и неблагоприятных исходов выявлена слабая, но статистически значимая корреляция CCI с неблагоприятным госпитальным исходом: CCI баллы: 0,227, P<0,001 (тау Кендалла).

Обсуждение. Наши данные (см. табл. 2–4) хорошо согласуются с известным положением, что большинство больных ССЗ в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, в том числе сердечно-сосудистой коморбидностью [2].

Само по себе наличие какого-либо ССЗ является фактором риска наличия еще одного ССЗ и повышенной вероятности наличия какого-либо хронического заболевания [5]. Сопутствующее хроническое некардиальное заболевание может существенным образом влиять на кардиальную патологию. Например, хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической кардиомиопатией оказывает негативное влияние на функциональное состояние левого желудочка [15].

Острому коронарному синдрому присущ широкий спектр клинических проявлений и риск неблагоприятных исходов. Есть мнение, что следует проводить различие между «поддающимися лечению» (степень ишемии, тяжесть ишемической болезни сердца и острое ухудшение гемодинамики) и «неизлечимыми» рисками (пожилой возраст, предшествующее повреждение миокарда, хроническая дисфункция почек, другие сопутствующие заболевания) и учитывать, что большинство пациентов с «неизлечимым» риском были исключены из рандомизированных клинических исследований, на основании которых созданы современные клинические рекомендации [17]. Поэтому, на наш взгляд, накопление данных о распространенности коморбидности в популяции российских больных ОКС, изучение ее вклада в исход заболевания и оценка возможности применения индексов и шкал коморбидности остаются актуальными проблемами.

Наши данные в целом сопоставимы с данными, полученными другими исследователями [11, 17]: только у примерно 20% больных, госпитализированных по поводу ОКС, не встречается то или иное коморбидное заболевание, а коморбидными оказываются чаще всего ССЗ. Возможны также сочетания различных заболеваний, о чем свидетельствует то, что подавляющее число пациентов набирало 3 и более баллов по CCI (см. табл. 4).

Нами обнаружено, что увеличение CCI коррелирует с неблагоприятным исходом ОКС на госпитальном этапе, что совпадает, например, с результатами исследования A.-A. Fassa с соавторами, показавшими, что CCI был связан с увеличением госпитальной летальности больных ОКС (3,0; 5,6; 8,1 и 13,7% соответственно для CCI 0, 1, 2 и 3 или более баллов, p<0,001) и оставался мощным предиктором госпитальной смертности при многомерном анализе [18], а также с данными швейцарского регистра AMIS Plus [19].

Можно предположить, что в популяции больных ОКС Саратовской области, так же как, например, в популяции больных острым инфарктом миокарда в Массачусетсе [20], при множественной коморбидности повышается вероятность неоптимального, неадекватного современным клиническим рекомендациям лечения больных ОКС, а наличие коморбидных трех и более некардиальных или одного и более ССЗ сопровождается значительным ухудшением прогноза, что подтверждается данными анализа CCI (см. табл. 4).

Заключение. Больные ОКС в подавляющем большинстве случаев имеют, как минимум, одно сопутствующее заболевание (ССЗ или некардиальное), способное существенно повлиять на их прогноз.

Коморбидность/полиморбидность больных ОКС должна изучаться в специально организованных исследованиях. Для сопоставления данных, проведения количественной оценки коморбидности целесообразно использовать шкалы и индексы, в частности индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index).

При организации/планировании специализированной помощи больным ОКС необходимо учитывать данные о коморбидности, актуальные для данного региона, с целью определения потребности в консультациях профильных специалистов, закупки «непрофильных» препаратов и т. д.

При определении индивидуального прогноза больных ОКС с сопутствующими заболеваниями (коморбидностью) целесообразно рассчитывать CCI.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Н. В. Фурман, П. В. Долотовская, Л. И. Малинова, О. В. Решетько; получение и обработка данных, написание статьи — П. В. Долотовская, Н. В. Фурман; анализ и интерпретация результатов — Н. В. Фурман, Л. И. Малинова, О. В. Решетько, П. В. Долотовская; утверждение рукописи для публикации — Н. В. Фурман.

References (Литература)

1. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice: Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2017; 16 (6): 5–56. Russian (Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и др. Коморбидная патология в клинической практике: клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16 (6): 5–56. URL: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56).
2. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al Comorbidities in clinical practice: Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention 2019; 18 (1): 5–66. URL: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 . Russian (Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике: алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2019; 18 (1): 5–66 http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66).
3. Murray MIK, Thalmann IN, Mossialos EA, Zeiher AM. Comorbidities of Coronary Heart Disease and the Impact on Healthcare Usage and Productivity Loss in a Nationally-Based Study. Epidemiology (Sunnyvale) 2018; 8: 347. DOI: 10.4172/2161–1165.1000347.
4. Garcia-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla A, et al. Comorbidity Patterns in Patients with Chronic Diseases in General Practice. PLoS ONE 2012; 7 (2): e32141. DOI: 10.1371/journal. pone. 0032141.
5. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. Eur J Gen Pract 2018; 24 (1): 45–50. DOI: 10.1080/13814788.2017.1398318.
6. Holden L, Scuffham PA, Hilton MiF, et al. Patterns of multimorbidity in working Australians Population Health Metrics 2011; 9: 15. DOI: 10.1186/1478-7954-9-15.
7. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, et al. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. Int J Cardiol 2017 Dec 1; 248: 382–8. DOI: 10.1016/j. ijcard. 2017.06.10.
8. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. Br J Gen Pract 2019 Jun; 69 (683): e398-e406. DOI: 10.3399/bjgp19X702725.
9. Belyalov FI. Twenty thesis of comorbidity. Clinical medicine 2009; 12: 69–71. Russian (Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина 2009; 12: 69–71).
10. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 2149–61. URL: https://doi.org/10.1016/j. jacc. 2018.03.022
11. McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, et al. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990-2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. Clin Epidemiol 2012; 4: 115–23. DOI: 10.2147/CLEP. S30883.
12. Efros LA, Lukin OP, Samorodskaya IV, et al. Comorbidities in patients with coronary artery disease admitted to cardiac surgery centers in Chelyabinsk and Kemerovo. Complex Issues of Cardiovascular Diseases 2017; 6 (4): 71–9. URL: https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-71-79 Russian (Эфрос Л. А., Лукин О. П., Самородская И. В. и др. Коморбидная патология при ишемической болезни сердца среди пациентов кардиохирургических центров Челябинска и Кемерово. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2017; 6 (4): 71–9. URL: https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-71-79).
13. Barbarash NL, Semyonov VYu, Samorodskaya IV, et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. Russian Journal of Cardiology 2017; (3): 6–13. URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-6-13. Russian (Барбараш О. Л., Семенов В. Ю., Самородская И. В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. Российский кардиологический журнал 2017; (3): 6–13. URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-6-13).
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40 (5): 373–83. DOI: 10.1016/0021–9681 (87) 90171–8.
15. Myasoedova EI, Schwarz YuG, Polunina OS, Voronina LP. Influence of concomitant chronic obstructive pulmonary disease on left ventricular-arterial interaction in patients with ischemic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology 2019; (2): 38–43. URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-38-43 Russian (Мясоедова Е. И., Шварц Ю. Г., Полунина О. С., Воронина Л. П. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал 2019; (2): 38–43. URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-38-43).
16. Savonitto S, Morici N, De Servic S. Treatment of Acute Coronary Syndromes in the Elderly and in Patients with Comorbidities. Rev Esp Cardiol 2014; 67 (7): 564–73. URL: http://dx.doi.org/10.1016/j. rec. 2014.02.008
17. Khokhlova Yu. Comorbid status in acute coronary syndrome. Vrach (The Doctor) 2015; 3: 19–22. Russian (Хохлова Ю. Коморбидный статус при остром коронарном синдроме. Врач 2015; 3: 19–22).
18. Fassa A-A, Urban P, Radovanovic D, et al. Impact of comorbidities on clinical presentation, management and outcome of patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Medicine 2010; 13: 155–61. DOI: 10.5167/uzh-36335.
19. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. Heart 2014 Feb; 100 (4): 288–94. DOI: 10.1136/heartjnl-2013–304588.
20. Tisminetzky M, Gurwitz JH, Miozzo R, et al. Impact of cardiac- and noncardiac-related conditions on adverse outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction. J Comorb 2019 May 28; 9: 2235042X19852499. DOI: 10.1177/2235042X19852499.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру(ам) научной(ых) специальности(ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным (!). При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков**. Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений**, авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков**.

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру (несоответствие требованиям наименования; иное количество разделов, иллюстративного материала), могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные или направленные в другие издания, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительными документами представляется в печатном виде (по почте или лично). Для рассмотрения возможности публикации рукопись со сканированными копиями всей сопроводительной документации может быть **предварительно представлена** в редакцию **по электронной почте** ssmj@list.ru.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **направление** от учреждения в редакцию журнала;

3) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

4) **авторский договор**, подписанный всеми авторами. Фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы указанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Документы».

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр(ы) научной(ых) специальности(ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027), в совокупности не более двух специальностей; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов: указываются источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «–» (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), шифр(ы) научной(ых) специальности(ей) — не более двух, название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках – русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение / Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения / исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на животных и/или пациентах**, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

Пример описания: *Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.*

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также требуется указать в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо использование фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «p» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05)». В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «p» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат = 12,3, число степеней свободы df=2, p=0,0001). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Следует избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение / Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Авторский вклад

С 1 января 2016 года перед разделом **References (Литература)** следует указывать вклад каждого автора в написание статьи, в соответствии с положениями Единых требований к рукописям Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE). Необходимо распределить всех авторов по следующим критериям авторства (один автор может соответствовать как одному, так и нескольким критериям одновременно):

(1) концепция и дизайн исследования;

(2) получение и обработка данных (непосредственное выполнение экспериментов, исследований);

(3) анализ и интерпретация результатов;

(4) написание статьи;

(5) утверждение рукописи для публикации.

В тексте статьи необходимо представлять авторский вклад следующим образом: наименование вклада – инициалы и фамилии авторов.

Пример:

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования – И.И. Иванов, П.П. Петров; получение и обработка данных – П.П. Петров, С.С. Сидоров; анализ и интерпретация результатов – И.И. Иванов, С.С. Сидоров; написание статьи – И.И. Иванов, К.К. Кукушкина; утверждение рукописи для публикации – И.И. Иванов.

Если одни и те же авторы соответствуют сразу нескольким критериям, допускается объединять пункты.

Пример:

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов – И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров; написание статьи, утверждение рукописи для публикации – И.И. Иванов, К.К. Кукушкина.

Для оригинальных статей и кратких сообщений необходимо обязательно указывать все категории авторства; для обзоров и лекций – пункты (5) и (6); для авторских мнений и клинических случаев – в зависимости от особенностей структуры статьи.

3.2.10. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чьё участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включённых в исследование». Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объем не более 100 слов).

3.2.11. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы двадцатью источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и пятьюдесятью источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи в русскоязычном источнике приводится его официальный **перевод** на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50 (3): 227-229.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2005; 4: 45-47. Russian (Исаева И.В., Шутова С.В., Максинев Д.В., Медведева Г.В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. Современные наукоемкие технологии 2005; 4: 45-47).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6): 5-10).

Книга:
Ivanov VS. Periodontal diseases. M.: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В.С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:
Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398-420.

Глава в русскоязычной книге:
Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines. 4th ed. M.: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203-296).

Интернет-ссылка:
Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm (28 May 2004)

Автореферат диссертации:
Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).
Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract.

Диссертация:
Hohlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. … канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).
Для докторской диссертации указывается:
DSc diss.

3.2.12. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис1. GIF».

3.2.13. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

3.2.14. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».
Тел.: +7(8452)669765, 669726.
Факс: +7(8452)511534.
E-mail: ssmj@list.ru
Посненкова Ольга Михайловна — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.
Фомкина Ольга Александровна — ответственный секретарь, доктор медицинских наук.