

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 615.217.22.03:616.12-008.318].07:575.08

## ВЫРАЖЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА $\beta_1$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва, Р.Е. Баталов, Э.Ф. Муслимова, Е.В. Борисова, С.В. Попов

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, 634012 Томск, ул. Киевская, 111а, Россия

*Индивидуальная особенность рецепторного аппарата кардиомиоцитов может определять характер развития патологии сердца у конкретного человека и его восприимчивость к действию лекарственных препаратов. С целью определения возможной роли полиморфизма  $\beta$ -адренорецепторов в возникновении нарушений сердечного ритма методом полимеразной цепной реакции проведена оценка выраженности генетического полиморфизма A145G в гене ADRB1 у 127 пациентов с первично возникшим нарушением сердечного ритма, поступивших в специализированный стационар. Выявили, что наличие полиморфизма A145G (Ser49Gly) участков ДНК, кодирующих аминокислотную последовательность  $\beta_1$ -адренорецепторов, способно влиять на развитие нарушений сердечного ритма и может иметь гендерную специфику.*

*Ключевые слова:* первично возникшее нарушение сердечного ритма;  $\beta_1$ -адренорецепторы; полиморфизм A145G гена ADRB1.

### MANIFESTATIONS OF POLYMORPHISM OF BETA1-ADRENORECEPTORS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CARDIAC RHYTHM DISORDERS

S.A. Afanasiev, T.Yu. Rebrova, R.E. Batalov, E.F. Muslimova, E.V. Borisova, S.V. Popov

Research Institute of Cardiology, Tomsk

*Individual peculiarities of the receptor apparatus of cardiomyocytes may determine pathological features of heart activity and susceptibility to pharmaceuticals. The possible role of beta-adrenoreceptor polymorphism in the development of cardiac rhythm disturbances is assessed by PCR. Special attention is given to A145G polymorphism of the ADRB1 gene in 127 patients with primary cardiac rhythm disorders. It was shown that A145G polymorphism (Ser49Gly) at DNA sites encoding for the amino acid sequence of beta-1 adrenoreceptors can influence the development of sex-specific cardiac rhythm disorders.*

*Key words:* patients with primary cardiac rhythm disorders; beta-1 adrenoreceptors; A145G polymorphism of ADRB1 gene.

Известно, что процесс формирования патологии сердечно-сосудистой системы во многом зависит от состояния симпатoadренальной регуляторной системы [1, 2]. Гиперактивность этой системы запускает сложную последовательность изменений в работе внутриклеточных механизмов, участвующих в процессе электромеханического сопряжения. На определенном этапе заболевания эти изменения могут иметь адаптивно-приспособительный характер. К таким изменениям можно отнести уменьшение количества  $\beta_1$ -адренорецепторов [3]. Установлено, что в сердечной мышце преобладают именно  $\beta_1$ -адренорецепторы и уменьшение их числа можно рассматривать как способ компенсации повышенной активности симпатической нервной системы [4].

Вполне вероятно, что индивидуальная особенность  $\beta$ -адренорецепторного аппарата может являться фактором, определяющим характер патологии сердца у конкретного пациента. Можно ожидать, что отдельные варианты генов и соответственно кодируемые ими рецепторы будут менее функционально состоятельны в условиях патологически измененного миокарда или менее восприимчивы к действию фармакологических препаратов. В этом случае оценка генетического полиморфизма позволит выявить группы риска и своевременно внести изменения в лечение пациентов.

В настоящее время описано несколько полиморфизмов для участков ДНК, кодирующих  $\beta_1$ -адренорецепторы [5, 6]. Ведутся исследования по оценке их ассоциированности, в частности полиморфизма A145G (Ser49Gly) в гене ADRB1, кодирующем  $\beta_1$ -адренорецепторы у человека с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца [7]. При этом отмечается тот факт, что результаты исследований могут иметь региональную специфику, обусловленную национальным составом населения.

Цель настоящей работы — оценить выраженность генетического полиморфизма A145G в гене ADRB1 среди пациентов с первично возникшим нарушением сердечного ритма.

### Материал и методы

В исследование включены 127 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст  $47,6 \pm 8,7$  года), госпитализированных в отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца НИИ кардиологии СО РАМН по поводу первично возникшего нарушения ритма сердца. Критерием включения в исследование было наличие впервые возникших документированных нарушений ритма и проводимости сердца.

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Диагноз	Количество больных	
	абс.	%
ИБС	10	7,9
ИБС в сочетании с АГ	42	33,1
Гипертоническая болезнь	38	29,9
Идиопатическое нарушение ритма сердца	21	16,5
Миокардитический кардиосклероз	9	7,1
Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	5	3,9
Врожденные пороки сердца	2	1,6
Нарушение ритма сердца:		
брадикардия	20	—
тахикардия	107	—

Критериями исключения являлись наличие острых воспалительных заболеваний или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до включения в исследование; тяжелая сердечная недостаточность III, IV функционального класса по NYHA; нарушения электролитного баланса; острый инфаркт миокарда, перенесенный менее 6 мес назад; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации; заболевания щитовидной железы; сахарный диабет; ревматическая болезнь сердца.

Диагноз основного заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев, в том числе по данным рентгенографии органов грудной клетки, велоэргометрии, эхокардиографии, скинтиграфии миокарда, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, коронаровентрикулографии. Верификацию нарушений ритма сердца проводили в соответствии с национальными рекомендациями.

Показатели внутрисердечной гемодинамики измеряли на аппарате En Visor CHD Philips (Нидерланды). Исследования проводили из стандартных эхокардиографических позиций с оценкой следующих параметров: ударного объема (УО), систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического размера, конечного систолического размера, размера левого предсердия (ЛП) и фракции выброса ЛЖ; последнюю оценивали в М-режиме [8].

При выполнении генетических исследований использовали ДНК, выделенную коммерческим набором Wizard Genomic DNA Purification Kit фирмы

Таблица 2 Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах

Группа	Общее количество (м/ж), %	Брадикардия (м/ж), %	Тахикардия (М/Ж), %
1-я группа (n = 93)	73 (49/51)	13 (42/58)	87(51/49)
2-я группа (n = 34)	27 (47/53)	23 (25/75)	77 (54/46)

Таблица 3 Распределение основного заболевания в рассматриваемом контингенте больных

Диагноз	1-я группа (n = 93)		2-я группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
АГ	29	31,2	9	26,5
ИБС	7	7,5	3	8,8
АГ+ИБС	31	33,3	11	32,3
Идиопатическое нарушение ритма сердца	10	10,7	11	32,3
Миокардитический кардиосклероз	9	9,7	—	—
Врожденные пороки сердца	2	2,1	—	—
Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	5	5,4	—	—

«Promega» (США) из клеток периферической крови пациентов. Для выявления аллельных вариантов гена  $\beta_1$ -адренорецепторов, связанных с полиморфизмом A145G, который приводит к замене серина на глицин в положении 49 аминокислотной цепи, выполняли аллельспецифическую амплификацию фрагментов гена ADRB<sub>1</sub> методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, разработанных и синтезированных компанией «Медиген» (Новосибирск). Визуализацию продуктов амплификации проводили методом гель-электрофореза в 3% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и детекцией на УФ-транслюминаторе. При наличии аллеля А детектировались фрагменты 355 и 153 п.н., при наличии аллеля G—355 и 241 п. н. Статистическую обработку результатов исследования в сравниваемых группах проводили с использованием двустороннего *t*-теста для несвязанных совокупностей и *U*-теста Манна—Уитни с помощью стандартного пакета программ [9]. Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведена клиническая характеристика рассмотренной выборки пациентов. По данным проведенных исследований, у 10 (7,9%) пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения I—II функционального класса, в том числе 3 пациента перенесли острый инфаркт миокарда, у 42 (33,1%) было сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ), у 38 (29,9%) выявлена гипертоническая болезнь. Диагноз идиопатического нарушения ритма сердца был установлен у 23 (18,2%) пациентов. В остальных случаях — у 9 (7,1%), 5 (3,9%) и 2 (1,6%) пациентов — были выявлены миокардитический кардиосклероз, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта и врожденные пороки сердца.

По данным функциональных исследований у 20 пациентов рассматриваемой выборки была выявлена брадикардия. Средняя частота сердечных сокращений на фоне брадикардии составила  $41,0 \pm 13,1$  в минуту; брадисистолическая форма фибрилляции предсердий отмечена у 13 (65%) пациентов, атриовентрикулярная блокада II и III степени — у 4 (20%), синдром слабо-

Таблица 4 Особенности структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с сочетанной патологией (ИБС-АГ)

Показатель		1-я группа (n = 93)		2-я группа (n = 34)		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	U	p
		Me ± SD	LQ; UQ	Me ± SD	LQ; UQ				
Восх. Ао, мм	Б	32,0 ± 7,36	20; 34	35,0±4,51	30; 39	34	21	6,0	0,305
	Т	32,0 ± 5,62	28; 36	33,5 ± 3,56	29; 36	201	76	47,5	0,806
ЛП, мм	Б	37 ± 2,82	36; 39,5	40±3,61	38; 45	41	26	4,5	0,126
	Т	41 ± 3,57	39; 43	45±5,73	38; 47	276	130	45	0,131
ПЖ, мм	Б	24,0 ± 2,61	22; 26	28,0±4,04	21; 28	35	20	7,0	0,425
	Т	26,0 ± 2,61	24; 28	28,0±4,96	27; 30	206	120	34,5	0,085
ФВ, %	Б	67,0 ± 5,01	64; 72	63±5,86	61; 72	52	15	8,5	0,475
	Т	64,5 ± 5,6	62; 66	66±13,0	57; 70	323	113	69,5	0,702
КДО, мл	Б	95 ± 2,15	87; 100	112±5,21	100; 120	16	20	1,0	0,047*
	Т	113 ± 3,52	100; 125	116±7,36	115; 190	76	29	10	0,3
КСО, мл	Б	29 ± 2,81	24; 38	41±1,78	38; 46	22,5	22,5	1,2	0,045*
	Т	39 ± 2,52	30; 49	60±2,11	45; 51	31,0	34	1,5	0,047*
МЖП, мм	Б	13 ± 3,19	10; 16	13±2,52	10; 15	40	15	9	0,732
	Т	11 ± 1,63	10; 12	11,5±1,54	10; 13	318	117	6,5	0,541
ЗСЛЖ, мм	Б	11 ± 0,98	10; 12	12±1,73	9; 12	39	17	10,5	1,0
	Т	10,2 ± 1,67	9; 11,5	10±1,60	9; 12	222	104	50,5	0,449
ММЛЖ, г	Б	210 ± 6,44	148; 283	241±8,85	28; 38	20	24	1,0	0,041*
	Т	200 ± 8,12	170; 248	220±2,34	67; 70	21,7	23,1	0,8	0,039*
СДПЖ, мм рт.ст.	Б	22,5 ± 3,36	20,0; 29,0	12,0±1,6	10,0; 18,0	39	6	0	0,018*
	Т	22,5 ± 4,17	19,5; 27,0	30,0±4,45	25,0; 42,0	45,5	59,5	9,5	0,06
УО, мл	Б	61 ± 2,23	60; 63	71±3,53	66; 78	21,5	23,5	0,5	0,027*
	Т	73 ± 2,66	70; 96	79±5,39	75; 81	73	47	18,0	0,4

Примечание. Me — медиана; SD — стандартное отклонение; LQ; UQ — нижний и верхний квартили; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> — сумма рангов в 1-й и 2-й группах; U — значение критерия Манна—Уитни; p — уровень значимости критерия; Восх. Ао — просвет восходящего отдела аорты; Б — брадикардия; Т — тахикардия; ЛП и ПЖ — переднезадний размер левого предсердия и правого желудочка; ФВ — фракция выброса; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

сти синусного узла типа 1 — у 3 (15%), у остальных 107 пациентов выявлена тахикардия. Средняя частота сердечных сокращений на фоне пароксизма тахикардии составила 169 ± 12 в минуту; фибрилляция предсердий, тахисистолический вариант, обнаружена у 79 (73,8%) пациентов, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия — у 28 (26,2 %).

По данным, полученным при проведении генотипирования, включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы. К 1-й группе отнесено 93 пациента, у которых был выявлен дикий генотип AA, ко 2-й — 34 пациента, имеющих мутантную аллель G, из них только один был гомозиготен по изучаемому полиморфизму. Средний возраст пациентов 1-й группы составлял 55,57 ± 8,53 года. В этой группе брадикардия была выявлена в 13% случаев, а тахикардия — в 87%. Представительство мужчин и женщин в целом по группе и в зависимости от характера выявленных нарушений сердечного ритма было практически одинаковым (табл. 2).

Средний возраст пациентов 2-й группы составил 46,1 ± 8,3 года. В 23% случаев у пациентов была выявлена брадикардия, что почти в 2 раза больше, чем у пациентов 1-й группы; доля пациентов с тахикардией составила 77%. Частота встречаемости генотипа AG у мужчин и женщин, составивших 2-ю группу, оказалась практически равной, однако гендерный фактор, очевидно, проявился при распределении пациентов в зависимости от типа нарушения ритма. Так, если в группе пациентов с тахикардией соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, то среди пациентов с брадикардией (2-я группа) доля женщин была в 3 раза больше (см. табл. 2).

Значительные различия между группами пациентов, имеющих разный аллельный вариант гена ADRB1, обнаружались по основному диагнозу, установленному в соответствии с данными анамнеза и результатами инструментальных исследований (табл. 3). Так, во 2-й группе пациентов диагноз АГ и ИБС установлен в 26,5 и 8,8% случаев соответственно. У 32,3% пациентов выявлено

наличие сочетанной патологии (АГ/ИБС), такой же процент составили пациенты с диагнозом идиопатического нарушения ритма сердца.

Как видно из табл. 3, для 1-й группы, включающей пациентов, гомозиготных по дикому аллелю гена *ADRB1*, соотношение диагнозов АГ, ИБС и их сочетания во многом оказалось таким же как во 2-й группе, тогда как диагноз идиопатического нарушения ритма сердца установлен только в 10,7% случаев. При этом у 9 пациентов этой группы был установлен диагноз миокардитического кардиосклероза (9,7%) и синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта (5,4%), а также обнаружен врожденный порок камер сердца (2,1%).

Хорошо известно, что  $\beta$ -адренорецепторы и связанные с ними регуляторные механизмы вовлекаются в процесс ремоделирования сердца при формировании хронических заболеваний, в частности АГ и ИБС. В нашем исследовании наличие именно этих заболеваний было характерно для всех групп пациентов независимо от аллельных вариантов гена *ADRB1*. При этом наиболее частым было именно сочетанное развитие АГ и ИБС. Структурно-функциональные показатели сердца у этих пациентов, полученные при ультразвуковом исследовании, представлены в табл. 4, из которой видно, что пациенты, отнесенные по результатам генотипирования во 2-ю группу и соответственно содержащие в структуре гена *ADRB1* в 145-м положении аллель G, имеют достоверные различия по ряду показателей. Так, независимо от характера нарушений ритма сердца пациенты этой группы имели более высокие средние значения КСО и ММЛЖ. У пациентов с брадикардией статистические различия были выявлены и по таким показателям, как КДО, СДПЖ и УО.

При анализе других структурно-функциональных показателей сердца мы не выявили значимых разли-

чий между рассматриваемыми группами пациентов (см. табл. 4). Несмотря на имеющиеся различия, систолическая функция ЛЖ и в 1-й, и во 2-й группе была в пределах референтной нормы, однако тот факт, что для пациентов 2-й группы была характерна статистически значимо большая масса миокарда ЛЖ, позволяет предположить высокую вероятность менее благоприятного развития заболевания именно у этих пациентов, а не у пациентов 1-й группы. Это предположение вполне согласуется с существующими представлениями о направленности изменений эхокардиографических показателей сердца в процессе его ремоделирования [8]. Выявленные различия вполне могут быть результатом наличия у обследуемых разных генетических вариантов  $\beta_1$ -адренорецепторов [10].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что особенности генотипа пациентов и, в частности, наличие полиморфизма A145G (Ser49Gly) участков ДНК, кодирующих аминокислотную последовательность  $\beta_1$ -адренорецепторов, способны существенно влиять на развитие нарушений сердечного ритма [11], а ряде случаев это, видимо, может иметь и гендерную обусловленность. В литературе можно встретить данные как свидетельствующие о влиянии полиморфизма  $\beta$ -адренорецепторов на процесс ремоделирования сердца [12], так и отрицающие наличие подобного влияния при хронических заболеваниях сердца [13]. Большинство исследователей, однако, отмечают, что полиморфизм  $\beta$ -адренорецепторов является значимым фактором при определении эффективности медикаментозной терапии сердечной недостаточности [14—16]. В то же время следует признать, что в настоящее время недостаточно данных для определения вклада этого полиморфизма в прогноз развития нарушений ритма при хронических заболеваниях сердца и подбора эффективных способов лечения [1].

#### Сведения об авторах:

**ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск**

*Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики*

Афанасьев Сергей Александрович — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией.

Реброва Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, науч. сотр.; e-mail: Rebrova@cardio.tsu.ru

Муслимова Эльвира Фаритовна — мл. науч. сотр.

*Отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца*

Попов Сергей Валентинович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. отделением.

Баталов Роман Ефимович — канд. мед. наук, науч. сотр.

Борисова Елена Вячеславовна — канд. мед. наук, науч. сотр.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рудык Ю.С., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов. *Практическая ангиология*. 2008; 2(13): 14—20.
2. Floras J.S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(5): 375—85.
3. Леванов А.Н., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др. Связь генетического полиморфизма  $\beta$ -адренорецепторов с эффективностью терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009; 5(1): 41—4.
4. Информационная система по медицински-значимым полиморфизмам генома человека. — <http://www.genepassport.ru>
5. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H. et al. A polymorphism in the beta1-adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70(4): 935—42.
6. Small K.M., Wagoner L.E., Levin A.M., Kardia S.L. et al. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(15): 1135—42.
7. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 2: 13—8.
8. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. *Клиническая эхокардиография*. 2-е изд. М.: Практика; 2005.
9. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999.
10. Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A., Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the  $\beta_1$ -adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21:1853—8.
11. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H. et al. A polymorphism in the  $\beta_1$ -adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 935—42.
12. Terra S.G., Hamilton K.K., Paulty D.F. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet. Genom.* 2005; 15: 227—34.
13. de Groote P., Helbecque N., Lamblin N. et al. Association between

beta-1- and beta-2-adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet. Genom.* 2005; 15: 137—42.

14. **Muthumala A., Drenos F., Elliott P.M., Humphries S. E.** Role of  $\beta$  adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 3—13.
15. **Jochmann N., Stangl K., Garbe E.** et al. Female-specific aspects in

the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1585—95.

16. **Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.** Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. *Український терапевтичний журнал.* 2006; 2: 92—9.

Поступила 28.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.124.2-008.1-08:615.84

## АУРИКУЛЯРНАЯ ВАГУСНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

*Е.Н. Павлюкова, М.А. Кузьмичкина, С.А. Афанасьев, Р.С. Карпов*

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, 634012 Томск, Россия

*Проведена оценка влияния повышения парасимпатической активности путем опосредованной стимуляции блуждающего нерва через чувствительные окончания — r.auricularis на динамику клинического состояния, фракцию выброса и глобальную деформацию левого желудочка (ЛЖ) в продольном направлении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).*

*Исследование выполнено у 70 больных с хронической ишемической болезнью сердца и признаками ХСН III—IV функционального класса (ФК) и синусовым ритмом. Проведено сравнительное плацебо-контролируемое параллельное исследование продолжительностью 3 мес. У 7 из 70 пациентов в качестве плацебо выполнена sham-терапия. При проведении аурикулярной электрической вагусной стимуляции (АЭВС) использовали устройство для электрической стимуляции чувствительных окончаний блуждающего нерва (патент на изобретение № 2327492 от 27 июня 2008 г.). Комплекс клинично-инструментальных методов исследования включал проведение теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографию и ультразвуковую технологию «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) до, сразу после и через 3 мес после АЭВС.*

*После курса АЭВС улучшение клинического состояния отмечено у 58 (92,06%) из 63 пациентов, что проявлялось снижением ФК ХСН на 1 градацию и более, приростом расстояния при прохождении теста 6-минутной ходьбы. Этот эффект сохранялся через 3 мес наблюдения. У 5 (8,33%) пациентов ФК ХСН не изменился. Улучшение клинического состояния пациентов со снижением ФК СН сопровождалось повышением фракции выброса ЛЖ за счет уменьшения конечного систолического объема. У 4 пациентов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 80 в минуту и без уменьшения ЧСС фракция выброса ЛЖ статистически значимо изменилась. Для всех пациентов, имевших уменьшение ЧСС после АЭВС, выявлено улучшение сократимости ЛЖ в продольном направлении.*

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность; аурикулярная электрическая вагусная стимуляция; фракция выброса; сократимость левого желудочка в продольном направлении.

### AURICULAR VAGAL STIMULATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

*E.N. Pavlyukova, M.A. Kuz'michkina, S.A. Afanasiev, R.S. Karpov*

Research Institute of Cardiology, Tomsk

*We assessed effect of enhancement of parasympathetic activity by indirect vagal stimulation via sensitive n.vagus — r.auricularis terminals on dynamics of clinical conditions, ejection fraction and global longitudinal left ventricle deformation in patients with chronic cardiac insufficiency (CCI). This comparative placebo-controlled parallel study 3 months in duration included 70 patients with chronic coronary heart disease, signs of III-IV FC CCI, and sinus rhythm. Auricular electric vagal stimulation (AEVS) was performed using a device for electric stimulation of sensitive vagus terminals (patent No 2327492 of 27.06.2008). The complex of clinical and instrumental studies included 6 min walk test, echocardiography, and speckle tracking imaging before, immediately and 3 months after AEVS. A course of AEVS improved clinical conditions in 58 (92.06%) of the 63 patients due to one-grade or greater decrease of CCI FC and increase of the walking distance. This effect persisted till month 3. It was absent in 5 (8.33%) patients. Improvement of clinical conditions with the decrease of CCI FC was accompanied by increase of left ventricular ejection fraction due to diminished end-systolic volume. The ejection fraction did not change in 4 patients with HR over 80/min All patients with lowered HR after AEVS showed improved LV contractility in the longitudinal direction.*

*Key words:* chronic cardiac insufficiency; auricular electric vagal stimulation; ejection fraction; longitudinal LV contractility.

Как известно, при сердечной недостаточности (СН) повышен тонус симпатической нервной системы и подавлена парасимпатическая активность [1]. Дисбаланс симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), что является независимым предиктором высокой смертности при СН [2, 3]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что восстановление парасимпатической

составляющей вегетативной регуляции приводит к снижению смертности [4—7]. Эти данные позволяют рассматривать коррекцию вегетативного статуса пациентов как важный фактор в лечении хронической СН.

В качестве одного из методов коррекции вегетативной регуляции сердца предлагается использовать электрическую стимуляцию блуждающего нерва (n.vagus). Экспериментально показано, что прямая стимуляция блуждающего нерва может быть средством профилакти-