

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра

Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Первое российское исследование ассоциации полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* с развитием изолированной ФП

Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии

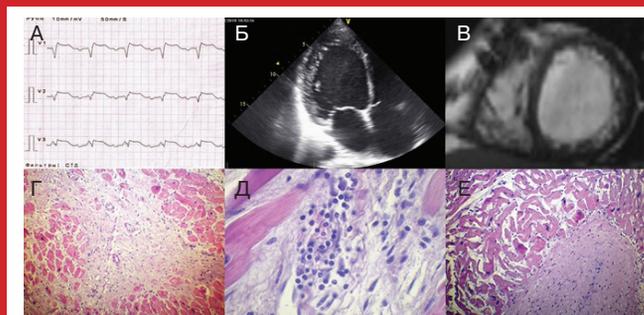
Синдром Нунан, вызванный мутацией р. *s257l* в гене *raft1*: клиническое наблюдение и обзор литературы

Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка

Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской ОКС в эру генетических исследований

## В ФОКУСЕ:

Кардиогенетика



**Рис. 1.** Инфаркт (некроз) миокарда у больного №139 лет с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом.

**Примечание:** а — ЭКГ во время развития интенсивного ангинозного приступа (острая фаза ИМ); признаки некомпактного миокарда левого желудочка на эхокардиограмме (б) и МР-томограмме (в); г-д — микропрепараты левого желудочка эксплантационного сердца, большое увеличение, окраска гематоксилином-эозином: крупноочаговый кардиосклероз (г), лимфогистиоцитарная инфильтрация в интрестиции, более 14 клеток (д); склероз и утолщение эндокарда, рыхлое расположение субэндокардиальных кардиомиоцитов (е). См. на стр. 84.

Министерство здравоохранения РФ  
Российская академия наук  
Всемирная Федерация Сердца  
Департамент здравоохранения города Москвы  
Министерство здравоохранения Московской области  
Российское кардиологическое общество  
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

# VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28–30 марта 2017 г.  
г. Москва

Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья

Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы

Выступление ведущих экспертов России, Европы и США

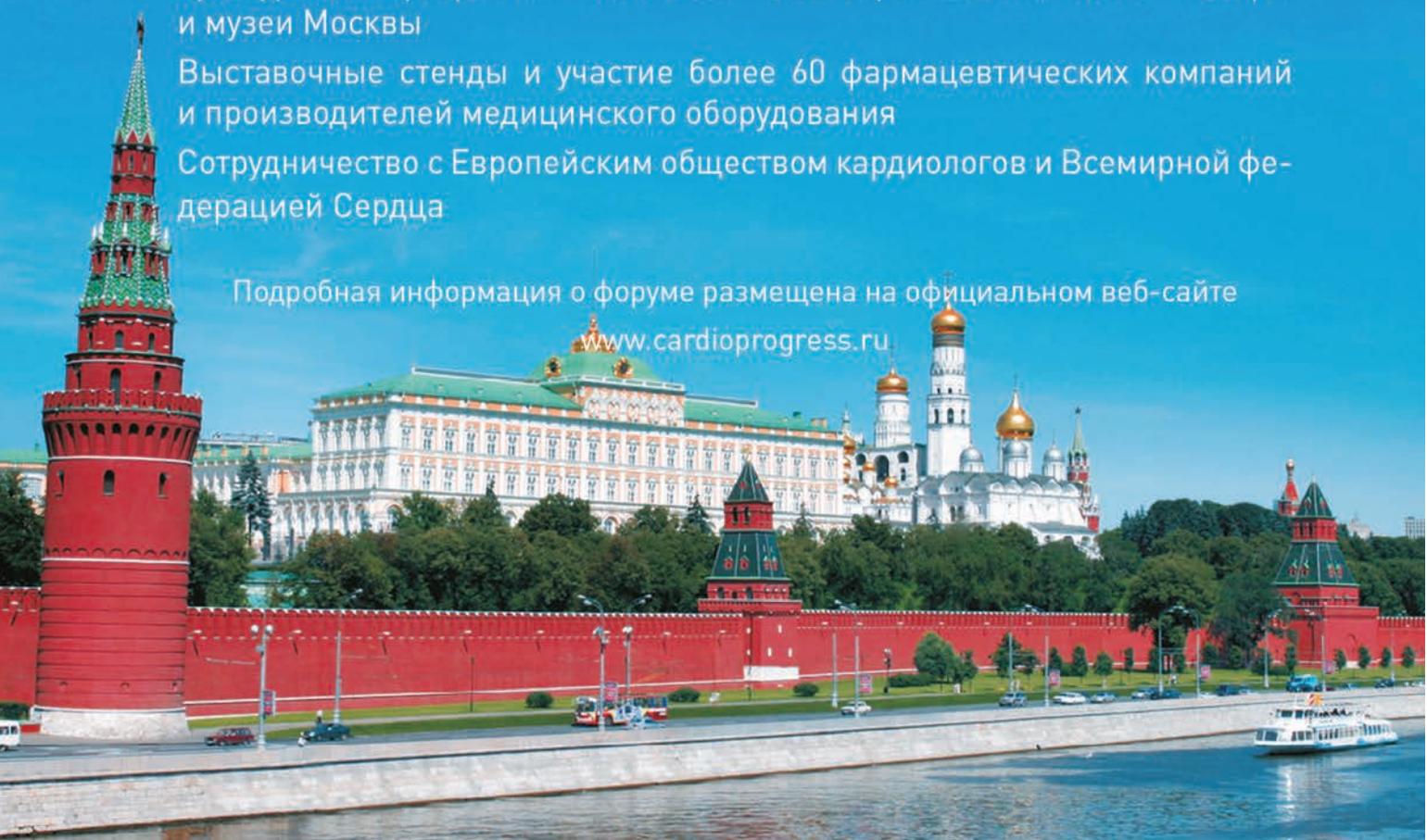
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования

Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией Сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте

[www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, PubMed, EBSCO**

**Российский индекс научного цитирования:**  
**SCIENCE INDEX (2014) 3,389**  
**импакт-фактор (2014) 1,209**

**Полнотекстовые версии** всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отдел рекламы** Леонтьева Е. В.  
тел.: +7 (499) 323—53—88,  
e-mail: [leontyeva.silicea@yandex.ru](mailto:leontyeva.silicea@yandex.ru)

**Отдел распространения** Гусева А. Е.  
тел.: +7 (499) 324—22—34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Ответственный переводчик** Таратухин Е. О.

**Дизайн, верстка** Андреева В. Ю.,  
Иванова А. Е.

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 10 (138) 2016

издается с 1996 г.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Алекян Б. Г.* (Москва)  
*Атьков О. Ю.* (Москва)  
*Беленков Ю. Н.* (Москва)  
*Бойцов С. А.* (Москва)  
*Васюк Ю. А.* (Москва)  
*Воевода М. И.* (Новосибирск)  
*Гаялович А. С.* (Казань)  
*Карпов Р. С.* (Томск)  
*Карпов Ю. А.* (Москва)  
*Козилова Н. А.* (Пермь)  
*Конради А. О.* (Санкт-Петербург)  
*Крюков Н. Н.* (Самара)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
НОМЕРА**

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**ШЕФ-РЕДАКТОР**

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)  
*Арутюнов Г. П.* (Москва)  
*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)  
*Гафаров В. В.* (Новосибирск)  
*Говорин А. В.* (Чита)  
*Дземешкевич С. Л.* (Москва)  
*Довгалевский П. Я.* (Саратов)  
*Дупляков Д. В.* (Самара)  
*Искендеров Б. Г.* (Пенза)  
*Караськов А. М.* (Новосибирск)  
*Колпаков Е. В.* (Москва)  
*Концевая А. В.* (Москва)

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

*Карлен Адамян* (Армения)  
*Стефан Анкер* (Германия)  
*Салим Беркинбаев* (Казахстан)  
*Владимир Габинский* (США)  
*Рихард Чешка* (Чешская республика)  
*Роберто Феррари* (Италия)  
*Жан Шарль Фрушар* (Франция)  
*Владимир Коваленко* (Украина)  
*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

**Адрес Редакции:**

115478, Москва, а/я 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург)

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград)  
*Мареев В. Ю.* (Москва)  
*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург)  
*Оганов Р. Г.* (Москва)  
*Ревизивили А. Ш.* (Москва)  
*Скибицкий В. В.* (Краснодар)  
*Таратухин Е. О.* (Москва)  
*Чазова И. Е.* (Москва)  
*Чумакова Г. А.* (Барнаул)  
*Шальнова С. А.* (Москва)  
*Якушин С. С.* (Рязань)

*Заключьминская Е. В.* (Москва)

*Морозова Е. Ю.*

*Таратухин Е. О.*

*Родионова Ю. В.*

*Рыжова Е. В.*

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Периуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрин Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

*Щекотов В. В.* (Пермь)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массад* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Поповичи* (Молдова)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Маргус Вишимаа* (Эстония)

**Издательство:**

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year

**Circulation** — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, PubMed, EBSCO

**Russian Citation Index:**  
**SCIENCE INDEX (2014) 3,389**  
**Impact-factor (2014) 1,209**

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.ejpub.ru](http://www.russjcardiol.ejpub.ru)

**Subscription:** [www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

**Advertising department** Leontyeva Elena  
tel.: +7 (499) 323—53—88,  
e-mail: [leontyeva.silicea@yandex.ru](mailto:leontyeva.silicea@yandex.ru)

**Distribution department** Guseva Anna  
tel.: +7 (499) 324—22—34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva V. Yu.,  
Ivanova A. E.

**Printed:** OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 10 (138) 2016

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

### ASSOCIATE EDITORS

*Alekyan B. G.* (Moscow)

*At'kov O. Yu.* (Moscow)

*Belenkov Yu. N.* (Moscow)

*Boytsov S. A.* (Moscow)

*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)

*Vojevoda M. I.* (Novosibirsk)

*Galjavich A. S.* (Kazan)

*Karpov R. S.* (Tomsk)

*Karpov Yu. A.* (Moscow)

*Kozjolova N. A.* (Perm)

*Konradi A. O.* (St-Petersburg)

*Kryukov N. N.* (Samara)

### EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

### SENIOR EDITOR

### EXECUTIVE SECRETARY

### MANAGING EDITORS

### ADVISORY BOARD

*Abdullajev A. A.* (Makhachkala)

*Arutyunov G. P.* (Moscow)

*Gabinskiy Ja. L.* (Ekaterinburg)

*Gafarov V. V.* (Novosibirsk)

*Govorin A. V.* (Chita)

*Dzemeshevich S. L.* (Moscow)

*Dovgalevskiy P. Ja.* (Moscow)

*Dupljakov D. V.* (Samara)

*Iskenderov B. G.* (Moscow)

*Karaskov A. M.* (Novosibirsk)

*Kolpakov E. V.* (Moscow)

*Kontsevaya A. V.* (Moscow)

### INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamjan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbajev* (Kazakhstan)

*Vladimir Gabinskiy* (USA)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

### Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Lopatin Yu. M.* (Volograd)

*Mareev V. Yu.* (Moscow)

*Nedoshivin A. O.* (St-Petersburg)

*Oganov R. G.* (Moscow)

*Revishvili A. Sh.* (Moscow)

*Skibitsky V. V.* (Krasnodar)

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

*Chazova I. E.* (Moscow)

*Chumakova G. A.* (Barnaul)

*Shalnova S. A.* (Moscow)

*Jakushin S. S.* (Ryazan)

*Zaklyazminskaya E. V.* (Moscow)

*Morozova E. Yu.*

*Taratukhin E. O.*

*Rodionova Yu. V.*

*Ryzhova E. V.*

*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)

*Libis R. A.* (Orenburg)

*Nedogoda S. V.* (Volograd)

*Nedbaikin A. M.* (Brjansk)

*Paleev F. N.* (Moscow)

*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)

*Pershukov I. V.* (Voronezh)

*Protasov K. V.* (Irkutsk)

*Tyurina T. V.* (Leningradskaya oblast)

*Khludeeva E. A.* (Vladivostok)

*Shulman V. A.* (Krasnoyarsk)

*Schekotov V. V.* (Perm)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

### Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

### НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

### CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

#### ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

#### GENETICS IN CARDIOLOGY

Румянцева В. А., Рогожина Ю. А., Букаева А. А., Базаров Д. В., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В.  
Регулярное медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика синдрома Марфана в практике Федерального хирургического центра

7 Rumyantseva V. A., Rogozhina Yu. A., Bukaeva A. A., Bazarov D. V., Charchyan E. R., Zaklyazminskaya E. V.  
Regular genetic counseling and DNA-diagnostics of Marfan syndrome in the work of Federal surgery institution

Поляк М. Е., Иванова Е. А., Поляков А. В., Заклязьминская Е. В.  
Спектр мутаций в гене *KCNQ1* у российских пациентов с синдромом удлинённого интервала QT

15 Polyak M. E., Ivanova E. A., Polyakov A. V., Zaklyazminskaya E. V.  
Mutation spectrum of the gene *KCNQ1* in russian patients with long QT syndrome

Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Фролова Ю. В., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В.  
Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

21 Shestak A. G., Blagova O. V., Lutokhina Yu. A., Frolova Yu. V., Dzemeshkevich S. L., Zaklyazminskaya E. V.  
A case of dna-diagnostics application for arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy

Шульман В. А., Никулина С. Ю., Аксютин Н. В., Поплавская Е. Е., Назаров Б. В., Максимов В. Н.  
Первое российское исследование ассоциации полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* с развитием изолированной фибрилляции предсердий

28 Shulman V. A., Nikulina S. Yu., Aksyutina N. V., Poplavskaya E. E., Nazarov B. V., Maksimov V. N.  
First Russia-based study of polymorphism *rs2200733* chromosome *4q25* association with development of the lone atrial fibrillation

Никулина С. Ю., Марилевцева О. В., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А., Максимов В. Н.  
Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла

32 Nikulina S. Yu., Marilovtseva O. V., Chernova A. A., Tretyakova S. S., Nikulin D. A., Maksimov V. N.  
The role of interleukin-6 gene in development of idiopathic sick sinus syndrome

Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М., Шавкунов С. А.  
Полиморфизм генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента и риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств

37 Rubanenko O. A., Fatenkov O. V., Khokhlunov S. M., Shavkunov S. A.  
Polymorphism of the interleukin-6, interleukin-10, superoxide dismutase and angiotensin converting enzyme genes, and the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery

Эшпулатов А. С., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д.  
Влияние комбинированного носительства полиморфизма генов липидтранспортной системы на степень коронарного атеросклероза у больных нестабильной стенокардией

43 Eshpulatov A. S., Hoshimov Sh. U., Shek A. B., Kurbanov R. D.  
Influence of combined carriage of lipid transporting system genes polymorphisms on the grade of coronary atherosclerosis in unstable angina patients

Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Ашканова Т. М., Пшидаток А. Р., Смольков И. В., Шумилов Д. С.  
Прогностическая роль *met235/235thr* полиморфизмов гена *AGT* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у квалифицированных спортсменов

48 Muzhenya D. V., Tuguz A. R., Ashkanova T. M., Pshidatok A. R., Smolkov I. V., Shumilov D. S.  
Prognostic significance of *met235/235thr* polymorphisms of gene *agt* for development of cardiovascular disorders in professional sportsmen

### ОБЩИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ

### GENERAL WORKS

Имаева А. Э., Капустина А. В., Смирнов Д. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Деев А. Д., Шальнова С. А., Школьникова М. А., Школьников В. М.  
Ассоциации между глюкозой и общей и сердечно-сосудистой смертностью среди населения 55 лет и старше

53 Imaeva A. E., Kapustina A. V., Smirnov D. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Deev A. D., Shalnova S. A., Shkolnikova M. A., Shkolnikov V. M.  
Association of glucose with general and cardiovascular mortality among population from 55 years and older

Скибицкий В. В., Скибицкая С. В., Фендрикова А. В., Породенко Н. В.  
Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с абдоминальным и глутео-фemorальным ожирением

58 Skibitsky V. V., Skibitskaya S. V., Fendrikova A. V., Porodenko N. V.  
Comparison of effectiveness of combination antihypertension therapy in women with abdominal or gluteo-femoral obesity

Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н., Яровая Е. Б., Бойцов С. А.  
Особенности субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом

64 GavriloVA N. E., Metelskaya V. A., Ozerova I. N., Yarovaya E. B., Boytsov S. A.  
Specifics of subfractional spectrum of apolipoprotein B related lipoproteines in carotid or coronary atherosclerosis patients

Ватутин Н. Т., Зинкович М. И., Якубенко Е. Д.  
Влияние скрытых нарушений углеводного обмена на риск торможения фильтрационной функции почек

71 Vatutin N. T., Zinkovych M. I., Yakubenko E. D.  
Influence of covert carbohydrate metabolism disorders on the risk of kidney function decline

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

**CLINICAL OBSERVATION**

Крылова Н. С., Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Ковалевская Е. А., Lorenzo Monserrat Iglesias, Diego Garsia  
Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской острого коронарного синдрома, в эру генетических исследований. Клиническое наблюдение

75 Krylova N. S., Poteshkina N. G., Demkina A. E., Kovalevskaya E. A., Lorenzo Monserrat Iglesias, Diego Garsia  
Diagnostical exploration on the disease presented as acute coronary syndrome, at the age of genetics. Clinical case

Благова О. В., Недоступ А. В., Павленко Е. В., Седов В. П., Коган Е. А., Гагарина Н. В., Мершина Е. А., Сулимов В. А.  
Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии

80 Blagova O. V., Nedostup A. V., Pavlenko E. V., Sedov V. P., Kogan E. A., Gagarina N. V., Mershina E. A., Sulimov V. A.  
Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy

Букаева А. А., Котлукова Н. П., Заклязьминская Е. В.  
Синдром нуна, вызванный мутацией р. S2571 в гене RAF1: клиническое наблюдение и обзор литературы

93 BukaeVA A. A., Kotlukova N. P., Zaklyazminskaya E. V.  
Noonan syndrome as result of mutation p. S2571 of gene RAF1: clinical case and review

Поляк М. Е., Букаева А. А., Шестак А. Г., Благова О. В., Свешников А. В., Лутохина Ю. А., Недоступ А. В., Заклязьминская Е. В.  
Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка

98 Polyak M. E., BukaeVA A. A., Shestak A. G., Blagova O. V., Sveshnikov A. V., Lutokhina Yu. A., Nedostup A. V., Zaklyazminakaya E. V.  
Two mutations concomitance in female patient with arrhythmic type of non-compaction myocardium syndrome

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**CLINICAL CASE**

Ватутин Н. Т., Костогрыз В. Б., Костогрыз А. И., Полякова О. А., Рябко Е. А., Столика О. И., Загоруйко А. Н.  
Эффективность тромболитической терапии с применением неиммуногенной стафилокиназы у больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

105 Vatutin N. T., Kostogryz V. B., Kostogryz A. I., Polyakova O. A., Ryabko E. A., Stolika O. I., Zagoruyko A. N.  
Effectiveness of thrombolysis by non-immunogenic staphylokinase in patient with ST-elevation myocardial infarction

**ИНФОРМАЦИЯ**

**INFORMATION**

107

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

### Дорогие коллеги, авторы и читатели нашего журнала!

Современные успехи клинической и молекулярной генетики привели к уточнению и пересмотру многих представлений о патогенезе кардиологических заболеваний, изменению подходов к диагностике и лечению. Генетическое обследование в настоящее время широко доступно, только на официальном сайте NCBI Genetic Testing Registry предлагается более 24 000 генетических тестов в 5 000 сертифицированных европейских и американских лабораторий, в реальности их гораздо больше.

Генетические методы исследования вошли в протоколы подтверждающей диагностики многих сердечно-сосудистых заболеваний. Появилось понимание того, что многие общепринятые определения, как, например, дилатационная кардиомиопатия или гипертрофическая кардиомиопатия, не являются этиологическим диагнозом, а представляют собой стартовую точку диагностического поиска. В арсенале врачей появились новые методы лечения: ферментная заместительная терапия, гено-специфический выбор лекарственных препаратов, генотерапия. Их своевременное и правильное применение требует точного этиологического диагноза. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что на стратификацию риска и оценку прогноза могут оказывать влияние мутантный ген и даже конкретная мутация.

Однако внедрение новых знаний и технологий никогда не проходит просто. Не всегда есть чёткое



понимание, какие есть показания и противопоказания к генетическому обследованию, что дает точный диагноз пациенту, где и как его можно выполнить. Настоящий тематический номер журнала предлагает статьи, в которых представлены примеры практического применения генетических технологий и методов исследования, а также, результаты текущих перспективных научных работ в области кардиогенетики.

Редакция уверена, что этот номер журнала найдет своих заинтересованных читателей и эта тема ещё неоднократно будет обсуждаться на наших страницах.

д.м.н., профессор  
Заклязьминская Елена Валерьевна

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Оценку клинического значения стресс-эхокардиографии у больных старческого возраста провели в Лондоне. Gurunathan, et al. (2016) включили в исследование 360 пациентов последовательно, среди которых у 50 был положительный результат стресс-теста. Коронарографию выполнили 33 (66%) и среди них у 27 (82%) обнаружено выраженное поражение коронарного русла. В течение последующих  $4,0 \pm 2,0$  лет наблюдения умерло 127 участников, а также было 36 случаев не смертельного инфаркта миокарда (ИМ). После обработки данных с учётом сопутствующей патологии, оказалось, что стресс-эхоКГ можно считать методом выбора в диагностике ишемии у лиц старше 80 лет; она достаточно безопасна. Показано, что степень ишемии во время пробы имеет прямую взаимосвязь с риском нефатального ИМ. Этот же показатель имеет достоверную значимость относительно смерти от всех причин, но только вне многофакторного анализа.

(По данным: *Heart*, 2016)

Авторы из Австралии (MacIntyre, et al., 2016) обращаются к вакцинации против гриппа как фактору предотвращения инфаркта миокарда. Они указывают, что под данным целого ряда клинических исследований и наблюдений эффективность этой процедуры составляет 15-45%, что связано как со снижением риска и выраженности ответа острой фазы при гриппе, так и с ещё не выясненными иммунологическими механизмами. Авторы отмечают недостаточность внедрения вакцинации среди лиц моложе 65 лет (около 30%), тогда как её широкое использование могло бы предотвратить большое число случаев острого инфаркта миокарда.

(По данным: *Heart*, 2016)

Авторы Oldgren, et al. (2016) предлагают новый инструмент прогнозирования риска кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий. Шкала "ABC-stroke" включает показатели Возраст (A — age), Биомаркеры (B; NT-proBNP, высокочувствительный Тропонин), Анамнез (C — clinical history) инсульта. Валидность шкалы проверена у 8356 пациентов с 16137-человекогодами наблюдения, за время которых случилось 219 инсультов или системных эмболий. Пациенты входили в число участников исследования антикоагулянтной терапии RE-LY. Авторы отмечают, что предлагаемая шкала оказалась более точной, чем известные CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc и ATRIA.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Petrie, et al. (2016) исследовали пациентов в возрасте около 60 лет с низкой сократимостью миокарда ввиду стенозирующего атеросклероза — "ишемиче-

ской кардиомиопатии". Средняя фракция выброса левого желудочка на момент включения была 28%. Период наблюдения составил 9,8 лет. Предметом исследования служило различие в тактике ведения таких пациентов: только на медикаментозной терапии или с добавлением хирургического вмешательства (коронарного шунтирования, КШ). Показано, что при ведении с КШ улучшаются показатели смерти от всех причин и показатели госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам во всех возрастных группах. При этом, больше преимущество было у более молодых пациентов.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Buchholz, et al. (2016) изучили влияние уровня лечебного учреждения на продолжительность жизни пациентов после инфаркта миокарда. Предпосылкой исследования служило то, что обычно используется 30-дневный показатель для оценки качества оказания помощи, тогда как неизвестно, что происходит с больными дальше. Авторы включили данные из регистров за период госпитализаций в 1994-1996гг и последующего наблюдения в течение 17 лет. Уровень учреждения устанавливался по показателю 30-дневной летальности. Всего изучены данные 120 тыс пациентов в 1824 больницах. Обнаружено, что показатели летальности к 30 дню разделяются на квинтиль и затем остаются параллельными в течение 17 лет. В среднем, после больниц более высокого уровня продолжительность жизни пациентов была на 0,74-1,14 года выше. Авторы заключают, что лечение острого инфаркта миокарда в учреждении того или иного уровня оказывается определяющим на многие годы в будущем.

(По данным: *NEJM*, 2016)

Vönaa, et al. (2016) в исследовании NORSTENT сравнивали выделяющие лекарственный препарат и голометаллические стенты относительно летальности, инфаркта миокарда, новой реваскуляризации, тромбоза стента и качества жизни. Было включено 9013 больных. Стенты с лекарственным покрытием в 96% случаев содержали эверолимус и зотаролимус. К 6 годам наблюдения различие по первичным исходам (смерть, нефатальный инфаркта миокарда) составляло 0,98 (16,6% в группе покрытых и 17,1% — голометаллических стентов;  $p=0,66$ ). Повторная реваскуляризация произошла в 16,5% и 19,8%, соответственно ( $p<0,001$ ). Тромбоз стента случился в 0,8% и 1,2%, соответственно ( $p=0,0498$ ). Авторы заключают, что значимыми различия между двумя видами стентов можно считать только для риска повторной реваскуляризации.

(По данным: *NEJM*, 2016)

## РЕГУЛЯРНОЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ДНК-ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Румянцева В. А., Рогожина Ю. А., Букаева А. А., Базаров Д. В., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В.

**Цель.** Разработать комплексный подход к пациентам с “марфаноидным фенотипом”, планирующих хирургическое лечение, на основе возможностей ДНК-диагностики в гене *FBN1* и медико-генетического консультирования.

**Материал и методы.** Группе из 37 пациентов с предполагаемым диагнозом “синдром Марфана” был проведен анализ кодирующих экзонов и прилегающих интронных областей гена *FBN1* путем высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent.

**Результаты.** После скрининга мутаций в последовательности гена *FBN1* у 25 пациентов был подтвержден диагноз “синдром Марфана”, причем у четверых из носителей мутаций до ДНК-диагностики не выполнялись Гентские критерии. Все выявленные генетические варианты были проанализированы и использовались на этапе планирования вмешательства с целью достижения максимально радикального результата хирургического лечения и медико-генетическом консультировании семьи пациентов.

**Заключение.** Проведен анализ клинических проявлений, показаний к хирургическому вмешательству и спектра послеоперационных осложнений у больных с синдромом Марфана.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 7–14**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-7-14>

**Ключевые слова:** синдром Марфана, аневризма аорты, воронкообразная деформация грудной клетки, спонтанный пневмоторакс, *FBN1*, ДНК-диагностика.

ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Румянцева В. А.\* — к.м.н., науч. врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Рогожина Ю. А. — врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Букаева А. А. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, Базаров Д. В. — к.м.н., зав. отделением торакальной хирургии, Чарчян Э. Р. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН зав. отделением хирургии аорты и ее ветвей, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[vicrumyan@gmail.com](mailto:vicrumyan@gmail.com)

*FBN1* — ген, кодирующий белок фибриллин-1, *FII* — ген протромбина (фактор II свертывания крови), кодирует предшественник тромбина., *FV* — ген проакцелерина (фактор V свертывания крови), кодирует белковый кофактор при образовании тромбина из протромбина, NGS — секвенирование нового поколения, ДС — дуплексное сканирование сосудов, СМ — синдром Марфана, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 19.10.2016

## REGULAR GENETIC COUNSELING AND DNA-DIAGNOSTICS OF MARFAN SYNDROME IN THE WORK OF FEDERAL SURGERY INSTITUTION

Rumyantseva V. A., Rogozhina Yu. A., Bukaeva A. A., Bazarov D. V., Charchyan E. R., Zaklyazminskaya E. V.

**Aim.** To invent a complex approach to patients with “marfanoid phenotype” undergoing surgery, applying the DNA-diagnostics of the gene *FBN1* and medical genetic counseling.

**Material and methods.** In the group of 37 patients with suspected Marfan syndrome we conducted analysis of coding exons and attached entrons of the gene *FBN1* with highly performing sequencing on platform IonTorrent.

**Results.** After mutation screening in the sequences of gene *FBN1*, in 25 patients we confirmed the Marfan syndrome, and four of genetic mutation carriers did not have complete Ghent criteria. All genetic variants were analyzed and were applied at the stage of surgery planning for maximum radical result of surgical treatment and for medical genetic counseling of the families.

**Conclusion.** The analysis performed, of clinical presentation, surgery indications and spectrum of post-operation complications in Marfan syndrome patients.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 7–14**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-7-14>

**Key words:** Marfan syndrome, aortic aneurysm, infundibular chest deformity, spontaneous pneumothorax, *FBN1*, DNA-diagnostics.

V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Благодаря совершенствованию хирургического лечения за последние десятилетия продолжительность жизни у пациентов с синдромом Марфана (СМ) увеличилась. СМ — наследственное аутосомно-доминантное системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органа зрения, обусловленное дефектами синтеза фибриллина [1]. Заболевание является полиорганным, поэтому пациенты с СМ в течение жизни неоднократно могут нуждаться в разных типах хирур-

гических вмешательств, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией глаз, деформациями грудной клетки и позвоночника, заболеваниями легких. Особенности измененной соединительной ткани приводят к более частым интра — и пост-операционным осложнениям. Наиболее частыми являются относительно большая кровопотеря, повышенная травматизация кожи и подкожной клетчатки, плохая заживляемость послеоперационных ран, формирование атрофических или келоидных рубцов, послеоперационных грыж, заболевания

дыхательной и мочевыделительной систем. Известно, что после первичных вмешательств на проксимальных отделах аорты пациенты с СМ зачастую требуют дополнительных операций на дистальных отделах ввиду дальнейшего прогрессирования аневризматического процесса [2]. Выраженный клинический полиморфизм наследственных заболеваний соединительной ткани, вовлечение в патологический процесс многих жизненно важных органов и систем организма, различные сроки манифестации болезни, фенотипическое сходство с другими наследственными синдромами нередко вызывают у врачей большие трудности в своевременной постановке правильного диагноза [3].

Выявление молекулярных причин количественных и качественных характеристик белков соединительной ткани помогает в формировании групп пациентов высокого риска, потенциально нуждающихся в хирургической помощи, оказывает влияние на тактику лечения, объем и радикальность хирургического вмешательства. Так в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014) пациентов с СМ и другими дисплазиями соединительной ткани выделяют в отдельную категорию больных, имеющих особенности при определении показаний к хирургическому вмешательству и хирургических рисков [4].

В группе наследственных заболеваний соединительной ткани более 200 нозологических форм, но в практике хирургического центра наиболее часто встречаются больные с СМ. Диагноз СМ ставится на основании Гентских критериев (2010), основанных на комбинации больших и малых диагностических критериев (симптомов) в нескольких органах и системах [5]. Большие диагностические критерии включают патологию сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты), патологию глаз (подвывих хрусталика), изменения скелета (длинные конечности, деформация позвоночника и грудины). Важно, что выявление патогенных мутаций в гене фибриллина-1 (*FBNI*) было введено в схему диагностики заболевания в качестве большого диагностического критерия.

В настоящей работе представлен анализ клинико-генетического полиморфизма и спектра осложнений у пациентов с СМ, обратившихся за хирургическим лечением в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского».

### Материалы и методы

Нами была отобрана группа из 37 пациентов (20 мужчин; 17 женщин) с предполагаемым диагнозом «синдром Марфана». Всем пациентам в возрасте от 14 до 55 лет проведено обследование, включающее общий осмотр, сбор персонального и семейного анамнеза, инструментальные методы обследования (ЭКГ, Эхо-КГ, ДС сосудов, рентгенография органов грудной клетки). Всем пациентам с наследственной патологией соедини-

тельной ткани проводились в предоперационном периоде заготовка аутоплазмы для коррекции интра — и послеоперационных расстройств гемостаза, определение носительства частых наследственных факторов тромбофилии (*FII* с.20210G>A, *FV* p.R506Q Leiden) и определение индивидуальной генетической чувствительности к варфарину (для пациентов, которым в послеоперационном периоде предполагалось назначение антикоагулянтов).

Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинического и генетического обследования и хирургического лечения.

Для данной группы пациентов (пробандов) был проведен анализ кодирующих экзонов и прилегающих интронных областей гена *FBNI* путем высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent. Все непокрытые участки и найденные замены у всех обследованных больных были проанализированы капиллярным секвенированием по Сенгеру.

Все выявленные новые генетические варианты были проанализированы с помощью биоинформатических ресурсов NetGene2, SpliceSite Predictor, PolyPhen2, Provean и Sift для оценки *in silico* их функционального значения. Окончательное заключение о клинической значимости замен делалось в соответствии с Гентскими критериями патогенности мутаций [5] и в сочетании с результатами анализа *in silico*.

После проведенного исследования было проведено повторное медико-генетическое консультирование для объяснения пробандам и членам их семей результатов ДНК-диагностики, объяснение особенностей аутосомно-доминантного типа наследования и риска передачи заболевания, возможных способов предотвращения жизнеугрожающих состояний. По запросу 7 семей был выполнен каскадный семейный скрининг (проведён поиск найденных мутаций у родственников пробанда).

### Результаты

**Характеристика выборки.** Пациентам, планирующим и/или нуждающимся в хирургическом лечении в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» с подозрением на наследственное заболевание соединительной ткани, рекомендовано медико-генетическое консультирование (класс рекомендаций I) [6]. Из 37 пациентов с предполагаемым диагнозом «синдром Марфана», 7 больных обратились за хирургическим лечением лёгочной патологии. Среди них 3 пациентам планировалась резекция доли легкого и плеврэктомиа вследствие рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, множественных булл в легких, 4 — торакопластика для коррекции воронкообразной деформации грудной клетки.

У 30 пациентов планировались хирургические вмешательства по поводу заболеваний сердечно-

Таблица 1

## Клиническая характеристика пробандов с марфаноидным фенотипом (n=37)

Система	Критерии (Ghent criteria, 2010)	Количество n=37 (% от выборки)
Скелет	Килевидная деформация грудной клетки	4 (10%)
	Воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения	11 (30%)
	Килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, не требующая хирургического лечения	6 (16%)
	Долихостеномилия (ширина размаха рук к росту >1,05) <sup>1</sup>	31 (83%)
	Арахнодактилия (положительные симптомы запястья и большого пальца) <sup>2</sup>	31 (83%)
	Ограничение разгибания в локтевом суставе	14 (38%)
Зрение	Эктопия хрусталика	7 (18%)
	Миопия высокой степени	12 (32%)
ССС	Дилатация/расслоение аорты	23 (62%)
	Пропалс МК	6 (16%)
Легкие	Спонтанный пневмоторокс/апикальные кисты	2/2 (10%)
Кожа	Атрофические стрии/грыжи	25 (67%)
Семейный анамнез	Наличие главных критериев у родителей, сибсов, детей	12 (32%)

**Примечание:** <sup>1</sup>Ширина размаха рук измеряется между кончиками средних пальцев рук, вытянутых в стороны, <sup>2</sup>Симптом запястья Walker-Murdoch — перекрывают дистальных фаланг большого и пятого пальца при обхвате ими противоположного запястья. Признак большого пальца (Steinberg) — при сгибании большого пальца поперек ладони, его ногтевая фаланга выступает за ульнарный край.

сосудистой системы: на аорте (23 пациента), сердце (6 — протезирование клапанов сердца), периферических сосудах (1 — сафенэктомия). Из 23 больных, обратившихся по поводу патологии аорты, 13 обратились для повторных операций на дистальных отделах аорты, так как ранее уже были оперированы на проксимальных отделах аорты в других медицинских учреждениях. Средний возраст пациентов СМ, впервые обратившихся за хирургическим лечением, составил 30 лет (минимальный возраст 14 лет, максимальный — 55 лет). Анализ клинических особенностей и соответствия Гентским критериям представлен в таблице 1. Только у 30 пациентов (81%) при осмотре отмечался так называемый “марфаноидный фенотип”, включающий в себя характерные особенности телосложения (астеническое, долихостеномилия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и позвоночника), атрофические кожные стрии (рис. 1-4).

Смерть родственников вследствие разрыва аорты, внезапной сердечной смерти была отмечена в семейном анамнезе у 12 пациентов (32%).

**Результаты ДНК-диагностики.** В группе пробандов (n=37) с предполагаемым диагнозом “синдром Марфана” при полном анализе последовательности гена *FBN1* замены были обнаружены у 25 из 37 пробандов, что составило 68% (табл. 2). У двух неродственных пробандов была обнаружена одна и та же мутация (p.R2776\*), описанная в литературе [7]. В условно “горячих” экзонах (24–32 экзоны гена *FBN1*) были обнаружены только 2 мутации (p.C921R и p.C950S) [8]. По типу обнаруженные мутации были следующими: 8 преждевременных стоп-кодонов (p.Y181\*,



А

Б

Рис. 1 (А, Б). Внешний вид пациентов с марфаноидным фенотипом.

p.R516\*, p.Q1811\*, p.R2776\*, p.Q520\*, p.K2838\*, p.E287\*) и 12 миссенс-вариантов (p.C739W, p.C1095S, p.C1420Y, p.C2468R, p.C360R, p.C2390S, p.N2144S, p.C2390S, p.C2276W, p.C1777R и p.C2363G, p.C1989F). Также было выявлено 3 делеции со сдвигом рамки считывания и появлением преждевременного стоп-кодона (c.661delT, c.40\_49del, c.6751del). У 2 пробандов были обнаружены новые замены c.4942+4A>G/N и c.7204G>A/N с неизвестным клиническим значе-



**Рис. 2 (А, Б, В).** Арахнодактилия.

нием (VUCS), клиническое значение которых не известно, однако по данным анализа *in silico* они могут вызвать изменения в сайтах сплайсинга. Процент выявления мутаций в группе пациентов с “марфаноидным фенотипом” составил 67,5%. У четырех пациентов, имевших патологию аорты, но не имевших “марфаноидного фенотипа”, у которых не выполнялись Гентские критерии, диагноз СМ был установлен на основании выявления патогенных мутаций в гене *FBNI*.

В группе пациентов, нуждающихся в торакопластике (n=4), генетическое изменение выявлено у одного пациента, у пациентов (n=3) с заболеваниями легких мутаций не выявлено, а внутри подгруппы пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (n=30) выявлено 24 замены, что составило 80%.

Данные генетического исследования (расположение мутации, тип генетического повреждения) позволили адекватно ориентировать врачей на этапе планирования вмешательства с целью достижения максимально радикального результата хирургического лечения. Так, из 10 пациентов, планирующих первичные вмешательства на проксимальных отделах аорты,



**Рис. 3 (А, Б).** Деформация грудной клетки (А — воронкообразная деформация требующая хирургической коррекции, Б — килевидная деформация).

только троим было проведено протезирование восходящего отдела аорты с имплантацией собственного аортального клапана в сосудистый протез, остальным шести пациентам была выбрана операция Bentall-DeVono, с экзопротезированием дистального анастомоза (n=3). Пациентам (n=3) рекомендовано вторым этапом провести стентирование грудного отдела аорты стент-графтом. Один больной с диаметром восходящей аорты 93 мм умер от разрыва аорты на этапе предоперационной подготовки.

Пациентам обратившимся для повторных операций (n=13): 4 — было проведено репротезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты вследствие парапротезного абсцесса или фистулы, 4 — протезирование торакоабдоминального отдела аорты, 2 — протезирование почечной артерии, 1 — бифуркационное аорто-подвздошное протезирование, 2 — стентирование грудного отдела аорты стент-графтом.

Трем пациентам из четырех была проведена торакопластика по Нассу для коррекции воронкообразной деформации грудной клетки. Родители пациента Г. с выявленной мутацией p.C1989F, отказались



А

Рис. 4 (А, Б). Деформация позвоночника (А), атрофические стрии (А, Б).



Б

от коррекции воронкообразной деформации грудной клетки в косметических целях вследствие патологического характера замены, ассоциированной с формированием аневризмы аорты в более старшем возрасте, и высоким риском повторных хирургических вмешательств.

### Обсуждение

Наследственные фибриллинопатии — заболевания, обусловленные дефектами синтеза фибриллина. Фибриллины — это больших размеров гликопротеины, кодируемые генами *FBN1*, расположенным на 15-й хромосоме (15q21.1), и *FBN2* на 5-й хромосоме (5q23-q31) [9]. Доказано, что фибриллин-1 имеет существенное значение для правильного формирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и влияет на функционирование эластических волокон. Организм человека содержит большое количество эластических волокон, но концентрация их особенно высока в тканях аорты и других кровеносных сосудах, коже, легких, почках, хрящах, сухожилиях и связках, в частности, в цинновой связке, прикрепляющей хрусталик к цилиарному телу. К группе наследственных фибриллинопатий относятся СМ, MASS-фенотип, эктопия хрусталика, семейные аневризмы аорты, контрактурная арахнодактилия, синдром Шпрингера-Голденберга, синдром Вейла-Марчезани (табл. 3). На сегодняшний день в международных базах данных зарегистрированы около 2000 мутаций в гене *FBN1* у пациентов с СМ и целым рядом других родственных заболеваний [10]. Подавляющее число мутаций в *FBN1* являются точковыми заменами или небольшими делециями/инсерциями, обнаружение которых требует полного анализа гена. Впервые в России для клинической практики было выполнено генетическое обследование пациентов СМ (самая

Таблица 2

Спектр генетических изменений гена *FBN1* в нашей выборке пациентов с марфаноидным фенотипом (n=37)

	Генетические изменения	Изменения белка	Экзон	Клиническое значение
1	c.40_49 del	p.T14fs	2	мутация
2	c.543C>G/N	p.Y181*	7	мутация
3	c.661delT/N	p.221fs	7	мутация
4	c.859G>T	p.E287*	8	мутация
5	c.1078T>C/N	p.C360R	10	мутация
6	c.1558C>T/N	p.Q520*	13	мутация
7	c.1546C>T/N	p.R516*	13	мутация
8	c.2217T>G/N	p.C739W/N	19	мутация
9	c.2761T>C/N	p.C921R	24	мутация
10	c.2849G>C/N	p.C950S	24	мутация
11	c.4259G>A	p.C1420Y	35	мутация
12	c.4942+4A>G/N	нет данных	40	VUCS*
13	c.5329T>C/N	p.C1777R	44	мутация
14	c.5431G>T/N	p.E1811*	45	мутация
15	c.5966G>T	p.C1989F	49	мутация
16	c.6431A>G/N	p.N2144S	53	мутация
17	c.6828T>G/N	p.C2276W	56	мутация
18	c.6751delT/N	p.C2251fs	56	мутация
19	c.7168T>A/N	p.C2390S	58	мутация
20	c.7087T>G/N	p.C2363G	58	мутация
21	c.7204G>A/N	p.D2402N	58	VUCS*
22	c.7402T>C/N	p.C2468R	60	мутация
23	c.8512A>T/N	p.K2838*	66	мутация
24	c.8326C>T/N	p.R2776*	66	мутация
25	c.8326C>T/N	p.R2776*	66	мутация

большая генетически обследованная выборка пациентов в России) — полный анализ гена *FBN1* (рис. 5).

Современные подходы к диагностике этих заболеваний, оценке риска внезапной смерти у таких паци-

Таблица 3

Спектр заболеваний, относящихся к наследственным фибриллинопатиям

Нозологическая форма	Тип наследования	Белок, ген	OMIM	Основные клинические критерии
Синдром Марфана, тип 1	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	154700	Дилатация, расслоение аорты, вывих/подвывих хрусталика, марфаноидный фенотип (высокий рост, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудины и позвоночника), дуральная эктазия
Эктопия хрусталика, семейная	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	129600	Эктопия хрусталика, марфаноидный фенотип, отсутствие сердечно-сосудистых проявлений
MASS-фенотип		Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	604308	Пролапс митрального клапана, расширение корня аорты, скелетные проявления, стрии, ранняя миопия
Синдром Шпрингцен-Голденберга		Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	182212	Марфаноидный фенотип в сочетании с краниосиностомозом, гиперэластичностью кожи, умственной отсталостью
Синдром Вейла-Марчезани	Аутосомно-доминантное	Фибриллин-1 <i>FBN1</i>	608328	Аномалии хрусталика, низкий рост, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Контрактурная арахнодактилия, врожденная, синдром Билса		Фибриллин-2 <i>FBN2</i>	121050	Арахнодактилия, сгибательные контрактуры, врожденные аномалии позвоночника, деформации ушных раковин

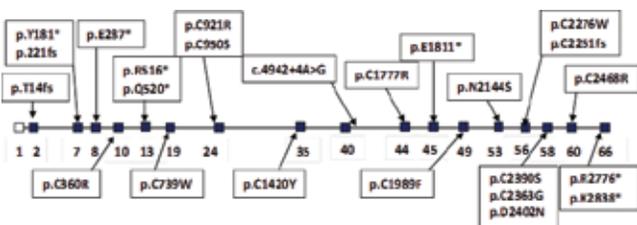
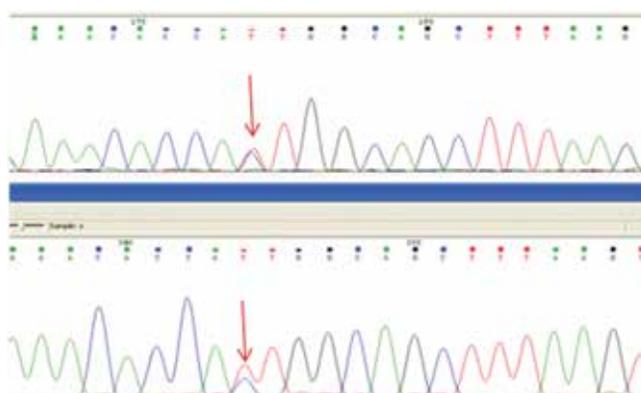
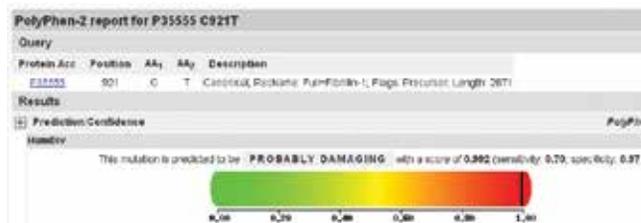


Рис. 5. Раскладка мутаций в гене *FBN1*.



А



Б

Рис. 6. Мутация p.C921R, обнаруженная в 24 экзоне гена *FBN1* у пациентки К (А, Б). А — фрагмент сиквенса. Б — интерфейс программы Poly Phen2, подтверждающая патологичность замены.

ентов и выбору тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако следует признать, что система генетического обследования и консультирования таких больных в России развита недостаточно. В лаборатории медицинской генетики Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского РАМН проводится обязательное медико-генетическое консультирование пациентов, планирующих хирургическое лечение, и исследование генов, ответственных за развитие соединительнотканной дисплазии. Несмотря на то, что клиника СМ впервые описана Вильямсом еще в 1876г, а характерный “марфаноидный фенотип” можно оценить при первом взгляде на пациента, до сих пор допускается значительная гиподиагностика наследственных заболеваний, связанных с высоким риском внезапной смерти. Соответственно, большая часть пациентов попадает в стационар в критическом или тяжелом состоянии. Только в нашей выборке 40% пациентов имели диаметр восходящей аорты от 72 до 93 мм, тогда как в соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению взрослых пациентов с врожденными заболеваниями сердца (2014) показанием к хирургическому лечению аневризмы аорты у пациентов СМ является размер аорты 40-50 мм (Класс рекомендаций 1С) [4]. Пациенты СМ требуют пожизненного контроля состояния

аорты и ее ветвей, в том числе после успешного первичного хирургического вмешательства, так как для данной категории больных характерно прогрессирующее течение патологического процесса.

Например, нами была выявлена у больного X. нонсенс-мутация мутация p.R2776\* в гене *FBN1*, которая приводит к появлению стоп-кодона. Поскольку стоп-кодон возникает в последнем 66-м экзоне гена, эта мутация не приводит к деградации мутантного транскрипта через систему контроля “выбраковки” мРНК, содержащих преждевремен-

ный стоп-кодон (Nonsense-mediated RNA decay mechanism, NMD) [11], а приводит к синтезу укороченного белка фибриллина-1 в его С-концевой области. Функциональные свойства этой мутации были изучены в экспериментальном исследовании [7]. Было показано, что эта мутация приводит как к нарушению экскреции белка фибриллина-1 из клетки в межклеточное пространство, так и к преждевременному “слипанию” незрелых фибриновых мономеров [11]. Таким образом, она ведёт себя как доминантно-негативная мутация, то есть нарушает работу не только мутантного белка, но нормального, синтезирующегося с неизменённой копии гена. По всей видимости, этим объясняется необычно тяжелое течение заболевания у обследованного пробанда (трижды оперирован офтальмологом, дважды кардиохирургом, нуждался в коррекции и реабилитации по скелетным дисплазиям), выраженная мультисистемность поражения (наличие практически всех больших и малых диагностических симптомов) (рис. 1А, 2В, 4Б).

В тактике хирургического лечения пациентов СМ также существует ряд важных аспектов. В первую очередь следует отметить, что золотым стандартом хирургического лечения патологии проксимальной аорты у пациентов СМ является операция Bentall-DeBono. Крайне нежелательно сохранение корня аорты (например, раздельное протезирование аортального клапана и восходящей аорты), ввиду очевидного дальнейшего увеличения его диаметра и необходимости повторных реконструкций с высокими периоперационными рисками осложнений и летальности (табл. 4) Что касается клапан-сберегающих вмешательств (операция David), в настоящее время мнения авторов расходятся, ряд из них указывают на сопоставимые отдаленные результаты операции David и Bentall-DeBono [12]. Миссенс-мутации, преимущественно локализующиеся в условно “горячих” экзонах 24 и 27-32 в гене *FBNI* [13], ассоциируются с тяжелым течением СМ, прежде всего, его кардиальных проявлений, поэтому у пациентки К. с мутацией p.C921R в 24 экзоне гена *FBNI* (рис. 6 А, Б) была выбрана операция Bentall-DeBono, с экзопротезированием дистального анастомоза.

Наше исследование, несмотря на ограниченный размер выборки, показало целесообразность проведения ранней и пресимптоматической ДНК-диагностики у пациентов, планирующих косметическую коррекцию деформации грудной клетки, на примере выявления мутации p.C1989F в 49 экзоне гена *FBNI* у пациента Г.

У 12 пациентов с “марфаноидным фенотипом” и соответствующими Гентскими критериями (два из них имели даже семейную историю разрыва аорты у ближайших родственников) генетических изменений в гене фибриллина не было найдено. У пациента,

Таблица 4

#### Частота и спектр послеоперационных осложнений на аорте у пациентов с марфаноидным фенотипом

Осложнения	Первичные (n=10) (44%) вмешательства	Повторные (n=13) (56%) вмешательства
Нарушение ритма сердца	3	9
Кровотечение с рестернотомией	2	5
Спонтанный пневмоторакс		1
Гемоторакс		1
Пульсирующая гематома		1
Медиастинит		1
Гиперперфузия почек		1
Энцефалопатия		1
Всего:	25	

оперирующегося по поводу рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, послеоперационный период осложнился кровотечением, характерным осложнением для пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани, что потребовало повторной операции по удалению свернувшегося гемоторакса и остановки кровотечения. Данная группа пациентов с дисплазией соединительной ткани требует наблюдения и дальнейшего поиска мутаций в генах, приводящих к нарушению строения и метаболизма соединительной ткани.

Верификация генетической причины заболевания у пробанда позволяет проведение подтверждающей — ранней и пресимптоматической — диагностики заболевания у всех родственников, доступных для обследования. Синдром Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу, вероятность передачи заболевания потомкам составляет 50%, возможно проведение пренатальной диагностики. Необходимо помнить, что отсутствие отягощённого семейного анамнеза не исключает наследственной причины заболевания. Как и при большинстве доминантных заболеваний, высок вклад мутаций *de novo*. Около 75% случаев СМ носят семейный характер, остальные 25% возникают вследствие мутаций *de novo*. Своевременное выявление носителей мутаций, даже в случае асимптомных и малосимптомных вариантов течения, позволит проводить своевременную первичную профилактику острого разрыва или расслоения аорты, улучшит качество жизни таких пациентов, а также позволит провести своевременную первичную профилактику грозных осложнений, таких как тяжелая сердечная недостаточность, бактериальный эндокардит, тромбоэмболия и мерцательная аритмия. Результаты ДНК-диагностики позволяют использовать гено-специфические подходы таргетной терапии (например, лосартан, доксициклин препятствуют накоплению фосфорилированных SMAD тканях) [14].

### Заключение

Анализ клинических и генетических изменений у наших пациентов с наследственной патологией соединительной ткани показал прогрессивный характер течения заболевания. Наши пациенты находятся под регулярным наблюдением междисциплинарной команды специалистов (кардиохирурги, кардиологи, генетики, неврологи, трансфузиологи), что возможно

только в условиях многопрофильного хирургического центра.

Регулярная ДНК-диагностика гена *FBN1* позволяет проводить диагностику СМ в соответствии с международными рекомендациями не только для верификации диагноза, но и для членов семьи пробанда, в том числе и на доклинических стадиях развития заболевания.

### Литература

1. Pyeritz RE. Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Jul;26(5):423-8.
2. Carrel T, Beyeler L, Schnyder A, et al. Reoperations and late adverse outcome in Marfan patients following cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 671-5.
3. Murphy-Ryan M, Psychogios A, Lindor NM. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis. *Genet Med* 2010; 12(6): 344-54.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases *Eur Heart Jour* 2014; Nov1; 35(41): 2873-926.
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome; *J Med Genet*; 2010; 47: 476-85.
6. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*; 2011; Aug;8(8): 1308-39.
7. Inácio A, Silva AL, Pinto J, et al. Nonsense mutations in close proximity to the initiation codon fail to trigger full nonsense-mediated mRNA decay. *J Biol Chem.* 2004 Jul 30; 279(31): 32170-80.
8. Faivre L, Colod-Beroud G, Callewaert B, et al. Clinical and mutation-type analysis from an international series of 198 probands with a pathogenic *FBN1* exons 24-32 mutation; *Eur J Hum Genet*; 2009; 17: 491-501.
9. Olivieri J, Smaldone S, Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair.* 2010; 3-24.
10. Marfan Universal Database — [www.umd.be](http://www.umd.be) (15/10/2016).
11. Jensen SA, Aspinall G, Handford PA. C-terminal propeptide is required for fibrillin-1 secretion and blocks premature assembly through linkage to domains cbEGF41-43. *PNAS* July 15, 2014; 111, 28:10155-60.
12. Bernhardt AMJ, Treede H, Rybczynski M, et al. David-operation vs. Bentall-procedure in patients with Marfan syndrome *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58-V104.
13. Kirschner R, Hubmacher D, Iyengar G, et al. Classical and Neonatal Marfan Syndrome Mutations in Fibrillin-1 Cause Differential Protease Susceptibilities and Protein Function; *The Journal of biological chemistry*, 2011; 286, 37; 1; 32810-23.
14. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2061-71.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *KCNQ1* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Поляк М. Е.<sup>1</sup>, Иванова Е. А.<sup>2</sup>, Поляков А. В.<sup>2</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1,3</sup>

Первичный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) — наследственное нарушение сердечного ритма. Известно более 15 генетических форм заболевания. Наиболее распространен в популяции вариант заболевания, связанный с нарушением калиевого канала KvLQT1.

**Цель.** Анализ спектра мутаций в гене *KCNQ1*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала  $I_{Ks}$ , полученных на материалах 143 семей с LQTS.

**Материал и методы.** Клиническое обследование и установление диагноза LQTS стандартно включало сбор личного и семейного анамнеза, ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, выполнение длительной пассивной ортостатической пробы — тилт-теста (по показаниям). ДНК-диагностика мутаций в гене *KCNQ1* была выполнена методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

**Результаты.** LQTS, тип 1, был верифицирован в 53 семьях (37% обратившихся). Были выявлены 39 мутаций в гене *KCNQ1*. Большинство мутаций представляли собой миссенс-замены. Большинство мутаций встретились только в одной семье, только четыре мутации встретились в трех и более неродственных семьях. Самая частая выявленная мутация с.477+1G>A в гетерозиготном состоянии характеризуется мягким течением заболевания. Вторая по частоте замена р.А341V указывает на серьезный прогноз заболевания и может рассматриваться как генетический фактор риска ВСС. Относительное преобладание мутаций наблюдалось в экзонах 2, 5, 6, 7, 8, гена *KCNQ1*. Около 20% мутаций возникли *de novo*. Две независимые мутации были выявлены в 5 семьях (3,5% пробандов). Во всех случаях у пациентов-носителей двух мутаций заболевание протекало значительно тяжелее, чем в случае носительства одной мутации.

**Заключение.** Данные о молекулярно-генетической природе заболевания и о клинических проявлениях отдельных мутаций при LQTS могут использоваться при планировании динамического наблюдения и тактики антиаритмической терапии.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 15–20**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>

**Ключевые слова:** наследственные каналопатии, синдром удлиненного интервала QT, LQTS, *KCNQ1*,  $I_{Ks}$ , ДНК-диагностика.

<sup>1</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Поляк М. Е.\* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Иванова Е. А. — к. м. н., н. с., лаборатория ДНК-диагностики, Поляков А. В. — д. м. н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики, Заклязьминская Е. В. — д. м. н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
margaritapolyak@gmail.com

LQT1 — синдром удлиненного интервала QT, тип 1, LQTS — синдром удлиненного интервала QT, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПДРФ — полиморфизм длин рестриционных фрагментов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

## MUTATION SPECTRUM OF THE GENE *KCNQ1* IN RUSSIAN PATIENTS WITH LONG QT SYNDROME

Polyak M. E.<sup>1</sup>, Ivanova E. A.<sup>2</sup>, Polyakov A. V.<sup>2</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>1,3</sup>

The primary long QT syndrome (LQTS) is hereditary disorder of cardiac rhythm. More than 15 genetic types of the disease known. Most prevalent is the type of the disorder related to potassium channel KvLQT1.

**Aim.** Analysis of mutation spectrum in the gene *KCNQ1*, coding  $\alpha$ -subunit of potassium channel  $I_{Ks}$ , collected with specimens of 143 families with LQTS.

**Material and methods.** Clinical part of the study and LQTS diagnostics included a standard range of personal and family history, ECG, 24-hour Holter monitoring, EchoCG, long-time passive orthostatic test (tilt-test) if indicated. DNA-diagnostics of mutations in the gene *KCNQ1* was performed with the method of direct automatic sequencing by Sanger.

**Results.** LQTS, type 1, was verified in 53 families (37%). There were 39 mutations revealed in the gene *KCNQ1*. Most mutations were found once per family, only 4 mutations repeated in 3 or more non-related families. Most prevalent mutation с.477+1G>A in heterozygous kind presents with milder course of the disease. Second by prevalence mutation replacement р.А341V points on serious prognosis of the disease and might be regarded as genetic factor of SCD. Relative predominance of mutations was found for exons 2, 5, 6, 7, 8 of gene *KCNQ1*. About

20% of mutations appeared *de novo*. Two non-related mutations were found in 5 families (3,5%) probands. In all cases the carriers of two mutations the disease had worse course, than in one mutation carriage.

**Conclusion.** The data on genetic nature of the disease and clinical signs of various mutations in LQTS can be applied for planning of dynamic follow-up and tactics of antiarrhythmic therapy.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 15–20**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>

**Key words:** hereditary canalopathies, long QT syndrome, LQTS, *KCNQ1*,  $I_{Ks}$ , DNA-diagnostics.

<sup>1</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; <sup>2</sup>Medical Genetics Scientific Center, Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Прогресс в молекулярно-генетических и электрофизиологических методах исследования существенно расширил представления об этиологии и патогенезе многих заболеваний. Описание гене-

тически детерминированной дисфункции ионных каналов привело к выделению нового, стремительно расширяющегося класса заболеваний — каналопатий. К ним относятся неврологические

Таблица 1

Генетическая гетерогенность LQTS [5]

Тип синдрома	Ген	Белковый продукт	Частота генетического типа синдрома
LQTS1	<i>KCNQ1</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{Ks}$	30-35%
LQTS2	<i>KCNH2</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{Kr}$	25-30%
LQTS3	<i>SCN5A</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{Na}$	5-10%
LQTS4	<i>ANK2</i>	Анкирин В	<1%
LQTS5	<i>KCNE1</i>	$\beta$ -субъединица канала $I_{Ks}$	<1%
LQTS6	<i>KCNE2</i>	$\beta$ -субъединица канала $I_{Kr}$	<1%
LQTS7	<i>KCNJ2</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{K1}$	<1%
LQTS8	<i>CACNA1C</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{CaL}$	<1%
LQTS9	<i>CAV3</i>	Кавеолин-3	<1%
LQTS10	<i>SCNB4</i>	$\beta$ -субъединица канала $I_{Na}$	Очень редкий (2 случая)
LQTS11	<i>AKAP9</i>	Якорный белок киназы А	Очень редкий (1 случай)
LQTS12	<i>SNTA1</i>	$\alpha$ 1-синтрофин	Очень редкий (3 случая)
LQTS13	<i>KCNJ5</i>	$\alpha$ -субъединица канала $I_{KACh}$	Очень редкий (2 случая)
LQTS14	<i>CALM1</i>	Кальций-связывающий белок, одна из четырех субъединиц киназы фосфорилазы	<1%
LQTS15	<i>CALM2</i>	Кальций-связывающий белок, одна из четырех субъединиц киназы фосфорилазы	<1%



Рис. 1. Аллельная серия заболеваний гена *KCNQ1*.

и почечные заболевания, а также наследственные аритмии.

Наследственные аритмии характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью. Один и тот же клинический признак (например, удлинение интервала QT на ЭКГ) может возникать в результате патологической активности различных ионных каналов, кодируемых разными генами. Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) встречается повсеместно с частотой около 1:2500 [1]. Это генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся удлинением интервала QT на ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти в результате полиморфной желудочковой тахикардии (“Torsade des pointes”) [2, 3].

Диагноз LQTS ставится на основании модифицированных балльных критериев Schwartz, et al. 2011 [4],

учитывающих электрокардиографические, антропометрические и анамнестические данные. Нормальная продолжительность интервала QTc оценивается в 380-440 мс. Для женщин диагностически значимым является удлинение интервала QTc >480 мс, для мужчин QTc >470 мс. Большие трудности представляет диагностика LQTS, если продолжительность скоррированного интервала QTc попадают в так называемую “серую зону”, от 440 до 470-480 мс. Необходимо отметить, что оцениваются Эхо-КГ-параметры на серии разовых ЭКГ, а выявление удлинения интервала QT только при суточном холтеровском мониторинге недостаточно для постановки диагноза.

В настоящее время известно не менее 15 генов, ответственных за развитие LQTS (табл. 1).

Потенциал-зависимый медленноактивирующийся калиевый канал  $I_{Ks}$  в кардиомиоцитах активируется во время фазы реполяризации (фазы 2 и 3 потенциала действия). Этот канал представляет собой комплекс, состоящий из четырех  $\alpha$ -субъединиц, кодируемых геном *KCNQ1*. Мутации в этом гене, реализующиеся по типу “усиления функции”, приводят к развитию семейной формы “идиопатической” фибрилляции предсердий и синдрому короткого интервала QT. Заболевания, обусловленные мутациями различных типов в гене *KCNQ1*, формируют аллельную серию (рис. 1).

### Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. От пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и проведение ДНК-диагностики. Критерием включения в исследование являлось установление диагноза LQTS в соответствии

Таблица 2

**Специфические триггеры аритмических событий у носителей мутаций в гене *KCNQ1* с синкопальной формой заболевания**

Триггер	Доля пациентов
Физическая нагрузка и/или стресс	70%
Не могут указать с уверенностью	18,5%
Без провокации, в покое	4%
Другие неповторяющиеся причины	7,5%

с диагностическими критериями Schwartz (2011) хотя бы одному члену семьи (пробанду).

Клиническое обследование и установление диагноза LQTS было выполнено пациентам в различных направляющих учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении больных с аритмиями, и стандартно включало сбор личного и семейного анамнеза, ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, выполнение длительной пассивной ортостатической пробы — тилт-теста (по показаниям). Результаты этих исследований пациенты предоставляли при проведении медико-генетического консультирования. Выделение ДНК из крови проводилось стандартными методами. ПЦР-амплификация и последующее прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *KCNQ1* проводилось с использованием оригинальных олигопраймеров (последовательности могут быть предоставлены по запросу). Для родственников пробандов каскадный семейный скрининг проводился с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Оценка частоты выявленных замен осуществлялась в контрольной группе из 100 образцов ДНК здоровых доноров и с привлечением частот мутаций баз dbSNP, ExomeVariantServer. Биоинформатический анализ впервые выявленных замен проводился с помощью ресурсов PolyPhen2, SIFT, MutationTaster.

### Результаты и обсуждение

За период с 1997 по 2016 годы ДНК-диагностика была выполнена для пробандов и их родственников из 143 неродственных семей с LQTS. Внутри группы больных с диагнозом LQTS были выделены два неродственных больных с сочетанием удлинения интервала QT на ЭКГ и двусторонней нейросенсорной тугоухости, у которых был диагностирован синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (1,4% пробандов).

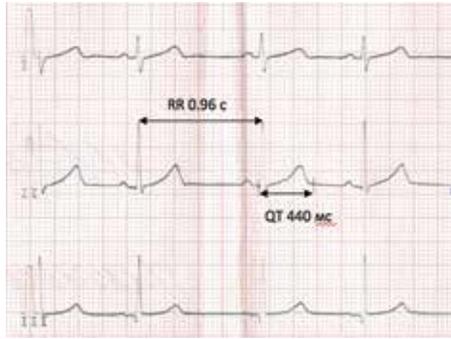
Мы проанализировали частоту синкопальных эпизодов в группе пациентов и триггеры синкопе. Синкопальная форма заболевания наблюдалась в 62% семей. Самым частым провоцирующим фактором был стресс, физический или эмоциональный (табл. 2). Также частым провоцирующим фактором оказалось нахождение в воде и/или плавание.

Таблица 3

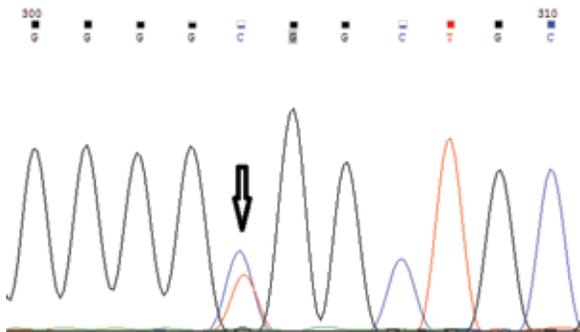
**Список мутаций, выявленных в гене *KCNQ1***

Мутация	Число пробандов	Экзон	Место в белке	Ссылка
p.P73T	1	1	N-конец	Dahimène, et al. 2006
p.Q107H	2		N-конец	Данное исследование
p.Y111C	1			Splawski, et al. 2000
c.157_173del	1		N-конец	Данное исследование
c.387-5T>A	1	2	S2	Данное исследование
c.477+1G>A (гетерозиготное состояние)	6			Donger, et al. 1997
c.477+1G>A (гомозиготное состояние)	1			Donger, et al. 1997
p.del165Val	1			Данное исследование
p.R174H	1	3		Donger, et al. 1997
p.R174P	1		S2-S3	Napolitano et al. 2005
p.G179S	1			Splawski, et al. 2000
p.R190W	1			Napolitano, et al. 2005
c.687+1G>A	1	4		Данное исследование
p.L239P	1	5	S4-S5	Данное исследование
p.R243C	1			Franqueza, et al. 1999
p.W248R	1			Franqueza, et al. 1999
p.L251P	1			Данное исследование
p.G252D	1			Данное исследование
p.V254M	1			Wang, et al. 1996
IVS5 DS +2T>G	1			Данное исследование
p.G269R	1	6	S5	Данное исследование
p.L282R	1		S5	Данное исследование
p.G306R	2		Пора	Wang, et al. 1996
p.G314S	3	7	Пора	Russel, et al. 1996
p.G314C	1			Chen, et al. 2003
p.A341V	3		S6	Wang, et al. 1996
c.1030+1G>T	1		S6	Данное исследование
p.A344A (c.G1032A)	1		S6	Tsuji-Wakisaka K, et al. 2011
p.A344A (c.G1032T)	1		S6	Данное исследование
p.G348D	1	8	S6	Данное исследование
p.Q357H	1		C-конец	Данное исследование
p.R366W	1		C-конец	Splawski, et al. 1998
p.R366Q	1		C-конец	Данное исследование
p.R539W	1	13	C-конец	Chouabe, et al. 1997
p.I567L	1	14	C-конец	Данное исследование
p.G568A	1		C-конец	Данное исследование
p.R583H	1	13	C-конец	Kanters, et al. 2004
p.T587M	1	15	C-конец	Itoh, et al. 1998
p.G589D	3		C-конец	Piippo, et al. 2001
p.R591L	1		C-конец	Crotti, et al. 2012

**Результаты ДНК-диагностики.** В обследованной группе больных в гене *KCNQ1* было выявлено 39 мутаций в 53 неродственных семьях (табл. 3). Таким образом, диагноз LQTS, тип 1 (LQT1), был подтвержден в 37% семей, обратившихся за ДНК-диагностикой.



**Рис. 2а.** Фрагмент ЭКГ покоя пациента А., 14 лет (ЧСС 60 уд./мин, QTс = 454 мс — пограничное удлинение интервала QTс). Выявлена мутация р.Р190W в гене *KCNQ1* в гетерозиготном состоянии, диагноз LQT1 подтверждён.



**Рис. 2б.** Фрагмент хроматограммы прямого секвенирования по Сэнгеру экзона 3 гена *KCNQ1* пациента А. Мутация р.Р190W в гетерозиготном состоянии отмечена стрелкой.

Большинство выявленных мутаций (32/39 — 82%) представляли собой миссенс-замены; доля мутаций сплайсинга составила 7/39 — 17,9%. Также были выявлены 2 делеции (2/39 — 5% случаев): делеция с.157\_173del, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, и делеция с сохранением рамки считывания с.495-497delGTG (p.del165Val).

Большая часть мутаций (75%) была выявлена в экзонах 2, 5, 6, 7, 8 гена *KCNQ1* (NM\_000218). Тем не менее, несмотря на высокую частоту обнаружения мутаций в этих экзонах, мы не считаем целесообразным начинать проведение ДНК-диагностики с этих участков гена, поскольку около 25% мутаций практически равномерно распределены по другим экзонам гена, и отсутствие мутаций в “горячих” экзонах не избавляет от генетического поиска в оставшихся участках гена. Фрагмент ЭКГ пациента с подтверждённым LQT1 представлен на рисунке 2а, фрагмент прямого секвенирования экзона 3 гена *KCNQ1* с выявленной мутацией — на рисунке 2б.

Частота мутаций, для которых было доказано возникновение *de novo*, составила около 20%. Такая высокая частота мутаций *de novo* представляется обоснованной. LQTS— жизнеугрожающее заболевание, которое в отсутствие должного лечения может суще-

**Таблица 4**

**Сравнительное описание клинических данных носителей мутаций\*с.477+1G>A, р.G314S ир.А341V.**

	Мутации в гене <i>KCNQ1</i>		
	с.477+1G>A	р.G314S	р.А341V
Число пробандов	6	4	3
Общее число пациентов	9	7	8
QTс, мс (стандартное отведение II)	454,1±33,7	457,4±31,5	587±11,8
Пациенты с QTс ≤440 мс	3 (33%)	3 (43%)	0
Синкопе до лечения	0	5 (71%)	6 (75%)
Синкопе на терапии β-блокаторами	0	0	5 (57%)
ВСС в семье	0	0	3 (29%)
Пациенты с ИКД	0	0	4 (57%)

**Примечание:** \*В таблицу не были включены данные гомозиготных носителей мутации с.477+1G>A с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена, врожденной нейросенсорной глухотой и ранними синкопе (с 4 лет), резистентными к терапии.

ственно снизить продолжительность жизни. В то же время, частота заболевания, по данным исследований в различных этнических группах (не менее, чем 1:2500), остается стабильной [6]. Мы полагаем, что высокая частота может поддерживаться значительной и стабильной частотой возникновения мутаций *de novo*. Однако эта цифра может оказаться завышенной, так как выборка больных была относительно небольшой. Кроме того, высокая частота асимптомного течения заболевания приводит к тому, что носители “мягких” мутаций, имеющих семейный характер, могут не попадать в поле зрения врачей, и не обращаться за ДНК-диагностикой.

Четыре мутации р.477+1 G>A, р.G314S, р.А341V и р.G589D — встретились более чем в трех неродственных семьях. Наиболее частая мутация с.477+1G>A была обнаружена у 6 пациентов в гетерозиготном состоянии и у двух пациентов — в гомозиготном. Оба неродственных случая синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена у детей были связаны с гомозиготным носительством этой мутации, при этом родители, бывшие гетерозиготными носителями этой замены, имели лишь пограничные значения удлинения интервала QT. Мутации р.G314S и р.А341V в гетерозиготном состоянии были обнаружены в четырех и трех семьях, соответственно. Можно предположить, что эти мутации являются относительно частыми в российской популяции. Эти мутации также встречаются у пациентов в европейской и северо-американской группа больных, однако их невысокая частота не позволяет считать их частыми [7].

В двух семьях была выявлена мутация р.G589D. Для этой замены показан эффект основателя в Финляндии, она является наиболее частой среди финских пациентов (30% случаев LQTS) и, характеризуется низкой пенетрантностью — около 50% [8]. Это соответствует нашим наблюдениям — у носителей этой

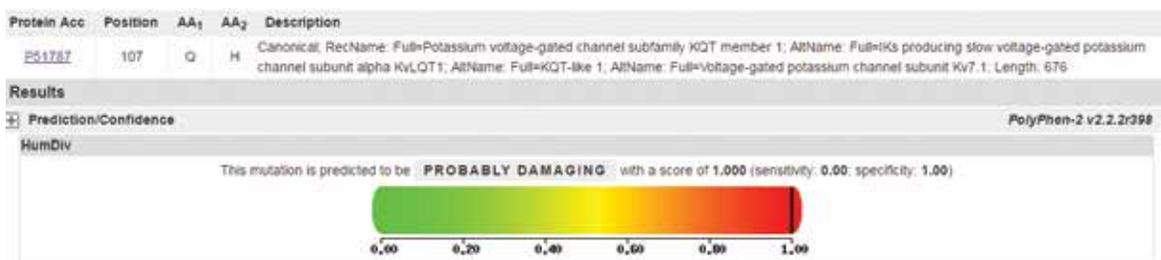


Рис. 3. Результат биоинформатического анализа генетического варианта p.Q107H на примере ресурса PolyPhen2.

мутации мы наблюдали относительно мягкие клинические проявления. Мы сравнили клинические проявления заболевания у носителей трех других мутаций (табл. 4).

Как видно из приведенных данных, у пациентов-носителей мутации p.A341V наблюдалось более выраженное удлинение интервала QT ( $p < 0,05$ ). У пяти пациентов-носителей мутации p.A341V сохранялись синкопальные эпизоды, несмотря на проводимую терапию  $\beta$ -блокаторами, четверым было проведено хирургическое лечение (установка кардиостимулятора или ИКД). Наши наблюдения соотносятся с литературными описаниями этих мутаций [9], что подтверждает тяжелое течение заболевания у носителей мутации p.A341V. Мы считаем носительство мутации p.A341V независимым генетическим фактором риска ВСС, указывающим на серьезный прогноз заболевания.

Необходимо отметить, что на долю четырех относительно частых мутаций — c.477+1G>A, p.G314S/p.G314C, p.A341V, p.G589D — приходится всего 33,9% генотип-положительных случаев (12,5% всей группы больных с LQTS), поэтому ограничивать генетический поиск у пациента с подозрением на LQTS или начинать диагностику с поиска этих мутаций, на наш взгляд, нецелесообразно.

В двух неродственных семьях был выявлен генетический вариант с неустановленным клиническим значением — p.Q107H. Для него был проведен биоинформатический анализ с помощью ресурсов PolyPhen2 и SIFT (рис.3). По данным биоинформатического анализа, эта замена является патогенной с высокой вероятностью.

У шести пациентов из пяти неродственных семей было выявлено по две независимые мутации (включая скрининг других генов, ответственных за заболевание). В четырех семьях обе мутации располагались в двух аллелях гена *KCNQ1* (*транс*-положение). Таким образом, доля пробандов-носителей двух мутаций в генах, ответственных за развитие LQTS, составила 3,5%. Во всех случаях у пациентов-носителей двух мутаций заболевание протекало значительно тяжелее, чем в случае носительства одной мутации. У пациентов наблюдалось более ранняя манифестация

(многочисленные синкопальные эпизоды, провоцируемые различными факторами, удлинение интервала QTc >500 мс. Три пациента (двое из которых состояли в родстве) умерли внезапно в возрасте 3 дней, 10 лет (синдром Джервелла-Ланге-Нильсена) и 20 лет, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию.

Носительство более одной мутации в генах, ответственных за развитие LQTS, было неоднократно описано в литературе [4, 10]. Частота обнаружения компунд-гетерозигот, согласно литературным данным, составляет от 4,6 до 7,9%; также описано более тяжелое течение заболевания у носителей двух мутаций [11]. Мы полагаем, что обнаружение более чем одной мутации в генах, ответственных за LQTS, особенно в *транс*-положении, когда нет ни одной нормальной копии гена, прогностически неблагоприятно. Наличие двух мутаций можно рассматривать как независимый генетический фактор риска фатальных аритмий; для таких пациентов может быть обоснованно раннее применение хирургических методов лечения.

Необходимо отметить, что у троих из четверых пациентов с двумя мутациями в гене *KCNQ1* нарушения слуха отсутствовали, что можно объяснить специфическими функциональными эффектами отдельных мутаций. Один из пробандов с нормальным слухом унаследовал одну мутацию от одного из родителей, вторая мутация возникла *de novo* в *сис*-положении. Таким образом, одна из копий гена *KCNQ1* осталась неповрежденной. У двух пробандов с направляющим диагнозом “синдром Джервелла-Ланге-Нильсена” была выявлена только одна мутация в гене *KCNQ1*, а в гене *KCNQ1* мутаций обнаружено не было. Это может объясняться расположением второй мутации в регуляторных областях генов, ограничением молекулярно-генетических методов, а также сочетанием двух заболеваний у пациента — LQTS и этиологически независимой нейросенсорной глухоты.

Среди родственников пробандов, у которых было подтверждено носительство мутаций, частота бессимптомного носительства мутаций (бессинкопальное течение, пограничное удлинение интервала QT), составило 19%.

### Заключение

Наличие двух мутаций в генах, ответственных за LQTS, а также выявление мутаций, приводящих к стабильно тяжелым проявлениям заболевания, может рассматриваться как независимый генетический предиктор риска ВСС. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование семей пациентов с LQTS, особенно в случае тяжелого течения заболевания, должны проводиться в максимально возможном объеме с поиском мутаций во всех генах, ответственных за возникновение заболевания. По нашим данным, анализ отдельных участков гена *KCNQ1*, в которых наблюдается отно-

сительное скопление мутаций, нецелесообразен. Несмотря на высокую стоимость и длительность выполняемой диагностики, такой подход поможет избежать ошибок в интерпретации результатов, особенно в случае определения прогноза заболевания и проведения пренатальной диагностики. Проведение ДНК-диагностики позволяет выявлять пациентов с высоким риском аритмических событий среди асимптомных родственников. Кроме того, полученные результаты помогут изучить взаимодействия между различными аллельными вариантами заболевания и их вклад в молекулярные механизмы аритмогенеза.

### Литература

1. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome, CSANZ Genetics Council Writing Group, Heart, Lung and Circulation (2016), 769–76.
2. Splawski I, Shen J, Timothy K, et al. Spectrum of Mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation. 2000, 1178-85.
3. Molecular basis of cardiovascular disease. A Companion to Braunwald's HEART DISEASE. 2nd Ed., edited by K. R. Chien. SAUNDERS, USA, 2004, 704.
4. Schwartz P, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome, Circulation, 2011, 2181-4
5. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
6. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How Really Rare Are Rare Diseases?: The Intriguing Case of Independent Compound Mutations in the Long QT Syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2003, 1120-1.
7. GENE connection to the heart: <http://triad.fsm.it/cardmoc/> (дата обращения 15.10.2016)
8. Piippo K, Swan H, Pasternack M. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. J. Am. Coll. Cardiol. 2001, 562-8.
9. Jongbloed RJE, Wilde AAM, Geelen JLMC, et al. Novel KCNQ1 and HERG Missense Mutations in Dutch Long-QT Families. Human Mutation 1999. 13:301-10.
10. Westenkow P, Splawski I, Timothy K, et al: Compound mutations a common cause of severe Long-QT syndrome. Circulation, 109, 2004, 1834-41.
11. Zaklyzminskaya EV, Hugues A. "Prevalence of Significant Genetic Variants in Congenital Long QT Syndrome Is Largely Underestimated." Frontiers in Pharmacology 3, 2012, 3:72.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДНК-ДИАГНОСТИКИ ПРИ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Шестак А. Г.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>2</sup>, Лутохина Ю. А.<sup>2</sup>, Фролова Ю. В.<sup>1</sup>, Дземешкевич С. Л.<sup>1</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1,3</sup>

**Цель.** Анализ результатов практического применения ДНК-диагностики двух наиболее частых форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ) в работе кардиологического и кардиохирургического стационаров.

**Материал и методы.** Клиническое, лабораторное обследование выборки из 38 больных с направляющим диагнозом АКПЖ с последующим медико-генетическим консультированием и ДНК-диагностикой двух наиболее частых форм АКПЖ.

**Результаты.** Мутации в двух генах, ответственных за самые частые формы АКПЖ, были выявлены у 22,9% больных. Проведен анализ выявляемости мутаций в группах с достоверным, вероятным и возможным диагнозами АКПЖ и суммарного вклада генетических данных в диагностику заболевания.

**Заключение.** Полученные на российской выборке больных результаты согласуются с данными о представленности двух частых генетических форм АКПЖ в других этнических группах.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 21–27**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-21-27>

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, медико-генетическое консультирование, каскадный семейный скрининг.

<sup>1</sup>ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виногра-

дова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шестак А. Г.\* — н.с. лаборатории медицинской генетики, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Лутохина Ю. А. — аспирант по специальности “Кардиология” кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Фролова Ю. В. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, зав. отделением хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[anna.shestak87@gmail.com](mailto:anna.shestak87@gmail.com)

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

## A CASE OF DNA-DIAGNOSTICS APPLICATION FOR ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICLE CARDIOMYOPATHY

Shestak A. G.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>2</sup>, Lutokhina Yu. A.<sup>2</sup>, Frolova Yu. V.<sup>1</sup>, Dzemeshevich S. L.<sup>1</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>1,3</sup>

**Aim.** Analysis of the results of DNA-diagnostics in practice, for the two most common types of arrhythmogenic cardiomyopathies of the right ventricle (ACRV) in cardiovascular and surgery setting.

**Material and methods.** Clinical and laboratory study performed, of the selection of 38 patients with a diagnosis at presentation — ACRV, with consequent genetic counseling and DNA-diagnostics for 2 most common types of ACRV.

**Results.** Mutations in two genes responsible for the most common ACRV types, were found in 22,9% of patients. Analysis of occurrence rate was done for mutations in groups with definite, probable and possible diagnoses of ACRV, and of total impact of genetic data on diagnostics of the disease.

**Conclusion.** Data obtained on the Russian selection of patients shows similarity with the data on prevalence of two most common genetic forms of ACRV in other ethnicities.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 21–27**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-21-27>

**Key words:** right ventricle arrhythmogenic cardiomyopathy, medical genetic counseling, cascade family screening.

<sup>1</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow;

<sup>2</sup>V. N. Vinogradov Faculty Clinics of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ, МIM\*#107970) — генетически детерминированное заболевание миокарда с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), характеризующееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов преимущественно правого желудочка (ПЖ), частыми желудочковыми нарушениями ритма, ведущее к развитию сердечной недостаточности. В ряде случаев жизнеугрожающие желудочковые аритмии могут возникнуть до развития

явного структурного и функционального ремоделирования миокарда (так называемая “скрытая” фаза АКПЖ), что значительно затрудняет раннюю диагностику заболевания. Нередко первым и единственным симптомом болезни является ВСС. Патоморфологическая диагностика лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет показала, что на долю недиагностированной АКПЖ приходится значительная часть случаев ВСС: 12,5–25% в Италии, 17% в США, 14,1% в России [1, 2].

Таблица 1

## Гены, ответственные за развитие АКПЖ и доступность ДНК-диагностики для пациентов

Ген	Локус	Белок	Частота мутаций	Выполняется в ФГБНУ РНЦХ
<i>TGFB3</i>	14q23-q24	Трансформирующий фактор роста бета-3	Редкая	Доступна
<i>CTNNA3</i>	10q21.3	$\alpha$ T-катенин	Редкая	Доступна
?	14q12-q22	-	Неизвестна	Невозможна
?	2q32.1-32.3	-	Неизвестна	Невозможна
<i>TMEM43</i>	3p21.3	Трансмембранный белок 43	Частая в Канаде	Доступна
<i>PLN</i>	6q22.1	Фосфоламбан	Редкая	Доступна
<i>DES</i>	2q35	Десмин	Редкая	Доступна
<i>DSP</i>	6p24	Десмоплакин	6-16%	Доступна
<i>PKP2</i>	12p11	Плакофилин	25-40%	Доступна
<i>DSG2</i>	18q12.1	Десмоглеин	12-40%	Доступна
<i>DSC2</i>	18q21	Десмоколлин	2-7%	Доступна
<i>JUP</i>	17q21	Плакоглобин	Редкая	Доступна
<i>LMNA</i>	1q22	Ламин А и С	Редкая	Доступна
<i>TTN</i>	2q31.2	Титин	Редкая	Доступна

По разным оценкам, распространенность этого вида кардиомиопатии в мире варьирует от 1:1000 до 1:5000 населения [3]. В России масштабных эпидемиологических исследований проблемы не проводилось, поэтому частота встречаемости АКПЖ достоверно неизвестна. В российских медицинских изданиях опубликованы серии наблюдений за пациентами и описаны отдельные клинические случаи [4-7].

Более 50% случаев АКПЖ носят семейный характер [8]. В большинстве семейных случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, что заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Аутосомно-рецессивные формы встречаются значительно реже [9, 10]. Наличие двух мутаций в заинтересованных генах часто сопровождается бивентрикулярным поражением сердца и, как правило, ассоциировано с более серьезным прогнозом [11]. Соотношение по полу М:Ж составляет 2-3:1, хотя ни одного гена, локализованного на половых хромосомах, до сих пор не известно [1].

АКПЖ — генетически гетерогенное заболевание. В настоящее время идентифицированы 14 локусов, в которых картированы 12 генов, ответственных за АКПЖ (табл. 1), большая часть которых кодирует белки десмосом. В последние годы было показано, что причиной АКПЖ могут служить мутации и в других, не-десмосомных, генах. Однако имеющийся на сегодня список из 12 заинтересованных генов явно не исчерпывает генетического разнообразия заболевания, так как скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации только у 60-65% больных с АКПЖ [12].

В настоящее время для постановки диагноза используют Модифицированные критерии диагностики АКПЖ (Marcus, et al. 2010) [13]. Выявление

мутаций в генах, ответственных за АКПЖ, учитывается в качестве большого диагностического критерия заболевания. Наиболее часто мутации выявляются в гене плакофилина (*PKP2*) — 25-40%, и гене десмоглеина (*DSG2*) — в 12-40% [14].

Нами были выполнены анализ спектра мутаций в генах *PKP2* и *DSG2* и анализ результатов практического применения ДНК-диагностики двух наиболее частых генетических форм АКПЖ в работе кардиологического и кардиохирургического стационаров.

### Материал и методы

Клиническое и лабораторное обследование включало: сбор семейного анамнеза, общий и биохимический анализ крови, определение титров антикардиальных антител, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, Эхо-КГ, рентгенографию органов грудной клетки, биопсию миокарда (по показаниям), МРТ сердца (по показаниям).

Для проведения молекулярно-генетического исследования была сформирована выборка, включающая 38 больных из 35 неродственных семей с диагнозом АКПЖ: достоверным, вероятным либо возможным, поставленным на основании Модифицированных критериев диагностики АКПЖ (2010г) [13].

Все пациенты дали информированное согласие на проведение генетического исследования. Средний возраст пробандов на момент обращения за медико-генетическим консультированием составил 38,2 лет, минимальный возраст 14 лет, максимальный — 71 год. Соотношение пробандов по полу 22Ж:13М. Контрольную группу составили образцы ДНК 100 неродственных здоровых российских добровольцев.

Генетическое обследование включало: выделение ДНК из цельной крови стандартным методом; прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих и при-

лежащих интронных последовательностей генов *PKP2* и *DSG2*, анализ результатов секвенирования, оценку частот встречаемости выявленных генетических вариантов в группе здоровых добровольцев, биоинформатический анализ эффекта выявленных мутаций.

По запросу семьи была проведена ранняя ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в возрасте 10 месяцев сыну пробанда с выявленной мутацией в гене *PKP2* для подтверждения или исключения диагноза АКПЖ.

### Результаты

В нашем исследовании поиск мутаций в генах *PKP2* и *DSG2* был выполнен 35-ти пробандам с направляющим диагнозом АКПЖ.

Клинический диагноз ставился согласно критериям 2010г [13] и до проведения ДНК-диагностики был расценен как достоверный у 18 больных, как вероятный у 7 больных и как возможный — у 10 больных. Помимо разной степени достоверности диагноза, пациенты характеризовались выраженным разнообразием клинической картины заболевания. Так, согласно предложенной нами в 2012г клинической классификации АКПЖ [4], отчетливо выделялись три основных клинических варианта болезни:

1) латентный аритмический вариант — встречался наиболее часто, основным проявлением являлась частая желудочковая экстрасистолия, у части больных в сочетании с пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии, но без документированных пароксизмов устойчивой тахикардии, фибрилляции желудочков, клинической смерти; аритмия исходно расценивалась как “идиопатическая”, дифференциальная диагностика проводилась главным образом с латентным миокардитом, у части больных нами диагностировано его сочетание с АКПЖ; из критериев АКПЖ в этой подгруппе определялись, главным образом, нарушения ре — и деполяризации на ЭКГ в отсутствие диагностически значимой дилатации ПЖ, что могло расцениваться и как ранняя фаза болезни, и как более благоприятный вариант течения (возможно, за счет менее злокачественных мутаций); генетическое исследование у больных с данным вариантом рассматривалась как важный и необходимый этап уточнения диагноза, при этом можно было ожидать значительной доли негативных результатов;

2) развернутый аритмический вариант — его главным проявлением были пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии с потерей сознания и клиническая смерть в отсутствие признаков застойной сердечной недостаточности; дифференциальный диагноз проводился не только с миокардитом, но и с ишемической болезнью сердца, одной пациентке была выполнена эндомиокардиальная биопсия, которая позволила полностью исключить воспаление

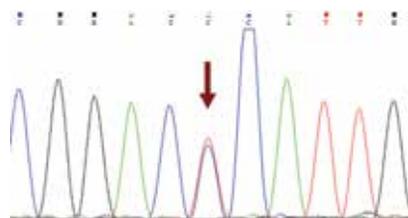


Рис. 1. Фрагмент прямого секвенирования по Сенгеру последовательности экзона 8 гена *PKP2* у пациента ARVD37. Стрелкой обозначена замена p.L582P (с.1745T>C).

и выявила типичное для АКПЖ фиброзно-жировое замещение миокарда; ни в одном случае данных за миокардит получено не было, что позволяет рассматривать данный вариант как наиболее “чистое” и типичное проявление АКПЖ, но встретился он реже других; именно у этих больных можно было в первую очередь ожидать позитивных результатов ДНК-диагностики, хотя диагноз был достоверным еще до ее завершения;

3) вариант с бивентрикулярной сердечной недостаточностью — входным диагнозом у этих больных был, как правило, синдром дилатационной кардиомиопатии, о наличии АКПЖ заставляли думать признаки выраженной дилатации ПЖ с дискинезами и снижением ФВ (МР — и Эхо-критерии) в сочетании с желудочковыми аритмиями различной степени выраженности (от умеренной экстрасистолии до устойчивой тахикардии и ВСС); у большинства пациентов предполагалось сочетание АКПЖ с миокардитом, а в двух случаях также с некомпактным миокардом; у двух пациентов сочетание АКПЖ и активного вирусного миокардита было подтверждено при аутопсии, еще у одной — при биопсии; в этой подгруппе генетическая диагностика могла бы не только подтвердить наличие мутаций, типичных для АКПЖ, но и объяснить ее злокачественное течение с вовлечением левого желудочка и наличие второй кардиомиопатии (некомпактной) у отдельных больных.

Таким образом, необходимость в генетической верификации была особенно высока у пациентов со сложным дифференциальным диагнозом и, с другой стороны, особенности клинической картины позволяли отчасти прогнозировать результаты ДНК-диагностики.

В гене *PKP2* у четырех пробандов были выявлены мутации: p.W538\*, c.1523\_1538del, c.IVS2+1G>T, p.L582P. Частота мутаций в *PKP2* в исследуемой выборке составила 11,4%. Пример выявления мутации в гене *PKP2* у пациента с АКПЖ представлен на рисунке 1.

В гене *DSG2* у четырех пробандов были выявлены миссенс-мутации p.S194L, p.V533I, p.N245H и p.R49H.

**Таблица 2**

**Результаты биоинформатического анализа эффекта выявленных миссенс-мутаций**

Ген	Замена	Оценка PolyPhen2	Оценка SIFT
<i>PKP2</i>	p.L582P	вероятно патогенная	патогенная
<i>DSG2</i>	p.S194L	вероятно патогенная	патогенная
<i>DSG2</i>	p.V533I	мягкая	мягкая
<i>DSG2</i>	p.N245H	возможно патогенная	патогенная
<i>DSG2</i>	p.R49H	вероятно патогенная	патогенная

**Таблица 3**

**Выявляемость мутаций в группах больных с достоверным, вероятным и возможным диагнозами**

Диагноз	Общее число пробандов	Число пробандов с выявленными мутациями (%)
Достоверный	18	7 (38,9%)
Вероятный	7	0 (0%)
Возможный	10	1 (10%)
Всего	35	8 (22,9%)

**Таблица 4**

**Клинико-генетическая характеристика пробандов с выявленными мутациями**

КОД ПАЦИЕНТА	ПОЛ/ВОЗРАСТ	1. Глобальная/региональная дисфункция и структурные изменения	2. Биопсия	3. Нарушения реполяризации	4. Нарушения деполаризации/проводимости	5. Аритмии	Достоверность диагноза до ДНК-диагностики, клинический вариант	МУТАЦИЯ (ГЕН)	Диагноз после ДНК-диагностики
ARVD4	М/71	1 БОЛЬШОЙ		1 БОЛЬШОЙ	1 БОЛЬШОЙ	1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ, Развёрнутый	p.W538X ( <i>PKP2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD25	М/34	2 БОЛЬШИХ		1 БОЛЬШОЙ	1 БОЛЬШОЙ + 1 МАЛЫЙ	1 БОЛЬШОЙ + 1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ Развёрнутый	c.1523_1538del ( <i>PKP2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD25-1 (сын)	М/10 мес.						ВОЗМОЖНЫЙ	Мутации, выявленной у отца, нет	ИСКЛЮЧЕН
ARVD36	Ж/25	1 БОЛЬШОЙ		1 МАЛЫЙ		1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ, Развёрнутый	c.IVS2+1G>T ( <i>PKP2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD37	М/45	2 БОЛЬШИХ			1 МАЛЫЙ	1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ, Развёрнутый	p.L582P ( <i>PKP2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
NRF13	М/26			1 БОЛЬШОЙ	1 БОЛЬШОЙ	1 БОЛЬШОЙ + 1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ, С бивентрикулярной ХСН	p.S194L ( <i>DSG2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD13	Ж/36		1 МАЛЫЙ	1 БОЛЬШОЙ	1 БОЛЬШОЙ	1 МАЛЫЙ	ДОСТОВЕРНЫЙ, Развёрнутый	p.V533I ( <i>DSG2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD26	М/22	1 МАЛЫЙ				2 МАЛЫХ	ВОЗМОЖНЫЙ, Развёрнутый	p.N245H ( <i>DSG2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ
ARVD23	М/19	1 БОЛЬШОЙ		1 БОЛЬШОЙ	2 БОЛЬШИХ		ДОСТОВЕРНЫЙ, Латентный аритмический	p.R49H ( <i>DSG2</i> )	ДОСТОВЕРНЫЙ

Частота мутаций в *DSG2* в исследуемой выборке составила 11,4%.

Был проведен биоинформатический анализ всех выявленных несинонимичных замен с помощью программ PolyPhen2 и SIFT [15, 16]. Результаты анализа миссенс-мутаций представлены в таблице 2.

Выявленные мутации не были обнаружены в контрольной группе.

Большинство носителей мутаций в генах *PKP2* и *DSG2* в нашей выборке составили больные с достоверным клиническим диагнозом (38,9%). Выявляемость мутаций в группах больных с достоверным, вероятным и возможным диагнозами представлена в таблице 3.

Клиническая характеристика пациентов с выявленными мутациями и вклад генетических данных в диагностику заболевания представлены в таблице 4.

Мутации были выявлены в первую очередь у пациентов с развернутым аритмическим вариантом АКПЖ, преимущественно в гене *PKP2*. Диагноз АКПЖ генетически верифицирован также у пациента с картиной тяжелой дилатационной кардиомиопатии, преобладанием правожелудочковой недостаточности и наличием больших ЭКГ-критериев заболевания. В итоге, при всех клинических вариантах получены положительные результаты ДНК-диагностики.

**Обсуждение**

В настоящее время результаты генетических исследований всё шире используются в кардиологической практике для уточнения диагноза АКПЖ. Развитие методов молекулярной генетики, накопление данных о генетической природе заболевания позволили повысить чувствительность диагностики

АКПЖ. На сегодняшний день наличие мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания, рассматривается как “большой” критерий в Модифицированных критериях диагностики АКПЖ [13].

Мутации в двух генах, ответственных за самые частые формы АКПЖ, были выявлены у 8-ми пробандов из 35-ти, что составило 22,9% обследованной группы больных. Полученные на российской выборке больных результаты согласуются с данными о представленности этих генетических форм в Европе [14]. Мы считаем необходимым расширить спектр рутинно анализируемых генов для повышения эффективности ДНК-диагностики.

Вместе с тем, несмотря на успешный скрининг генов-кандидатов АКПЖ, имеющийся на сегодня список из 12 заинтересованных генов явно не исчерпывает генетического разнообразия заболевания. На сегодняшний день, скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации только у 60-65% больных с АКПЖ [12].

Некоторые исследования демонстрируют, что лишь 30% пациентов с верифицированными мутациями в генах десмосом удовлетворяют Модифицированным критериям диагностики АКПЖ [17]. Это связано с тем, что экспрессивность и пенетрантность заболевания очень вариабельны даже у членов одной семьи — носителей мутации. Кроме того, по всей видимости, значительную роль в формировании фенотипа играют различные факторы, такие как пол (мужской пол является дополнительным фактором риска ВСС [18, 19]), возраст, уровень физических нагрузок, сопутствующие инфекционные заболевания, гормональный фон, эмоциональный стресс [20].

Роль ДНК-диагностики АКПЖ особенно важна в сомнительных диагностических случаях. При выявлении мутации (добавлении большого диагностического критерия) пациенты переходят из категории “возможный” или “вероятный” диагноз в категорию “достоверный”, что влияет на дальнейшую тактику ведения больного, в особенности, на мероприятия, направленные на профилактику ВСС.

Мы оценили количество диагностических критериев до и после проведения ДНК-диагностики у пациентов в нашей выборке. Выявленные мутации и имевшиеся комбинации диагностических критериев представлены в таблице 4. Как видно из данных таблицы, выявление мутации, характерной для АКПЖ, у пробанда ARVD26 позволило увеличить достоверность диагноза. Даже в случае достоверного клинического диагноза проведение ДНК-диагностики является необходимым для окончательного подтверждения диагноза наследственного заболевания, “золотым стандартом” обследования и позволяет перейти к обследованию членов семьи.

В последние годы накоплены описания больных с несколькими мутациями в генах десмосом: наличие

двух мутаций в одном гене (компаунд-гетерозиготы), мутации в более чем одном гене (дигенное и полигенное наследование). В 2009г Vhuyuan, et al. описали дигенные формы АКПЖ, вызванные мутациями в генах *DSC2* и *DSG2* [21]. Дальнейшие исследования подтвердили, что множественные мутации в генах десмосом ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и являются дополнительным фактором риска ВСС, выявление которого, в сочетании с другими факторами, расширяет показания к имплантации ИКД [19]. Описано, что у имеющих мутации в гене десмоплакина достоверно чаще развивается систолическая дисфункция ЛЖ (40%) и ХСН (13%), нежели у лиц с мутацией в гене плакофилина [22]. Кроме того, есть данные, что трансплантация сердца требуется достоверно чаще тем пациентам, у которых выявлено 2 и более мутации [22, 23].

Таким образом, выявление двух мутаций в заинтересованных генах может рассматриваться как независимый генетический фактор риска ВСС. Результаты ДНК-диагностики в ряде случаев необходимы для прогнозирования течения заболевания и, соответственно, выбора тактики лечения.

Большинство выявляемых в генах десмосом патогенных мутаций — это инсерции, делеции, нонсенс-мутации, приводящие к синтезу укороченного белка или недостаточному синтезу белка дикого типа (гаплонедостаточность). Такие мутации значимо нарушают функцию белка, и их патогенетическое значение, как правило, не вызывает сомнений. Миссенс-мутации, т.е. приводящие к замене одной аминокислоты на другую в полипептидной цепи, составляют до 20% всех выявляемых мутаций в гене *PKP2*, и до 60% — в гене *DSG2* [24]. Корректная оценка роли таких мутаций в развитии заболевания, как правило, очень сложна, особенно если генетическое изменение было обнаружено впервые. Гены, ответственные за АКПЖ, высокополиморфны и содержат большое количество несинонимичных замен, часто встречающихся и у здоровых лиц [25], поэтому интерпретация каждой находки проводится с привлечением популяционных, биоинформатических и, по возможности, экспериментальных данных. Результаты биоинформатического анализа эффекта выявленных миссенс-мутаций у пациентов представлены в таблице 2.

Проблема интерпретации является первоочередной задачей: наличие вариантов с неясным клиническим значением (variant of unknown significance — VUCS) без больших оснований не является подтверждением диагноза и не позволяет выполнять пренатальную диагностику. На сегодняшний день, по данным HRS/ENRA Consensus Statement [12], скрининг шести основных генов-кандидатов позволяет выявить мутации примерно у 60% больных с АКПЖ, еще у 16% выявляются варианты с неясным клиническим значением (VUCS), т.е. на 4 мутации приходится

1 VUCS [12]. Такой высокий процент VUCS на момент публикации руководства (2011г) объясняется тем, что скрининг генов-кандидатов АКПЖ был начат не так давно, а функциональный анализ замен требует времени и средств, но ежегодное число публикаций на эту тему растёт. В дальнейшем, с расширением экспериментальных и биоинформатических возможностей анализа замен, число вариантов, не подлежащих корректной клинической интерпретации, будет снижаться, и информативность результатов ДНК-диагностики будет расти. В настоящей работе, спустя 6 лет после первой публикации руководства, на восемь выявленных мутаций, данные по которым мы представляем, был выявлен один VUCS (то есть соотношение сигнал:шум составило 8:1).

Важное значение опубликованного HRS/EHRA Consensus Statement [12] состоит также в том, что нём подробно обсуждаются показания к ДНК-диагностике, отдельно для пробандов и для членов их семей.

Во всех семьях, где была выявлена генетическая причина заболевания, появилась возможность провести ДНК-диагностику АКПЖ у родственников (включая раннюю и пресимптоматическую). Пресимптоматическая ДНК-диагностика среди членов семьи пробанда выполняется каскадным способом (каскадный семейный скрининг): в первую очередь тестируются родственники первой степени родства (родители и дети), затем — ближайшие родственники облигатных носителей, братья и сестры. Дальнейшему тестированию подлежат только родственники носителей мутации. Учитывая возможность длительного бессимптомного течения заболевания и высокий риск внезапной смерти, выявление носителей мутации позволяет проводить эффективную первичную профилактику ВСС. Родственникам пациентов с АКПЖ и клинически здоровым носителям мутаций необходимо выполнять кардиологическое обследование, включающее в себя ЭКГ в покое в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ и нагрузочную пробу, каждые 2-3 года, в особенности в подростковом и молодом возрасте [26, 27]. Кроме того, целесообразно рекомендовать ограничение участия в соревновательных видах спорта здоровым носителям мутаций (класс IIa). Согласно рекомендациям по ведению пациентов с АКПЖ от 2015г, профилактическая имплантация ИКД не рекомендована асимптомным пациентам с АКПЖ без факторов риска и клинически здоровым носителям мутации (класс III) [28].

Таким образом, для родственников очень важны не только положительные, но и отрицательные результаты ДНК-диагностики, которые позволяют избежать затратного многолетнего мониторинга без клинической необходимости.

Одним из таких примеров является выполненная ранняя ДНК-диагностика АКПЖ по запросу семьи для ребенка 10 месяцев, сына пациента с выявленной

делецией с.1523\_1538del в гене *PKP2* [29]. Нам удалось исключить носительство делеции у ребенка. Важно отметить, что снятие диагноза наследственного заболевания с серьёзным прогнозом имело важное психологическое значение для членов семьи и избавило их от тревоги, связанной с неопределённостью в отношении здоровья ребёнка.

В последнее десятилетие достижения в генетике позволили быстро и эффективно секвенировать геном человека и получать данные, затрачивая меньше времени и средств. Технология Секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяет одномоментно анализировать большое количество генов, идентифицировать мутации в новых генах-кандидатах, что находит всё большее применение в клинической практике. Так, например, с помощью технологии NGS в семье с АКПЖ идентифицировали первую мутацию в гене десмина (*DES*), который не входил ранее в список генов, ассоциированных с заболеванием [30]. Полагаем, что в дальнейшем список генов, ответственных за развитие АКПЖ, будет расширяться.

### Заключение

Нами был проведен анализ результатов практического применения ДНК-диагностики двух наиболее частых форм АКПЖ.

Мутации в двух генах, ответственных за самые частые формы АКПЖ, были выявлены у 22,9% больных. Полученные на российской выборке больных результаты согласуются с данными о представленности двух частых генетических форм АКПЖ в других этнических группах. Результаты ДНК-диагностики имели весомое значение для верификации диагноза у пробандов и членов их семей, в том числе на доклинических стадиях развития заболевания. Положительные результаты (выявление мутаций) были использованы для стратификации риска ВСС и влияли на последующее принятие решения о необходимости имплантации ИКД. В настоящее время недостаточно данных для точной оценки прогностического значения каждой конкретной мутации. Однако мы считаем, что верификация у пациента генетически детерминированной кардиомиопатии как неуклонно прогрессирующего заболевания, повышает настороженность и врачей, и пациентов, позволяя сосредоточить внимание на профилактике экзогенных факторов и своевременном лечении сопутствующих заболеваний, которые в комбинации могут существенно ухудшить прогноз. Такими факторами бесспорно являются профилактика и своевременное лечение миокардита, а также контроль физических и спортивных нагрузок у пациентов с субъективно хорошим самочувствием.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-15-10421.

## Литература

- Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100(5): 383-94.
- Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AV, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. *J Arrhythmology.* 2012; 69: 38-48. Russian. (Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей. *Вестник аритмологии.* 2012; 69: 38-48.
- Quartaa G, Elliott PM. Diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65(7): 599-605.
- Blagova OV, Nedostup AV, Morozova NS, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: polymorphism of clinical manifestations. *Kardiologija.* 2012; 52(4): 85-94. Russian. (Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология.* 2012; 4: 85-94).
- Fomina IG, Sinitsyn VE, Sinitsyna MG, et al. *J Arrhythmology.* 2003; 31: 80-6. Russian. (Фомина И.Г., Синицын В.Е., Синицына М.Г. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. *Вестник аритмологии.* 2003; 31: 80-6).
- Mitrofanova LV, Beschuk OV, Tatarsky RB, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and viral infection: possible combinations and role in pathogenesis of ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythmology.* 2010; 58: 15-20. Russian. (Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Татарский Р.Б. и др. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в патогенезе желудочковых тахикардий. *Вестник аритмологии.* 2010; 58: 15-20.
- Shapieva AN, Zaklyazminskaya EV, Frolova YuV, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle comorbid with hemodynamically significant secondary interatrial septal defect. *Russ J Cardiol* 2014; 5 (109): 61-5. Russian. (Шапиева А.Н., Заклязьминская Е.В., Фролова Ю.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка в сочетании с гемодинамически значимым вторичным дефектом межпредсердной перегородки. *Российский кардиологический журнал* 2014; 5 (109): 61-5).
- Ellinor PT, MacRae CA, Thierfelder L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2010; 6(2): 161-77.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-24.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000; 1; 9(18): 2761-6.
- Lazzarini E, Jongbloed JD, Pilichou K, et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update. *Hum Mutat.* 2015; 36(4): 403-10.
- HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace.* 2011; 13(8): 1077-109.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010; 31(7): 806-14.
- Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2317-27.
- Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. *Nat Methods* 2010; 7(4): 248-9.
- Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009; 4(7): 1073-81.
- Towbin JA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of overlapping disorders. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13(4): 325-6.
- Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 569-78.
- Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 533-42.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, et al. Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3(4): 323-30.
- Bhuiyan ZA, Jongbloed JD, vanderSmagt J, et al. Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 418-27.
- Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015; 7; 36(14): 847-55.
- Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-three decades of progress. *Circ J.* 2015; 79(5): 901-13.
- Campuzano O, Alcalde M, Allegue C, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2013; 50(5): 280-9.
- Koopmann TT, Walker S, Kaur G, et al. The spectrum and prevalence of genetic background noise in patients with arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. (Abstract f130122537). Presented at the 63rd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, October 23, 2013 in Boston, MA).
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(5): 1200-6.
- te Riele AS, James CA, Rastegar N, et al. Yield of Serial Evaluation in At-Risk Family Members of Patients With ARVD/C. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 293-301.
- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015; 36(46): 3227-37.
- Zaklyazminskaya EV, Shestak AG, Noskova MV, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: DNA diagnostics development and clinical case. *Clin Experiment Surg Petrovsky J.* 2013; 1: 91-6. Russian. (Заклязьминская Е.В., Шестак А.Г., Носкова М.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: разработка ДНК-диагностики и клиническое применение. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2013; 1: 91-6).
- Hedberg C, Melberg A, Kuhl A, et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a des mutation. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 984-5.

## ОПЕЧАТКА

В статье Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Майтесян Д.А., Шарипов Р.А., Жапуева М.Х., Левчук Н.Н., Каширин В.В., Червякова Г.А., Курумлиду Е.Г., Абдурагимов С.А. **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АОРТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕНИИ ОСТРОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ.** *Российский кардиологический журнал.* 2016;(9):14-18. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-14-18

Должность и научное звание автора читать: Теплова Н.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета.

## ПЕРВОЕ РОССИЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА *rs2200733* ХРОМОСОМЫ *4q25* С РАЗВИТИЕМ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Шульман В. А.<sup>1</sup>, Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Аксютин Н. В.<sup>1</sup>, Поплавская Е. Е.<sup>1</sup>, Назаров Б. В.<sup>1</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной тахикардией, этиология которой полностью не ясна до настоящего времени. В последнее время более пристальное внимание уделяется генетической детерминированности ФП.

**Цель.** Определить роль полиморфизма *rs2200733* на хромосоме *4q25* в развитии ФП в Российской популяции.

**Материал и методы.** Обследовано 76 пациентов с ФП и группа контроля в количестве 73 человека без сердечно-сосудистой патологии. Всем обследуемым проводились клинико-инструментальные и лабораторные исследования, а также молекулярно-генетическое исследование.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое преобладание генотипа ТТ (21,21% относительно 4,11%,  $p=0,015$ ) и аллеля Т (34,85% относительно 19,86%,  $p=0,03$ ) в группе больных с изолированной ФП при сравнении с группой контроля. Таким образом, генотип ТТ и аллель Т полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* могут служить предикторами возникновения изолированной ФП.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 28–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хромосома *4q25*, *rs2200733*.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия.

Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедры внутренних болезней №1, Аксютин Н. В.\* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Поплавская Е. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Назаров Б. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[aks-n-v@yandex.ru](mailto:aks-n-v@yandex.ru)

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, С — цитозин, Т — тимин.

Рукопись получена 28.06.2016

Рецензия получена 31.08.2016

Принята к публикации 07.09.2016

## FIRST RUSSIA-BASED STUDY OF POLYMORPHISM *rs2200733* CHROMOSOME *4q25* ASSOCIATION WITH DEVELOPMENT OF THE LONE ATRIAL FIBRILLATION

Shulman V. A.<sup>1</sup>, Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Aksyutina N. V.<sup>1</sup>, Poplavskaya E. E.<sup>1</sup>, Nazarov B. V.<sup>1</sup>, Maksimov V. N.<sup>2</sup>

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent tachyarrhythmias, with at date not fully understood etiology. Recently, the attention is paid to genetic determinants of AF.

**Aim.** To assess the role of *rs2200733* polymorphism on the chromosome *4q25* in development of AF in Russian population.

**Material and methods.** Totally, 76 patients studied with AF, and control group, number 73 persons without cardiovascular pathology. All participants underwent laboratory and genetic investigations.

**Results.** A statistically significant prevalence of genotype TT is found (21,21% vs 4,11%,  $p=0,015$ ) and allele T (34,85% vs 19,86%,  $p=0,03$ ) in the group of patients with the lone AF comparing to the controls. Therefore, TT genotype and T allele of

*rs2200733* chromosome *4q25* could be predictors of unknown origin AF development.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 28–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31>

**Ключевые слова:** atrial fibrillation, chromosome *4q25*, *rs2200733*.

<sup>1</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

<sup>2</sup>Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention, Novosibirsk, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из наиболее распространенных аритмий, ее частота в общей популяции составляет 1–2% [1], кроме того у части пациентов аритмия имеет скрытое течение. Согласно результатам Фремингемского исследования, ФП увеличивает смертность у кардиологических больных вдвое, а риск инсульта увеличивает в 5 раз [1, 2].

В большинстве случаев ФП возникает на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов. Однако в 1/3 случаев ФП развивается у практически здоровых лиц, это так называемая изолированная ФП (lone atrial fibrillation).

В настоящее время имеется много работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности ФП [1, 3–7]. В последние годы особое внимание исследователей обращено на ассоциацию ФП с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) *rs2200733* в хромосоме *4q25*. Исследование полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* проведено на больших группах пациентов Европейской [8–17] и Азиатской [18, 19] популяций. Однако данные о российских исследованиях выше описанного ОНП у больных с ФП в настоящее время отсутствуют. В связи с этим нами проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определить роль полиморфизма

*rs2200733* на хромосоме *4q25* в развитии ФП в Российской популяции.

### Материал и методы

Нами было исследовано 76 пациентов с ФП (41 мужчина и 35 женщин) и контрольная группа без сердечно-сосудистой патологии в количестве 73 человека (38 мужчин и 35 женщин). У 82,9% пациентов диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 17,1% пациентов — постоянная форма ФП. В основной группе у 33 (43,4%) пациентов была диагностирована изолированная ФП, у 43 (56,6%) пациентов основным заболеванием явилась гипертоническая болезнь (37,2%), ИБС: стенокардия II-III ф. кл. (44,2%) или оба заболевания (18,6%). Медиана возраста пациентов составила 52,0 года, [44,0; 63,0], и статистически значимо не отличалась от медианы возраста контрольной группы (52,0 года, [45,5; 63,5]).

Были проведены следующие клинико-инструментальные и лабораторные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, чреспищеводная стимуляция левого предсердия при пароксизмальной форме ФП, анализ крови на гормоны щитовидной железы. Всем обследованным проведено молекулярно-генетическое исследование.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ “Excel”, и “IBM SPSS 20”. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ . Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе оценивали по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора. Для определения характера распределения количественных переменных, использовали критерий Шапиро-Уилкса. Для определения значимости различий, в зависимости от характера распределения и количества сравниваемых групп применяли критерий Крускала-Уоллиса и критерий Манна-Уитни или дисперсионный анализ и критерий Стьюдента. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов.

### Результаты

Гомозиготный генотип по редкому аллелю Т ОНП *rs2200733* хромосомы *4q25* статистически значимо преобладал в общей группе больных ФП при сравнении с контрольной группой (15,79% относительно 4,11%,  $p=0,036$ ), (рис. 1).

Согласно отношению шансов, наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития ФП (независимо от этиологии ее возникновения) в 1,4 раз (ОШ 1,4, ДИ 95% 1,1-12,4), (рис. 2).

Редкий аллель Т полиморфизма *rs2200733* статистически значимо преобладал в общей группе боль-

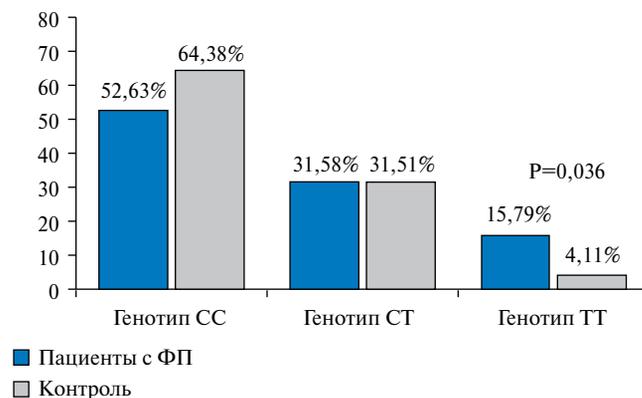


Рис. 1. Распространенность генотипов полиморфизма локуса *rs2200733* хромосомы *4q25* в общей группе больных ФП и лиц контрольной группы.



Рис. 2. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма *rs2200733* (СС+СТ относительно ТТ) в общей группе больных ФП.

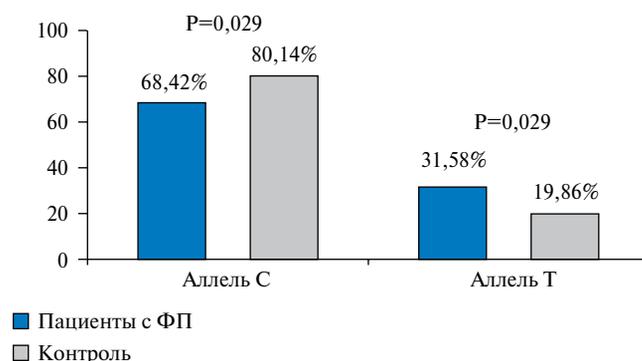


Рис. 3. Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* в общей группе больных с ФП и у лиц контрольной группы.

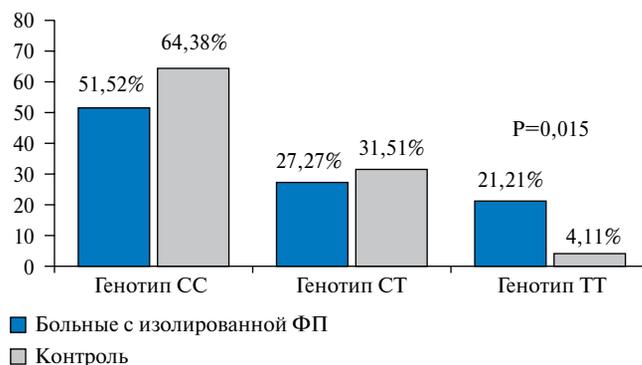
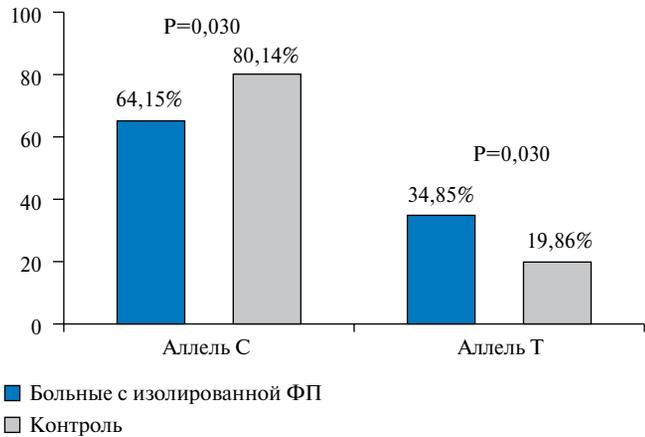


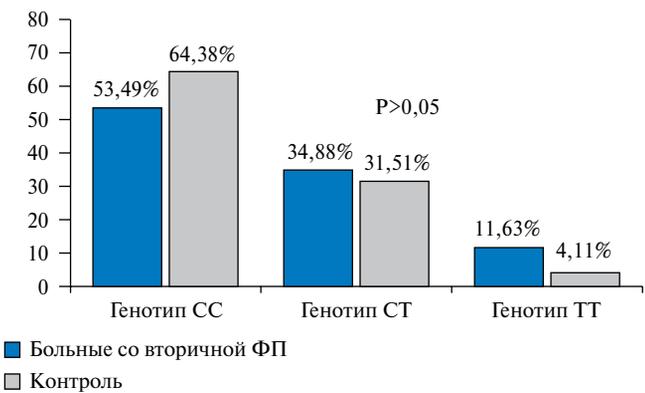
Рис. 4. Распространенность генотипов полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* в подгруппе больных с изолированной ФП и у лиц контрольной группы.



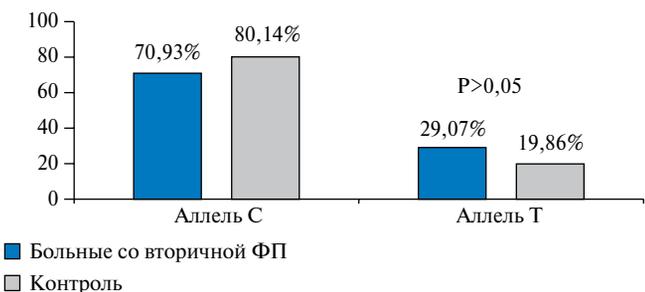
**Рис. 5.** Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма *rs2200733* у пациентов с изолированной ФП (СС+СТ относительно ТТ).



**Рис. 6.** Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* у пациентов с изолированной ФП и лиц контрольной группы.



**Рис. 7.** Распространенность генотипов полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* в подгруппе пациентов со вторичной формой ФП и у лиц контрольной группы.



**Рис. 8.** Частота встречаемости аллелей полиморфизма *rs2200733* в подгруппе пациентов со вторичной ФП и у лиц контрольной группы.

ных ФП при сравнении с лицами контрольной группы (31,58% относительно 19,86%,  $p=0,029$ ), (рис. 3).

Проведен отдельный статистический анализ результатов, полученных при сравнении подгруппы пациентов с изолированной ФП (их 33 человека (43,4%)) с лицами контрольной группы, и подгруппы пациентов с вторичной ФП (43 пациента (56,6%)) с лицами контрольной группы.

Как видно на рисунке 4, гомозиготный генотип по редкому аллелю Т статистически значимо преобладал в подгруппе больных с изолированной ФП при сравнении с контрольной группой (21,21% относительно 4,11%,  $p=0,015$ ), (рис. 4).

Согласно отношению шансов, наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития изолированной ФП в 2,5 раза (ОШ 2,5, ДИ 95% 1,1-19,5), (рис. 5).

Редкий аллель Т статистически значимо преобладал в подгруппе больных с изолированной ФП при сравнении с лицами контрольной группы (34,85% относительно 19,86%,  $p=0,030$ ), (рис. 6).

Статистически значимых различий частоты встречаемости гомо — и гетерозиготных генотипов с редким аллелем Т при сравнении подгруппы пациентов со вторичной ФП с лицами контрольной группы не было выявлено, (рис. 7 и 8).

Таким образом, наши данные, полученные впервые на Российской популяции, подтверждают полученные ранее результаты целого ряда авторов [2, 8-19], указывающих на то, что генотип ТТ и аллель Т полиморфизма *rs2200733* хромосомы *4q25* могут служить предиктором возникновения ФП.

До настоящего времени остается неясным вопрос о функциональном значении рассматриваемого генетического полиморфизма в развитии электрической нестабильности предсердий, поскольку связь между ОНП *rs2200733* и какими-либо структурными изменениями в сердце отсутствует [9]. Наиболее поддерживаемая гипотеза, объясняющая связь локуса *4q25* с электрической нестабильностью в предсердиях, заключается в следующем. Локус *4q25* расположен на расстоянии 7000 пар оснований от гена *PITX2*. Ген *PITX2* кодирует фактор транскрипции и участвует в эмбриональном развитии лево-правой асимметрии сердца. Делеция *PITX2* приводит к нарушению формирования так называемых “миокардиальных манжет” вокруг устьев легочных вен. Миоциты этих манжет обладают спонтанной электрической активностью, в отличие от миоцитов левого предсердия. Мыши с делецией аллеля *PITX2* показали повышенную восприимчивость к ФП [10]. Таким образом, есть основания предполагать, что полиморфизм *rs2200733* локуса *4q25* влияет на электрическую активность “миокардиальных манжет” вокруг устьев легочных вен. Роль этого субстрата в развитии ФП в последнее время не вызы-

вает сомнения [13, 15, 16]. В соответствии с обширными литературными, а также полученными нами данными, гомозиготный генотип по редкому аллелю ТТ ОНП *rs2200733* хромосомы *4q25* в настоящее время становится важнейшим генетическим предиктором возникновения ФП. Определение этого генетического полиморфизма в клинике, по-види-

мому, позволит значительно более точно оценить риск возникновения ФП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у здоровых лиц. Следующим этапом нашей работы будет оценка эффективности аблации устьев легочных вен в зависимости от полиморфизма локуса *rs2200733* хромосомы *4q25* у больных с ФП.

### Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendation of RCS, ASSC and ACS. *Rus J Cardiol* 2013; 4(3) p. 100. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013, 4(3) с. 100).
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9): 1042-6.
3. Niculina SYu, Sulman VA, Kuznesova OO, et al. Clinical and genetic features of atrial fibrillation. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2008; 4(2): 13-8. Russian (Никулина С.Ю., Шульман В.А., Кузнецова О.О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008, 4(2): 13-8).
4. Sulman VA, Niculina SYu, Dudkina KV, et al. The role of the alpha-2-beta-adrenergic receptors gene in the genesis of atrial fibrillation. *Sib. med. obozrenie* 2010; 62(2): 25-9. Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Дудкина К.В. и др. Роль гена альфа-2-бета-адренорецепторов в генезе фибрилляции предсердий. Сибирское медицинское обозрение 2010; 62(2): 25-9).
5. Oslopov VN, Oslopova YuV. 20 years in search of "the gene for atrial fibrillation". *Prakticheskaja medicina* 2013; 3: 12-14. Russian (Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В. 20 лет в поисках "гена фибрилляции предсердий". Практическая медицина 2013; 3: 12-14).
6. Erastova EK, Dikevich EP, Shkol'nikova MA. The mechanisms of development and maintenance of atrial flutter and atrial fibrillation in children. *Lechashchij vrach* 2011; 7. Russian (Ерастова Е.К., Дикевич Е.П., Школьников М.А. Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте. Лечащий врач 2011; 7). <http://www.lvrach.ru/2011/07/15435239/> (2 September 2011).
7. Tatarskij BA, Batalov RE, Popov SV. Atrial fibrillation: pathophysiological approach to the choice of antiarrhythmic therapy. *Tomsk: STT*, 2013: 46. Russian (Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013: 46).
8. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J, et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol* 2012; 28(2): 191-5.
9. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448(7151): 353-7.
10. Ferrán A, Alegret JM, Subirana I, et al. Association between *rs2200733* and *rs7193343* genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67(10): 822-9.
11. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF. *Eur Heart J* 2009; 30(24): 2969-77.
12. Page SP, Siddiqui MS. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(3): 265-70.
13. Mohanty S, Santangeli P, Bai R, et al. Variant *rs2200733* on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(2): 155-61.
14. Kilijszek M, Franaszczyk M, Kozluk E, et al. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. *PLoS One* 2011; 6(7): e21790.
15. Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with *rs2200733* at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(12): 1802-5.
16. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010; 122(10): 976-84.
17. Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R, et al. Association of *rs2200733* at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart* 2008; 94(11): 1394-6.
18. Lee KT, Yeh HY, Tung CP, et al. Association of *RS2200733* but not *RS10033464* on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. *Cardiology* 2010; 116(3): 151-6.
19. Shi L, Li C, Wang C, et al. Assessment of association of *rs2200733* on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet* 2009; 126(6): 843-9.

### ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\*

#### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

#### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## РОЛЬ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Марилловцева О. В.<sup>1</sup>, Чернова А. А.<sup>1</sup>, Третьякова С. С.<sup>1</sup>, Никулин Д. А.<sup>1</sup>, Максимов В. Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с развитием идиопатического синдрома слабости синусового узла (СССУ).

**Материал и методы.** Проведено обследование 109 больных с идиопатическим СССУ и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства, а также 173 пациента контрольной группы. Пациенты основной группы разделены на подгруппы соответственно полу и клиническому варианту течения заболевания. Всем пациентам проведено стандартное клинико-инструментальное кардиологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование ДНК. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ "Statistica 7.0".

**Результаты.** Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю исследуемого гена в группе контроля (18,5%±3,0) по сравнению с пациентами с идиопатическим СССУ (8,5%±3,1),  $p=0,039$ , а также по сравнению с подгруппой мужчин с СССУ (5,2%±8 среди мужчин с СССУ против 30,8%±9,1 в группе контроля,  $p=0,03$ ). Кроме того, установлено статистически значимое преобладание распространенного генотипа гена *IL-6* среди мужчин с компенсированным вариантом СССУ (69,2%±12,8) по сравнению с контрольной группой (23,1%±8,3,  $p=0,005$ ).

**Заключение.** Вероятно, гомозиготный генотип *GG* гена *IL-6* играет протективную роль в отношении развития идиопатического СССУ.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36>

**Ключевые слова:** синдром слабости синусового узла, интерлейкин-6, генетический полиморфизм.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, Марилловцева О. В. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Третьякова С. С.\* — соискатель кафедры внутренних болезней №1, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом нейрореабилитации ПО, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[tretyakova-svet@mail.ru](mailto:tretyakova-svet@mail.ru)

*IL-6* — ген интерлейкин-6, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, СССУ — синдром слабости синусового узла, ТГ — триглицериды, ХВ — Харди-Вайнберга, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография, OR — odds ratio, отношения шансов.

Рукопись получена 31.05.2016

Рецензия получена 22.06.2016

Принята к публикации 28.07.2016

## THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 GENE IN DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SICK SINUS SYNDROME

Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Marilovtseva O. V.<sup>1</sup>, Chernova A. A.<sup>1</sup>, Tretyakova S. S.<sup>1</sup>, Nikulin D. A.<sup>1</sup>, Maksimov V. N.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the association of polymorphisms rs1800795 of gene *IL-6* with the development of sick sinus node syndrome (SSS).

**Material and methods.** Totally, 109 patients studied, with idiopathic SSS, and 59 of their healthy relatives of I, II, III grade of relation, and 173 controls. Patients from main group were selected to subgroups according to sex and clinical type of the disease. All patients underwent standard clinical and instrumental cardiological assessment and molecular-genetic test of DNA. Statistics was done with software "Statistica 7.0".

**Results.** There was significant predominance of homozygous genotype of rare allele of the studied gene in controls (18,5%±3,0) comparing to idiopathic SSS patients (8,5%±3,1),  $p=0,039$ , and to subgroup of males with SSS (5,2%±8 among SSS males versus 30,8%±9,1 among controls,  $p=0,03$ ). Also there was significant

predominance of the widespread genotype *IL-6* among males with compensated SSS variant (69,2%±12,8) comparing to the controls (23,1%±8,3,  $p=0,005$ ).

**Conclusion.** Probably the homozygous genotype *GG* of gene *IL-6* is protective against idiopathic SSS.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 32–36

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-32-36>

**Key words:** sick sinus syndrome, interleukin-6, genetic polymorphism.

<sup>1</sup>V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>FSBI SRI of Therapy and Prevention Medicine of SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Ген интерлейкина-6 (*IL-6*) локализован на 7p21 хромосоме. Данный ген кодирует белок интерлейкин-6, являющийся одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Интерлейкин-6 может действовать как про- и противовоспалительный цитокин в зависимости от ситуации. Основное его действие связано с участием в качестве кофактора при дифференцировке и созревании В-лимфоцитов, экспрессии рецептора интерлейкина-6, пролифера-

ции Т-лимфоцитов. Рядом ученых выявлены ассоциации полиморфизмов данного гена с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Wu G, et al. в 2015г выявили ассоциацию полиморфизма rs4845625 гена *IL-6* с риском развития рецидива фибрилляции предсердий после ранее проведенной катетерной абляции в китайской популяции [1]. В исследованиях на американской популяции, проведенных группой ученых во главе с Lin H в 2014г, выявлена ассоциация rs11265611 полиморфизма гена

рецептора интерлейкина-6 с фибрилляцией предсердий [2].

Учеными из Китая во главе с Mahemuti A, et al. в 2012г изучался генетический полиморфизм гена *IL-6* у пациентов с тромбоэмболической болезнью. Установлено, что гомозиготный генотип *CC* гена *IL-6* является одним из независимых факторов риска венозной тромбоэмболии [3].

Группой ученых из Греции во главе с Adamopoulos S, et al. в 2011г изучался полиморфизм генов цитокинов у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Полученные результаты показали, что гомозиготный генотип *GG* по полиморфизму 174G/C гена *IL-6* ассоциирован с конечным систолическим и конечным диастолическим диаметром левого желудочка у таких пациентов [4].

Большое количество работ посвящено изучению ассоциаций полиморфизмов гена *IL-6* с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца. Так, при исследованиях, проводимых среди лиц азиатской популяции, было установлено, что полиморфизмы 174G/C, C572G, ОНП rs8034928 и rs11556218 гена *IL-6* статистически значимо связаны с повышенным риском ИБС [5-8]. Учеными из Мексики во главе с Fragoso JM, et al. в 2015г выявлена ассоциация полиморфизмов rs1800796 и rs2069827 гена *IL-6* с развитием рестенозов коронарных артерий у мексиканских пациентов [9]. В отношении европейской популяции было доказано, что гомозиготный генотип Т/Т полиморфизма С(-260)Т гена *IL-6* выделялся чаще при первом клиническом проявлении коронарной болезни сердца [10]. Немецкие ученые во главе с Dietel B, et al. в 2013г доказали ассоциативную связь полиморфизмов *IL-6* с атеросклеротическим поражением сосудов [11]. Исследования, проводимые в Латвии, выявили 9 гаплотипов гена *IL-6*, коррелирующих с хронической окклюзией коронарных артерий [12].

На развитие острых коронарных событий у пациентов с ИБС генетические полиморфизмы гена *IL-6* также могут оказывать влияние. Учеными из Китая во главе с Zhao X, et al. в 2013г выявлена ассоциация полиморфизма *IL-6* с развитием острого коронарного синдрома [13]. Limo-Neto LG, et al. в 2014г изучали ассоциации полиморфизмов генов *TLR2*, *TLR4*, *IL-6* и *TNF $\alpha$*  с острым инфарктом миокарда. Положительный результат был доказан только в отношении полиморфизма *TLR4*. [14]. Группой ученых из Польши во главе с Kiliszek M в 2012г было доказано, что в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом ST полиморфизмы гена *IL-6* связаны с липидами/метаболизмом глюкозы, функцией тромбоцитов и стабильностью атеросклеротической бляшки [15]. Группой ученых в 2009г в исследовании AIRGENE изучались варианты ДНК, плазменные уровни и изменчивость интерлейкина-6 у пациентов,

перенесших инфаркт миокарда. Повышенные уровни интерлейкина 6, маркеров системного воспаления были связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Четыре ОНП гена *IL-6* были связаны с увеличением его плазменных уровней [16].

Следует отметить, что в доступной нам литературе не представлено сведений об ассоциациях полиморфизма гена *IL-6* с развитием синдрома слабости синусового узла (СССУ). В связи с этим, целью исследования было: изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с развитием идиопатического СССУ.

### Материал и методы

Проведено обследование 109 больных с СССУ и 59 их здоровых родственников I, II, III степени родства. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического СССУ и I-III степень родства по отношению к пробанду. Всем лицам основной группы было проведено клинико-инструментальное обследование, включающее ЭКГ, атропиновую пробу, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрию, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия. Всем обследуемым был проведен молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (г. Новосибирск).

В качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний), соответствующих по полу и возрасту основной группе. Основные скрининговые обследования по проекту MONICA проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ. С целью изучения роли полиморфных аллельных вариантов гена *IL-6* в развитии СССУ проведено молекулярно-генетическое исследование 82 больных с идиопатическим СССУ и 173 человек контрольной группы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 7.0». Критический уровень значимости при проверке ста-

**Таблица 1**  
**Распределение частот генотипов и аллелей**  
**полиморфизма rs1800795 гена IL-6**  
**среди больных CCCУ и лиц контрольной группы**

Генотипы	СССУ (n=82)			Контроль (n=173)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	28	34,1	5,2	50	28,9	3,4	0,482
GC	47	57,3	5,5	91	52,6	3,8	0,480
GG	7	8,5	3,1	32	18,5	3,0	0,039
Итого	82	100,0		173	100,0		
<b>Аллели</b>							
Аллель С	103	62,8	3,8	191	55,2	2,7	0,105
Аллель G	61	37,2	3,8	155	44,8	2,7	
Итого	164	100,0		346	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,730; 0,499-1,068						
CC	28	34,1	5,2	50	28,9	3,4	0,482
GC+GG	54	65,9	5,2	123	71,1	3,4	
Итого	82	100,0		173	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,784; 0,447-1,376						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

**Таблица 2**  
**Распределение частот генотипов и аллелей**  
**полиморфизма rs1800795 гена IL-6 среди мужчин**  
**с первичным CCCУ и лиц контрольной группы**

Генотипы	СССУ мужчины (n=26)			Контроль мужчины (n=26)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
CC	13	50,0	9,8	6	23,1	8,3	0,084
GC	11	42,3	9,7	12	46,2	9,8	0,780
GG	2	7,7	5,2	8	30,8	9,1	0,035*
Итого	26	100,0		26	100,0		
<b>Аллели</b>							
Аллель С	37	71,2	6,3	24	46,2	6,9	0,010
Аллель G	15	28,8	6,3	28	53,8	6,9	
Итого	52	100,0		52	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,347; 0,154-0,782						0,084
CC	13	50,0	9,8	6	23,1	8,3	
GC+GG	13	50,0	9,8	20	76,9	8,3	
Итого	26	100,0		26	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,300; 0,091-0,989						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

статистических гипотез принимался менее 0,05. Наличие ассоциации аллелей и генотипов с риском возникновения заболевания определяли с помощью величины отношения шансов (OR — odds ratio) — значение, которое представляет собой отношение вероятности оказаться в группе “случай” (больные) к вероятности оказаться в группе “контроль” (здоровые) для носителя определенных аллелей или геноти-

пов [Pearce N., 1993; Реброва О.Ю., 2002]. Для OR рассчитывали доверительный интервал (CI) при уровне значимости 95%. Ассоциацию расценивали: отрицательной, если OR < 1 (“фактор устойчивости”); нейтральной (отсутствующей), если OR = 1; положительной, если OR > 1 (“фактор защиты” или протективный фактор).

**Результаты**

Результаты анализа rs1800795 полиморфизма гена IL-6 среди больных CCCУ и в контрольной группе представлены в таблице 1.

Частоты генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в популяции г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G в группе контроля (18,5%±3,0) в сравнении с больными CCCУ (8,5%±3,1), p=0,039. Таким образом, гомозиготный генотип GG гена IL-6 выполняет протективную функцию в отношении развития CCCУ.

Также нами было проанализировано распределение генотипов гена IL-6 среди женщин с первичным синдромом слабости синусового узла. По результатам анализа установлено, что частота носителей гетерозиготного генотипа GC гена IL-6 среди женщин с CCCУ оказалась наибольшей: 64,3%±6,4. Частота встречаемости гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составила 26,8%±5,9, а частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G — 8,9%±3,8. Среди женщин группы контроля наибольшее количество больных наблюдалось также по гетерозиготному генотипу GC гена IL-6 53,7%±4,1. Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю C составила 29,8%±3,8, а гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю G — 16,3%±3,0.

Было проанализировано распределение генотипов гена IL-6 среди мужчин, имеющих первичный CCCУ (табл. 2). Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю G и аллеля G в группе контроля в сравнении с больными мужчинами с CCCУ, что согласуется с данными, полученными в группе больных CCCУ.

Все больные CCCУ были разделены на три подгруппы в зависимости от клинического варианта течения CCCУ — латентный (n=28), компенсированный (n=36) и декомпенсированный (n=16).

При анализе больных CCCУ с компенсированным вариантом установлено, что наибольшее количе-

ство больных преобладает в группе носителей гетерозиготного генотипа *GC* ( $55,6\% \pm 8,3$ ) и в группе контроля ( $52,6\% \pm 3,8$ ). В группе контроля частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,0$ , а в группе с компенсированным вариантом *СССУ* —  $36,1\% \pm 3,4$ . Частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* в группе больных с компенсированным вариантом *СССУ* составила  $8,3\% \pm 4,6$ , в группе контроля  $18,5\% \pm 3,0$ . Не было установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов среди больных с компенсированным вариантом *СССУ* и лиц группы контроля.

При анализе генотипов у женщин с компенсированным вариантом *СССУ* установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа в группе женщин с компенсированным вариантом *СССУ* в сравнении с контролем (табл. 3).

При анализе генотипов в группе мужчин с компенсированным вариантом *СССУ* установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю в группе мужчин с компенсированным вариантом *СССУ* в сравнении с мужчинами группы контроля (табл. 4).

При анализе группы пациентов с латентным вариантом синдрома установлено, что наибольшее количество больных преобладает в группе по гетерозиготному генотипу *GC* —  $50,0\% \pm 9,4$ , в группе по гомозиготному генотипу *CC* по распространенному аллелю *C* количество больных составило  $35,7\% \pm 9,1$ , в группе по гомозиготному генотипу *GG* по редкому аллелю *G* количество человек составило  $14,3\% \pm 6,6$ . В группе контроля наибольшее количество человек составило группу носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $52,6\% \pm 3,8$ , группа носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,4$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *GG* по распространенному аллелю *G* насчитывалось  $18,5\% \pm 3,0$ . Не установлено статистически значимых различий при сравнении частот генотипов среди лиц с латентным *СССУ* и лиц контрольной группы, а также при анализе распределения генотипов исследуемого гена в подгруппах мужчин и женщин с латентным *СССУ* в сравнении с контролем.

При анализе распределения пациентов с декомпенсированным вариантом *СССУ* установлено, что наибольшее количество больных — в группе носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $15,9\% \pm 4,0$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* —  $6,1\% \pm 2,6$ , в группе носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* не оказалось ни одного человека. В группе контроля частота встречаемости носителей гетерозиготного генотипа оказалась наибольшей и составила  $52,6\% \pm 3,8$ , группа носителей гомозиготного гено-

Таблица 3

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* среди женщин с компенсированным вариантом *СССУ***

Генотипы	СССУ компенсированный женщины (n=23)			Контроль женщины (n=147)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
<i>CC</i>	4	17,4	7,9	44	29,9	3,8	0,321*
<i>GC</i>	18	78,3	8,6	79	53,7	4,1	0,027
<i>GG</i>	1	4,3	4,3	24	16,3	3,0	0,131*
Итого	23	100,0		147	100,0		
<b>Аллели</b>							
Аллель <i>C</i>	26	56,5	7,3	167	56,8	2,9	0,971
Аллель <i>G</i>	20	43,5	7,3	127	43,2	2,9	
Итого	46	100,0		294	100,0		
<b>ОШ; 95% ДИ ОШ</b>							
<i>CC</i>	4	17,4	7,9	44	29,9	3,8	0,321
<i>GC+GG</i>	19	82,6	7,9	103	70,1	3,8	
Итого	23	100,0		147	100,0		
<b>ОШ; 95% ДИ ОШ</b>							
	0,493; 0,653-6,310						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 4

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* среди мужчин с компенсированным вариантом *СССУ***

Генотипы	СССУ компенсированный мужчины (n=13)			Контроль мужчины (n=26)			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
<i>CC</i>	9	69,2	12,8	6	23,1	8,3	0,005
<i>GC</i>	2	15,4	10,0	12	46,2	9,8	0,059
<i>GG</i>	2	15,4	10,0	8	30,8	9,1	0,300
Итого	13	100,0		26	100,0		
<b>Аллели:</b>							
Аллель <i>A</i>	20	76,9	8,3	24	46,2	6,9	0,010
Аллель <i>G</i>	6	23,1	8,3	28	53,8	6,9	
Итого	26	100,0		52	100,0		
<b>ОШ; 95% ДИ ОШ</b>							
<i>CC</i>	9	69,2	12,8	6	23,1	8,3	0,005*
<i>GC+GG</i>	4	30,8	12,8	20	76,9	8,3	
Итого	13	100,0		26	100,0		
<b>ОШ; 95% ДИ ОШ</b>							
	0,133; 0,30-0,591						

**Примечание:** p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, p\* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

типа по распространенному аллелю *C* составила  $28,9\% \pm 3,4$ , группа носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю оказалась наименьшей и составила  $18,5\% \pm 3,0$ . Не установлено статистиче-

ски значимых различий при сравнении частот генотипов среди лиц с декомпенсированным вариантом СССУ и лиц контрольной группы, а также при анализе распределения генотипов исследуемого гена в подгруппах мужчин и женщин с декомпенсированным СССУ в сравнении с контролем.

Частота встречаемости гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю в группе здоровых родственников составила  $28,6\% \pm 7,0$ , гетерозиготного генотипа *GC* —  $50,0\% \pm 7,7$  и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю —  $21,4\% \pm 6,3$ . В контрольной группе преобладало количество человек, носителей гетерозиготного генотипа *GC* —  $52,6\% \pm 3,8$ ,  $29,3\% \pm 3,5$  — являлись носителями гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* и  $18,4\% \pm 2,9$  — носителями гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю *G* гена *IL-6*.

### Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о взаимосвязи ОНП rs1800795 гена *IL-6* с идиопатическим синдромом слабости синусового узла. Причем наиболее редкий аллель *G* в гомозиготном генотипе выполняет протективную функцию в отношении развития патологии. На это указывает преобладание носителей гомозиготного генотипа *GG* в контрольной группе в сравнении с группой больных СССУ, аналогичные результаты получены при анализе генотипов в подгруппе мужчин с СССУ. Кроме того, при распределении пациентов с СССУ по клиническим вариантам в подгруппе мужчин с компенсированным вариантом было выявлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по распространенному аллелю *CC* в сравнении с контролем, что может указывать

на предикторную роль указанного генотипа в развитии СССУ. Отсутствие статистически значимых результатов в отношении “патологического” генотипа при сравнении в других группах может быть обусловлено недостаточным количеством обследованных лиц основной группы. Наиболее вероятен следующий механизм влияния ОНП гена *IL-6* на патогенез СССУ: изменение уровня продукции цитокина интерлейкина-6, обусловленное однонуклеотидными заменами в гене *IL-6*, приводит к нарушению равновесия активирующих и ингибирующих процессов в воспалительном ответе. Интерстициальный фиброз и склероз как исходы воспаления и инфильтрации вызывают развитие на месте функциональных клеток синусового и атриовентрикулярного узлов соединительной ткани, что приводит к нарушению проведения импульсов в проводящей системе сердца.

### Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании впервые проанализированы ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у пациентов с идиопатическим синдромом слабости синусового узла, их здоровых родственников и лиц контрольной группы. В результате проведенных исследований установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю *G* в группе контроля ( $18,5\% \pm 3,0$ ) в сравнении с больными СССУ ( $8,5\% \pm 3,1$ ),  $p=0,039$ . Полученные результаты могут свидетельствовать о протективной роли гомозиготного генотипа *GG* гена *IL-6* в отношении развития СССУ. Необходимы дальнейшие исследования в этой области с расширением основной группы исследуемых лиц.

### Литература

1. Wu G, Cheng M, Huang H, et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PLoS One* 2014; 9(6): e99623.
2. Lin MH, Sinner F, Brody J A, et al. Targeted sequencing in candidate genes for atrial fibrillation: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Targeted Sequencing Study. *Heart Rhythm* 2014; 11(3): 452-7.
3. Mahemuti A, Abudurehman K, Aihemaiti X, et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chin. Med. J. (Engl)* 2012; 125(22): 3997-4002.
4. Adamopoulos S, Kolokathis F, Gkouziouta A, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cytokine*. 2011; 54(1): 68-73.
5. Li L, Li E, Zhang LH, et al. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3): 8451-7.
6. Li Y, Zhou CW, Xu J, et al. Interleukin-6 C-572G gene polymorphism and coronary artery disease in Asian: a meta-analysis of 2511 subjects. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(6): 8995-9003.
7. Tong Z, Li Q, Zhang J, et al. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(4): 1049-56.
8. Chen Z, Qian Q, Tang C, et al. Association of two variants in the interleukin-6 receptor gene and premature coronary heart disease in a Chinese Han population. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(2): 1021-6.
9. Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp. Mol. Pathol.* 2015; 98(1): 13-7.
10. Rizzello V, Liuzzo G, Trabetti E, et al. Role of the CD14 C(-260)T promoter polymorphism in determining the first clinical manifestation of coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2010; 11(1): 20-5.
11. Dietel B, Cicha I, Voskens CJ, et al. Decreased numbers of regulatory T cells are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability and inversely correlate with infiltrated mature dendritic cells. *Atherosclerosis* 2013; 230(1): 92-9.
12. Latkovskis G, Licitis N, Zabunova M, et al. Common haplotype of interleukin-6 gene is associated with chronic total occlusions of coronary arteries. *Int. Angiol.* 2012; 31(2): 116-24.
13. Zhao X, Du JQ, Xu DY, et al. Effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor on the expression of fatty acid synthase in peripheral blood mononuclear cell in patients with acute coronary syndrome [Electronic resource]. *Lipids Health Dis.* 2013; 12. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554480/>.
14. Lima-Neto LG, Hirata RD, Luchessi AD, et al. Chlamydia pneumoniae and increased TLR4 gene expression in leukocytes are associated with acute myocardial infarction. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014; 28(3): 449-60.
15. Kiliszek M, Burzynska B, Michalak M, et al. Altered gene expression pattern in peripheral blood mononuclear cells in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2012; 7(11): e50054.
16. Ljungman P, Bellander T, Nyberg F, et al. DNA variants, plasma levels and variability of interleukin-6 in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study. *Thromb. Res.* 2009; 124(1): P. 57-64.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ИНТЕРЛЕЙКИНА-10, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Рубаненко О. А.<sup>1,2</sup>, Фатенков О. В.<sup>1</sup>, Хохлунов С. М.<sup>1,2</sup>, Шавкунов С. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6 (*IL6*, *C174G*), интерлейкина-10 (*IL10*, *C592A*), супероксиддисмутазы (*SOD1*, *G8958A*) и ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*, *Alu Ins/Del*) с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) при коронарном шунтировании (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов с ИБС, поступивших для проведения операции КШ. Проводилось генотипирование *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del*. В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст 61,0±7,5 лет), 2 группа — с ПОФП (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст 64,7±7,9 лет).

**Результаты.** Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа CG *IL6 C174G* (57,2%), генотипа CC *IL10 C592A* (62,5%), генотипа GG *SOD1 G8958A* (87,5%), генотипа I/D *ACE Alu Ins/Del* (60,8%) среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа CG *IL6 C174G* (54,2%), генотипа CA *IL10 C592A* (54,2%), генотипа GG *SOD1 G8958A* (79,2%), генотипа I/D *ACE Alu* (58,4%). При проведении многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП для аллеля G *IL6 C174G* составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44, p=0,29), для аллеля A *IL10 C592A* — 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9, p=0,04), для аллеля A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2, p=0,19), для аллеля D гена *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1, p=0,89).

**Заключение.** Таким образом, наличие аллеля A гена-кандидата *IL10 C592A* может способствовать возникновению фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, полиморфизм, гены, интерлейкины, супероксиддисмутазы, ангиотензинпревращающий фермент.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>3</sup>Муниципальное медицинское учреждение Самарской области Медико-санитарная часть №2, Самара, Россия.

Рубаненко О. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, Хохлунов С. М. — д.м.н., главный врач ГБУЗ СОККД, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии, Шавкунов С. А. — зав. отделом лаборатории генной диагностики инфекционных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesya.rubanenko@gmail.com

КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, ф.кл. — функциональный класс, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛКА — левая коронарная артерия, ИК — искусственное кровообращение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, SOD — супероксиддисмутазы, ACE — ангиотензинпревращающий фермент, IL — интерлейкин.

Рукопись получена 12.01.2016

Рецензия получена 05.02.2016

Принята к публикации 12.02.2016

## POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10, SUPEROXIDE DISMUTASE AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENES, AND THE RISK OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIOSURGERY

Rubanenko O. A.<sup>1,2</sup>, Fatenkov O. V.<sup>1</sup>, Khokhlunov S. M.<sup>1,2</sup>, Shavkunov S. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To reveal the relation of gene polymorphisms of interleukin-6 (*IL6*, *C174G*), interleukin-10 (*IL10*, *C592A*), superoxide dismutase (*SOD1*, *G8958A*) and angiotensin converting enzyme (*ACE*, *Alu Ins/Del*) with postsurgery atrial fibrillation (PSAF) after coronary bypass grafting (CBG) in coronary heart disease patients (CHD).

**Material and methods.** Totally, 80 CHD patients studied, had been admitted for CBG. Genotype assessed for *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* and *ACE Alu Ins/Del*. According to PSAF, patients were selected to 2 groups: 1 group — non-PSAF (56 patients, 78,6% males, mean age 61,0±7,5 years), 2 group — with PSAF (24 patients, 83,3% males, mean age 64,7±7,9 years).

**Results.** Analysis of genetic polymorphisms showed the prevalence of CG *IL6 C174G* (57,2%) genotype, CC *IL10 C592A* (62,5%), GG *SOD1 G8958A* (87,5%), I/D *ACE Alu Ins/Del* (60,8%) among non-arrhythmic patients. In PSAF most prevalent were genotypes CG *IL6 C174G* (54,2%), CA *IL10 C592A* (54,2%), GG *SOD1 G8958A* (79,2%), I/D *ACE Alu* (58,4%). In multifactor regression analysis, odds ratio for PSAF in allele G *IL6 C174G* was 1,5 (95% CI, 0,69-3,44, p=0,29), for

allele A *IL10 C592A* — 2,7 (95% CI, 1,2-6,9, p=0,04), for allele A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% CI, 0,7-6,2, p=0,19), for allele D gene *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% CI, 0,27-3,1, p=0,89).

**Conclusion.** Therefore, presence of allele A of candidate gene *IL10 C592A* might force the onset of atrial fibrillation during early postsurgery period in coronary bypass.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-37-42>

**Key words:** atrial fibrillation, coronary bypass, polymorphism, genes, interleukins, superoxide dismutase, angiotensin converting enzyme.

<sup>1</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia; <sup>2</sup>Samara Region Clinical Dispensary of Cardiology, Samara; <sup>3</sup>Municipal Medical Institution of Samara Region Medical-Sanitary Dept. №2, Samara, Russia.

Фибрилляция предсердий (ФП) при операциях коронарного шунтирования (КШ) бывает, как правило, кратковременной, но при этом значительно повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, прогрессирования сердечной недостаточности [1, 2]. Причиной возникновения аритмии может быть воспаление, ишемия и ремоделирование предсердий [3]. Кроме того, некоторые генетические полиморфизмы и внешние факторы могут играть роль в увеличении восприимчивости организма к развитию ФП [4]. Данные литературы свидетельствуют о значимости клинических и генетических параметров в иницировании послеоперационной ФП (ПОФП) [3, 5].

На сегодняшний день рассматривается значимость в возникновении аритмии полиморфизмов генов интерлейкина-6 (IL-6) *C174G*, *IL10 C592A*, *IL-1β C511T*, генов, кодирующих ионные каналы (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2* и *KCNH2*), ангиотензинпревращающего фермента (ACE) *Alu Ins/Del* [6].

Функциональный полиморфизм в промоторной области *IL-6 C174G* связан с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. IL-6, синтезированный в ответ на различные триггеры, способствует воспалительному процессу. IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, который регулирует клеточно-опосредованные иммунные ответы и цитотоксические воспалительные реакции. IL-10 участвует в прогрессировании различных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой патологии. Данные литературы свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмами *IL10 C592A* и риском возникновения ФП [4].

В настоящее время уделяется внимание роли оксидативного стресса в развитии ФП. Ишемия и реперфузия во время пережатия аорты при кардиохирургических вмешательствах способствуют активации окислительного стресса. Белок, кодируемый геном супероксиддисмутазы (SOD1) *G8958A*, связывает ионы меди и цинка и является одним из двух изоферментов, ответственных за ингибирование супероксидных радикалов в организме [7]. Вклад гена *ACE Alu Ins/Del* основан на недавних исследованиях, где ФП ассоциировалась с активацией ренин-ангиотензиновой системы в предсердиях человека [6].

КШ сопровождается воспалением, перекисным окислением липидов, нарастанием антиоксидантной активности, что является фактором риска возникновения ПОФП. Наличие генетических полиморфизмов обуславливает предрасположенность к развитию аритмии после прямой реваскуляризации миокарда.

Цель исследования — выявить взаимосвязь полиморфизмов генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента с послеоперационной фибрилляцией предсердий при КШ у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

## Материал и методы

В период с января по июнь 2015г проспективно обследовано 80 пациентов с ИБС, последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 80 лет. Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq — 5 и 7 (США) в М-, В-, D-режимах. Оперативное вмешательство выполнялось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или с использованием экстракорпорального кровообращения.

Выделение ДНК больных проводилось из венозной крови с помощью наборов “ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ” производства НПФ “ЛИТЕХ” (Россия). Генотипирование *IL6 C174G*, *IL10 C592A*, *SOD1 G8958A* и *ACE Alu Ins/Del* осуществляли с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ “ЛИТЕХ”. Полимеразная цепная реакция проводилась на термоциклере С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе “GelDoc” (BIORAD).

В зависимости от возникновения аритмии больные были распределены на 2 группы: 1 группа — без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст  $61,0 \pm 7,5$  лет), 2 группа — с впервые возникшей ФП в раннем послеоперационном периоде КШ (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст  $64,7 \pm 7,9$  лет). Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в ходе мониторингового наблюдения в палатах отделения реанимации и с помощью регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Майна-Уитни. Для расчета отношения шансов использовался метод бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

## Характеристика пациентов

	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
Мужчины, n (%)	44 (78,6%)	20 (83,3%)	0,4
Возраст, лет	61,0±7,5	64,7±7,9	0,05
ИМТ	29,4±4,4	29,9±4,4	0,7
Курение, n (%)	21 (37,5%)	7 (29,2%)	0,2
Функциональный класс стенокардии	I ф.кл.	0 (0%)	1,0
	II ф.кл.	19 (33,9%)	2 (8,3%)
	III ф.кл.	31 (66,1%)	18 (91,7%)
	IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	36 (64,3%)	16 (66,7%)	0,4
Давность ИБС	47,7±32,5	86,8±71,6	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (96,4%)	24 (100,0%)	0,45
Сахарный диабет, n (%)	9 (16,1%)	6 (25,0%)	0,34
Функциональный класс ХСН	I ф.кл.	0 (0%)	1,0
	II ф.кл.	51 (91,0%)	16 (67,7%)
	III ф.кл.	5 (9,0%)	8 (33,3%)
	IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	6 (10,7%)	5 (20,8%)	0,06
Атеросклероз артерий н/к, n (%)	41 (73,2%)	17 (70,8%)	0,23
Патология дыхательной системы*, n (%)	7 (12,5%)	2 (8,3%)	0,39
Заболевания почек, n (%)	16 (28,6%)	8 (33,3%)	0,18
Медикаментозная терапия до операции			
бета-адреноблокаторы, n (%)	42 (75,0%)	22 (91,7%)	0,35
иАПФ/АРА, n (%)	40 (71,4%)	20 (83,3%)	0,5
антагонисты кальция, n (%)	13 (23,2%)	7 (29,2%)	0,49
нитраты, n (%)	34 (60,7%)	15 (62,5%)	0,59
диуретики, n (%)	3 (5,4%)	3 (12,5%)	0,05
статины, n (%)	30 (53,6%)	11 (45,8%)	0,06
ацетилсалициловая кислота, n (%)	46 (82,2%)	20 (83,3%)	0,27
клопидогрел, n (%)	28 (46,4%)	7 (29,2%)	0,03
Передне-задний размер ЛП, (мм)	37,7±3,6	43,9±3,8	<0,001
КСР ЛЖ, (мм)	35,2±7,3	37,8±8,1	0,16
КДР ЛЖ, (мм)	52,3±6,6	55,4±7,9	0,075
КСО ЛЖ, (мл)	59,9±28,2	53,3±8,3	0,43
КДО ЛЖ, (мл)	129,2±34,9	129,6±19,3	0,97
ФВ ЛЖ, %	58,7±9,9	56,3±10,7	0,33
ЗС ЛЖ, (мм)	10,9±1,6	10,5±2,3	0,41
МЖП, (мм)	10,9±1,9	12,1±2,4	0,05
Ствол ЛКА ≥50%, n (%)	4 (7,1%)	4 (16,7%)	0,03
Работающее сердце, n (%)	8 (14,3%)	1 (4,2%)	0,04
Время пережатия аорты, мин	35,0±10,5	35,9±16,2	0,78
Время ИК, мин	58,7±15,7	60,7±17,0	0,62
Время ишемии, мин	14,5±8,4	14,3±7,9	0,92
Количество шунтов	2,5±0,9	2,7±0,7	0,39
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-EPI)	72,2±16,7	76,3±18,7	0,73
Средний койко-день	17,4±4,3	17,0±3,9	0,73

Примечание: \* — хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит; М±σ.

### Результаты

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ФП возникла в 30% случаев, в среднем на 4,7±3,5 сутки после кардиохирургического вмешательства. В 1 группе пациентов стенокардия II ФК наблюда-

лась достоверно чаще по сравнению со 2 группой (33,9% против 8,3%, p=0,007). Анамнез сердечно-сосудистой патологии оказался более продолжительным во 2 группе (86,8±71,6 мес. против 47,7±32,5 мес., p=0,02). У больных с ПОФП чаще встречался III ФК хронической СН (ХСН) (33,3% против 9,0%, p=0,02)

Таблица 2

Генетические полиморфизмы

	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
<i>IL6 C174G</i>			
дикий тип (генотип CC), n (%)	11 (19,6%)	6 (25,0%)	0,59
гетерозигота (генотип CG), n (%)	32 (57,2%)	13 (54,2%)	0,8
гомозигота (генотип GG), n (%)	13 (23,2%)	5 (20,8%)	0,82
<i>IL10 C592A</i>			
дикий тип (генотип CC), n (%)	35 (62,5%)	11 (45,8%)	0,17
гетерозигота (генотип CA), n (%)	21 (37,5%)	13 (54,2%)	0,17
гомозигота (генотип AA), n (%)	-	-	
<i>SOD1 G8958A</i>			
дикий тип (генотип GG), n (%)	49 (87,5%)	19 (79,2%)	0,34
гетерозигота (генотип GA), n (%)	6 (10,7%)	4 (16,6%)	0,46
гомозигота (генотип AA), n (%)	1 (1,8%)	1 (4,2%)	0,53
<i>ACE Alu Ins/Del</i>			
I	11 (19,6%)	5 (20,8%)	0,9
I/D	34 (60,8%)	14 (58,4%)	0,84
D	11 (19,6%)	5 (20,8%)	0,9

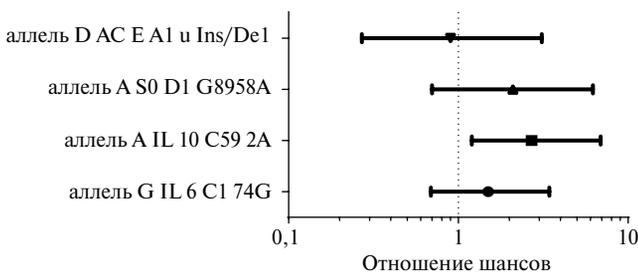


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП (многофакторный анализ).

и больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) ( $43,9 \pm 3,8$  мм против  $37,7 \pm 3,6$  мм,  $p < 0,001$ ); ИФК ХСН наблюдался преимущественно в 1 группе при сравнении со 2 группой (67,7% против 91,0%,  $p = 0,02$ ).

Поражение ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$  значительно чаще было в группе с ПОФП (16,7% против 7,1%,  $p = 0,03$ ). Кардиохирургическое вмешательство на работающем сердце проводилось чаще в 1 группе по сравнению со 2 группой (14,3% против 4,2%,  $p = 0,04$ ).

Анализ генетических полиморфизмов показал преобладание генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CC *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu Ins/Del* среди больных без аритмии. У пациентов с ПОФП наибольшая распространенность выявлена для генотипа CG *IL6 C174G*, генотипа CA *IL10 C592A*, генотипа GG *SOD1 G8958A*, генотипа I/D *ACE Alu*. Данные представлены в таблице 2.

При проведении многофакторного регрессионного анализа (рис. 1) отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для аллеля G

*IL6 C174G* составило 1,5 (95% ДИ, 0,69-3,44,  $p = 0,29$ ), для аллеля A *IL10 C592A* — 2,7 (95% ДИ, 1,2-6,9,  $p = 0,04$ ), для аллеля A *SOD1 G8958A* — 2,1 (95% ДИ, 0,7-6,2,  $p = 0,19$ ), для аллеля D гена *ACE Alu Ins/Del* — 0,9 (95% ДИ, 0,27-3,1,  $p = 0,89$ ) (рис. 1).

Обсуждение

ПОФП при кардиохирургическом вмешательстве в нашей работе встречалась в 30,0% случаев, что согласуется с данными Shen J, et al. (2011) [8]. При этом наши сведения разнятся с результатами Parsaee M, et al. (2014) и El-Chami MF, et al. (2010), где частота возникновения аритмии составила до 19,0% [1, 2].

В нашем исследовании у пациентов с ПОФП при сравнении с группой без аритмии чаще отмечался ИФК ХСН, что сопоставимо с результатами Shen J, et al. (2011) [8]. Также в нашей работе у больных с ПОФП наблюдалась большая длительность ИБС, что отражено Wasmer K, et al. (2014) [9]. Нами показано, что по другим клиническим параметрам достоверные различия не выявлены, что отличается от данных Wasmer K, et al. (2014) [9]. Автор отметил высокую распространенность среди больных с ФП сахарного диабета, хронической болезни почек, поражения периферических артерий.

Нами продемонстрировано, что из гемодинамических показателей достоверно различался размер ЛП, который оказался больше у пациентов с ПОФП. Наши результаты соответствуют сведениям Parsaee M, et al. (2014) [2], но отличаются от данных Jakubova M, et al. (2012), который не выявил различий по изучаемому параметру между пациентами обеих групп [10].

Проведение операции КШ в условиях экстракорпорального кровообращения является параметром,

увеличивающим риск развития ФП. Нами показано, что среди больных с послеоперационной аритмией прямая реваскуляризация миокарда осуществлялась на работающем сердце реже. Преимущественным подходом явилось вмешательство с использованием искусственного кровообращения (ИК). Наши данные согласуются с результатами Davoodi S, et al. (2014), где ПОФП чаще встречалась среди пациентов, оперированных с использованием ИК, при сравнении с вмешательством на работающем сердце ( $p=0,028$ ) [11]. При этом наши результаты отличаются от таковых Wittwer T, et al. (2013), где частота возникновения аритмии была сопоставима между группами при разных методах реваскуляризации миокарда [12].

Поражение ствола левой коронарной артерии более 50% встречалось в нашей работе у больных с ПОФП достоверно чаще, что совпадает со сведениями El-Chami MF, et al. (2010) [1].

Механизмы возникновения ФП после КШ продолжают активно изучаться [2, 3]. Учитывая данные эпидемиологических исследований о влиянии разных генетических полиморфизмов на развитие ФП, генетические варианты аритмии остаются неизвестными.

Концентрации цитокинов, в частности интерлейкинов, факторов окислительного стресса и антиоксидантной защиты увеличиваются в ходе кардиохирургических вмешательств.

Гены, регулирующие синтез интерлейкинов (IL-6, IL-10), определяют развитие ФП в ответ на воспаление. Аллель С (цитозин) заменен на аллель G (гуанин) в промоторной зоне *IL6 C174G*. Наличие аллеля G обуславливает высокий уровень циркулирующего IL-6 в крови пациентов. IL-6 стимулирует активацию эндотелия сосудов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, вызывает лейкоцитоз. Ответ острой фазы при проведении КШ способствует индукции и высвобождению цитокинов.

Наши данные показали недостоверные различия между группами по наличию аллеля G гена *IL6 C174G*, что отличается от других работ. Так, Geng HH, et al. (2014) продемонстрировал, что при сравнении с диким типом CC, у носителей аллеля G (генотип CG + GG) риск развития ФП оказался в 2,7 раз выше. При этом аллель G определял большую дисперсию зубца P ( $p=0,0032$ ). Этим исследованием автор предположил значимую роль воспаления в возникновении ФП, связанной с электрофизиологическим ремоделированием предсердий [13].

Однако Wyrasek E, et al. (2010) не выявил взаимосвязи между полиморфизмами — 174G/C IL-6 и основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов после КШ [5].

IL-10 является противовоспалительным фактором, который активируется при кардиохирургических вмешательствах. Интерлейкин играет важную роль в регуляции функций лимфоидных и миелоидных клеток.

Благодаря своей способности блокировать синтез цитокинов и некоторые клеточные функции макрофагов, IL-10 является сильным супрессором эффекторных функций макрофагов, Т-клеток и НК-клеток. Ген *IL-10* локализован на 1-ой хромосоме 1q31-1q32 и состоит из пяти экзонов и четырех интронов. Сообщается, что несколько важных полиморфных сайтов в гене IL-10, в том числе три в области промотора (-1082 G/A, -819C/T, -592C/A), могут влиять на экспрессию IL-10 [4].

В нашей работе аллель A *IL10 C592A* достоверно ассоциировалась с увеличением новых случаев ПОФП. Наши данные согласуются с работой Kato K, et al. (2007) [4]. Автор показал, что С-аллель гена *IL10* является протективным фактором против аритмии.

Изофермент супероксиддисмутазы гена *SOD1 G8958A* является растворимым цитоплазматическим белком, способным преобразовать образующиеся при кардиохирургических вмешательствах активные формы суперпероксида в молекулярный кислород и перекись водорода. Этот фермент разрушает свободные радикалы. В нашей работе не выявлено взаимосвязи полиморфизмов гена *SOD1 G8958A* с развитием ФП. В результате проведенного анализа баз данных MedLine и PubMed не было найдено исследований, посвященных изучению влияния гена *SOD1 G8958A* на риск возникновения ПОФП.

Ген *ACE Alu Ins/Del* имеет два варианта, отличающихся наличием (insertion, I) или отсутствием (deletion, D) Alu-последовательности в интроне гена *ACE*. Полиморфизмы обуславливают различную степень экспрессии гена *ACE*. Вариант D сопровождается более активной выработкой АПФ, что является фактором риска артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Вариант D наследуется по аутосомно-доминантному типу, и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний связана как гомозиготная (D/D), так и гетерозиготная (I/D) форма варианта D [14]. Считается, что ангиотензин II вызывает фиброз предсердий, который приводит к изменению проведения электрических импульсов, возникновению механизма re-entry.

Нами показано отсутствие достоверных различий между группами по содержанию полиморфизмов гена *ACE Alu Ins/Del*, что совпадает с результатами Tsai ST, et al. (2008) [15]. Этот исследователь также не выявил ассоциации с развитием ФП полиморфизмов T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A и G-217A гена ангиотензиногена, полиморфизма A1166C рецептора I типа ангиотензиногена II.

### Заключение

Таким образом, полиморфизмы AA и CA гена кандидата *IL10 C592A* могут выступать предикторами возникновения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

### Литература

1. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am CollCardiol* 2010; 55(13): 1370-6.
2. Parsaee M, Moradi B, Esmailzadeh M, et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function. *Arch Iran Med* 2014; 17(7): 501-6.
3. Motsinger AA, Donahue BS, Brown NJ, et al. Risk factor interactions and genetic effects associated with post-operative atrial fibrillation. *Pac Symp Biocomput* 2006: 584-95.
4. Kato K, Oguri M, Hibino T, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. *Int J Mol Med* 2007; 19(6): 933-9.
5. Wypasek E, Undas A, Sniezek-Maciejewska M, et al. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-6-174G>C gene polymorphism. *Ann Clin Biochem* 2010; 47(Pt 4): 343-9.
6. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 22; 52(4): 241-50.
7. Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1466-73.
8. Shen J, Lall S, Zheng V, et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 559-570.
9. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015; 199: 223-8.
10. Jakubova M, Mitro P, Stancak B, et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
11. Davoodi S, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization. *Pan Afr Med J* 2014; 17: 309.
12. Wittwer T, Sabashnikov A, Rahmanian PB, et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary results of a comparative study with off-pump-procedures. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 75.
13. Geng HH, Li R, Su YM, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(11): 4434-40.
14. Melnikova MA, Olezov NV, Melnikov AA. The gender — genetic evaluation of the incidence of diastolic dysfunction and remodeling types of hypertensive patients with controlled and uncontrolled hypertension. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya* 2012; 1-2: 39-42. Russian (Мельникова М.А., Олезов Н.В., Мельников А.А. Гендерно — генетическая оценка частоты встречаемости диастолической дисфункции и типов гипертонического ремоделирования у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Аспирантский вестник Поволжья* 2012; 1-2: 39-42).
15. Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology* 2008; 111: 1-7.

### Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М. Фомин И. В.	2016 Acute and Chronic Heart Failure
2	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Дземешкевич С. Л. Благова О. В.	2016 Cancer treatments & cardiovascular toxicity 2016 (Position Paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Карпов Ю. А. Марцевич С. Ю.	
4	Артериальная гипертензия, сахарный диабет	Чумакова Г. А. Недогода С. В.	
5	Дислипидемии	Ежов М. В.	2016 Dyslipidaemias 2016 (Management of)
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А. Шальнова С. А.	2016 CVD Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on)
7	Аритмии	Лебедев Д. С. Попов С. В.	2016 Atrial Fibrillation 2016 (Management of)
8	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Палеев Ф. Н. Осиев А. Г.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Пузырев В. П. Мешков А. Н.	
11	Инфаркт миокарда	Барбараш О. Л. Эрлих А. Д.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А.	

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ НА СТЕПЕНЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Эшпулатов А. С., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д.

**Цель.** Изучить особенности нарушения липидного обмена и поражения коронарного русла в зависимости от комбинированного носительства "ε4"-аллели ε2ε3ε4 полиморфизма гена аполипопротеина E (Apo E) и "S2"-аллели SstI полиморфизма гена аполипопротеина CIII (Apo CIII) у больных нестабильной стенокардией.

**Материал и методы.** Обследован 141 больной с нестабильной стенокардией и ангиографически подтверждённым коронарным атеросклерозом. Группа сравнения — 50 здоровых лиц. Генотипирование ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Apo E и SstI полиморфизма гена Apo CIII проводили методом ПЦР.

**Результаты.** 37 больных выделено в одну группу пациентов с комбинацией носительства "повреждающих" аллелей: "ε4" и "S2" — (I группа), против остальных (II группа) — 104 больных. При сравнительном изучении показателей липидного спектра, в I группе больных уровни общего холестерина (ОХС) (238,0±54,3 мг/дл) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (154,7±51,5 мг/дл) достоверно превышали (P<0,05), значения ОХС (220,6±39,8) и ХС ЛПНП (138,8±37,6) во II группе. Одновременно, у больных I группы отмечался более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (34,1±6,3, P<0,05), относительно II группы (36,8±6,8). Уровень аполипопротеина В (Apo В) оказался несколько выше (115,0±24,9 мг/дл), а уровень аполипопротеина А-I (Apo А-I) — ниже (133,8±21,3) в I группе, что обусловило достоверно более высокое значение соотношения Apo-B/ApoA-I — 0,9±0,3 (P<0,05), относительно II группы (107,0±25,7, 139,1±22,2 и 0,8±0,2), соответственно.

**Заключение.** Таким образом, носительство аллелей "S2" SstI полиморфизма гена Apo CIII и "ε4" ε2ε3ε4 полиморфизма гена Apo E является предрасполагающим фактором в развитии коронарного атеросклероза и атерогенной дислипидемии среди узбеков. По данным коронарографии в I группы больных чаще наблюдалось трёх — и многососудистое поражения коронарного русла (P<0,05).

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 43–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-43-47>

**Ключевые слова:** полиморфизм генов липидтранспортной ситемы, липиды и аполипопротеины, коронароангиография.

АО Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан.

Эшпулатов А.С.\* — аспирант лаборатории ишемической болезни сердца, Хошимов Ш.У. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ишемической болезни сердца, Шек А.Б. — д.м.н., профессор, директор, Курбанов Р.Д. — д.м.н.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)

АД — артериальное давление, Apo А-I — аполипопротеин А-I, Apo В — аполипопротеин В, Apo Е — аполипопротеин Е, Apo CIII — аполипопротеин С III, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, ОХС — общий холестерин, НС — нестабильная стенокардия, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 26.06.2015

Рецензия получена 15.07.2015

Принята к публикации 22.07.2015

## INFLUENCE OF COMBINED CARRIAGE OF LIPID TRANSPORTING SYSTEM GENES POLYMORPHISMS ON THE GRADE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN UNSTABLE ANGINA PATIENTS

Eshpulatov A. S., Hoshimov Sh. U., Shek A. B., Kurbanov R. D.

**Aim.** To study the specifics of lipid metabolism and involvement of coronary flow according to combination carriage of "ε4"-allele ε2ε3ε4 polymorphism of gene apolipoproteine E (Apo E) and "S2"-allele SstI polymorphism of gene apolipoproteine CIII (Apo CIII) in unstable angina patients.

**Material and methods.** Totally, 141 patients assessed, with unstable angina and angiographically proven coronary atherosclerosis. Comparison group — 50 healthy persons. Genotyping of ε2/ε3/ε4 polymorphism gene Apo E and SstI polymorphism gene Apo CIII was done by PCR.

**Results.** 37 were selected to one group of patients with the carriage of "harm" alleles: "ε4" and "S2" — (I group), versus the others (II group) — 104 patients. In comparison of lipid profiles, I group showed significantly higher levels of total cholesterol (238,0±54,3 mg/dL) and low density cholesterol (LDL) (154,7±51,5 mg/dL) (P<0,05), than levels of TC (220,6±39,8) and LDL (138,8±37,6) in II group. Also, in I group patients there was lower HDL cholesterol (34,1±6,3, P<0,05), comparing to II group (36,8±6,8). Level of apolipoproteide B (Apo B) was slightly higher (115,0±24,9 mg/dL), and level of apolipoproteide A-I (Apo А-I) — lower

(133,8±21,3) in group I, that led to significantly higher relation of Apo-B/Apo-A-I — 0,9±0,3 (P<0,05), comparing to group II (107,0±25,7, 139,1±22,2 and 0,8±0,2), respectively.

**Conclusion.** Carriage of alleles "S2" SstI polymorphism gene apo CIII and "ε4" ε2ε3ε4 polymorphism gene Apo E is predetermining factor for development of coronary atherosclerosis and atherogenic dyslipidemia among uzbeks. According to coronary arteriography, in the I group patients had more commonly three — and multivessel disease (P<0,05).

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 43–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-43-47>

**Key words:** genes polymorphism of lipid transportation system, lipids, apolipoproteines, coronary arteriography.

LC Republic Specialized Center of Cardiology of MH RU, Tashkent, Uzbekistan.

Многочисленные эпидемиологические, экспериментальные, клинические и генетические исследования убедительно показывают первичную роль нарушений липидного обмена в развитии и про-

грессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим несомненный интерес представляет изучение генов, принимающих участие в регуляции транспорта и метабо-

лизма в плазме крови [1-3]. Среди генов-кандидатов, рассматриваемых как вовлечённые в риск развития ИБС, важное место занимают гены, кодирующие аполипопротеины А, В, С, Е (Апо-) [4-7], полиморфные варианты которых были подробно изучены, в том числе и в наших работах [8], в которых была показана более высокая частота коронарных реваскуляризованных в течение года у больных ИБС носителей аллели “ε4” гена Апо Е, и достоверная связь носительства S2 аллели SstI полиморфизма гена Апо СIII с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и высокой частотой трех — и многососудистого поражения коронарных артерий среди обследованных [9-10]. В связи с вышеизложенным, представляло интерес изучение влияния комбинированного носительства вышеперечисленных генов на показатели липидного обмена и степень поражения коронарного русла у больных с нестабильной стенокардией (НС).

Цель исследования: изучить особенности нарушения липидного обмена и поражения коронарного русла в зависимости от комбинированного носительства “ε4”-аллели ε2ε3ε4 полиморфизма гена Апо Е и “S2”-аллели SstI полиморфизма гена Апо СIII у больных НС.

#### Материал и методы

В исследование включено 141 больных, с НС IIВ класс (Braunwald E. et al., 1989), у которых по данным коронарографии выявлено наличие коронарного атеросклероза различной степени. Группу сравнения составили 50 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными по полу и возрасту, не имеющихотягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда, перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом 2 типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II-III степени (АД >159/99 мм рт.ст.), гипотонией (АД <100/60 мм рт.ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, пороками сердца, до поступления длительно принимающих гиполипидемические препараты и ингибиторы АПФ, с хронической СН выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью.

Использовали следующие методы исследования: оценку традиционных факторов риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет; физикальное обследование; клинические и биохимические лабораторные методы; ЭКГ в 12 отведениях; ЭхоКГ и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий; коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК), биомаркеры липидного обмена аполипопротеин А (Апо AI), аполипопротеин В (Апо В), соотношение Апо В/Апо AI, липопротеин-α, биомаркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вч СРБ), фибриноген, СОЭ, лейкоциты) определяли на автоанализаторе “Daytona” (RANDOX, Ирландия).

Коронарография выполнялась на установке Allura CV-20 (Philips, Нидерланды). Степень сужения сосуда оценивалась визуально с характеристикой: нормальная коронарная артерия, измененный контур артерии без определения степени стеноза, сужение <50%, сужение на 51-75%, 76-95%, 95-99% (субтотальное), 100% (окклюзия). Существенным рассматривали сужение артерии >50%. Гемодинамически незначимым считалось сужение просвета сосуда <50%. Генотипирование ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо Е и SstI полиморфизма гена Апо СIII проводили методом ПЦР в лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз с использованием термоциклера PCR Systems 2700 (“Applied Biosystems”, США) и в лаборатории АГ и МГИ РСЦК на термоциклере GeneAmp PCR Systems 9700 (“Applied Biosystems”, США). Для проведения ПЦР амплификации использовали набор (лаборатория СибЭнзим, Россия). Для гена Апо СIII использовалась следующая последовательность праймеров [Ahmad Reza Vandegi et al, 2011]:

Апо СIII F: 5' — GGTGACCGATGGCTTCAGTTCCTGA-3' (26 н.)

Апо СIII R: 5' — CAGAAGGTGGATAGAGCGCTGGCCT-3' (25 н.)

Для гена Апо Е использовалась следующая последовательность праймеров: [Hixson J. и Wenham P. R., 1991, 1990]:

Upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCACA3'

Downstream primer = 5'ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACACTGCCA3'.

Базисная терапия включала: антикоагулянты (гепарин или клексан) в остром периоде (100%), антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (биспролол, 100%), при необходимости нитраты (95%) ингибиторы АПФ (95%).

При проведении статистического анализа полученных данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel и пакет статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость

Таблица 1

Распределение частоты носителей аллелей “S2” гена Apo CIII и “ε4” гена Apo E у больных HC и здоровых лиц n (%)

Гены		Больные HC (n=141)	Здоровые (n=50)	P
SstI полиморфизм гена Apo CIII	S2-носители	51 (27,6%)	9 (18%)	P<0,05
	не-S2 носители	90 (72,3%)	41 (82%)	
ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена Apo E	ε4-носители	87 (61,7%)	6 (12%)	P<0,001
	не-ε4 носители	54 (38,3%)	44 (88%)	

**Примечание:** P<0,05, P<0,001 — достоверность различия относительно группы здоровых лиц.

**Сокращения:** Apo E — аполипопротеин E, Apo CIII — аполипопротеин CIII.

Таблица 2

Оценка исходных показателей липидного обмена и уровня биомаркеров в зависимости от комбинированного носительства аллелей “S2” гена Apo CIII и “ε4” гена Apo E у больных HC (M±SD)

Показатели	I группа больные HC носители (n=37)	II группа больные HC (n=104)	P
ОХС, мг/дл	238,0±54,3	220,6±39,8	P<0,05
ТГ, мг/дл	245,9±95,0	234,7±93,7	Нд
ХС ЛПНП, мг/дл	154,7±51,5	138,8±37,6	P<0,05
ХС ЛПВП, мг/дл	34,1±6,3	36,8±6,8	P<0,05
ХС ЛПОНП, мг/дл	49,2±19,0	46,9±18,7	Нд
КА, отн.ед.	6,2±2,0	5,2±1,4	P<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,7	5,8±1,3	Нд
Apo A-I, мг/дл	133,8±21,3	139,1±22,2	Нд
Apo B, мг/дл	115,0±24,9	107,0±25,7	Нд
ApoB/ApoA-I, ед.	0,9±0,3	0,8±0,2	P<0,05
ЛП (а), мг/дл	30,1±22,8	34,7±35,5	Нд

**Примечание:** P<0,05 — достоверность межгрупповых различий.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности, ApoAI — аполипопротеин А, ApoB — аполипопротеин В, ApoB/ApoAI — соотношение аполипопротеинов В и АI, ЛП (а) — липопротеин-α.

полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения стандартными методами. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические методы анализа: критерий Вилькоксона для последовательных измерений и критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного  $\chi^2$ , Колмогорова-Смирнова. Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию  $\chi^2$ .

### Результаты

При сравнительной оценке распределения частоты носительства полиморфных аллелей гена Apo E, среди больных HC достоверно чаще наблюдалось носительство “ε4” (61,7%), чем среди здоровых лиц (12%) (ОШ 11,82; 95% ДИ 4,7-29,6;  $\chi^2=34,535$ , P<0,001) (табл. 1). При этом уровень Apo B у больных

ε4-носителей оказался достоверно выше (113,9±26,8 мг/дл), относительно не-ε4 носителей (100,3±20,9 мг/дл, p<0,05) и наблюдалась тенденция к более высоким значениям ОХС и ХС ЛПНП. Это подтверждает потенциально более высокую атерогенность дислипидемии у ε4-носителей.

При анализе распределения частоты носительства “S2” аллеля гена Apo CIII, среди больных HC оказалось достоверно больше носителей “S2” — 51 (27,6%), по сравнению со здоровыми лицами — 9 (18%) (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,161-5,740, p<0,05,  $\chi^2=4,844$ ) (табл. 1). При этом у носителей S2 аллеля наблюдался достоверно более высокий уровень ТГ (261,2±113,7; p<0,05), который, как известно, является одним из показателей атерогенной дислипидемии, относительно группы не S2-носителей (225,8±87,3). В то же время средние показатели ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и биомаркеры липидного обмена: Apo AI, Apo B и соотношение Apo B/Apo AI между группами не различались.

Вышеизложенное послужило основанием для выделения в одну группу пациентов с комбинацией носительства “повреждающих” аллелей: “ε4”

Таблица 3

**Сравнительная оценка данных коронароангиографии в зависимости от комбинированного носительства “повреждающих” аллелей “S2” гена Апо СIII и “ε4” гена Апо Е у больных НС п (%)**

Показатели	I группа больные НС (n=37)	II группа больные НС (n=104)	P
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий	36 (97,3%)	89 (85,5%)	нд
1-сосудистое	7 (18,9%)	24 (23,1%)	нд
2-сосудистое	7 (18,9%)	24 (23,1%)	нд
3 и многососудистое	22 (59,5%)	41 (39,4)	P<0,05
Без ангиографических признаков стенозов коронарных артерий	1 (2,7%)	15 (14,4%)	нд

**Примечание:** P<0,05 — достоверность различия между группами.

и “S2” — 37 больных (26,2%, I группа), против остальных (II группа) — 104 (73,8%) больных для изучения влияния комбинированного носительства “ε4” и “S2” на показатели липидного обмена у больных НС (табл. 2).

При сравнительном изучении показателей липидного спектра, уровни ОХС ( $238,0 \pm 54,3$ ) и ХС ЛПНП ( $154,7 \pm 51,5$ ) в I группе больных достоверно превышали (P<0,05), значения ОХС ( $220,6 \pm 39,8$ ) и ХС ЛПНП ( $138,8 \pm 37,6$ ) во II группе. Одновременно, у больных I группы отмечалось более низкое значение уровня ХС ЛПВП ( $34,1 \pm 6,3$ , P<0,05), относительно II группы ( $36,8 \pm 6,8$ ). Вышеперечисленные изменения уровня липидов обусловили достоверно более высокий уровень КА ( $6,2 \pm 2,0$ , P<0,01) — интегрального показателя дислипидемии в I группе больных, по сравнению со II группой ( $5,2 \pm 1,4$ ). При этом средние показатели уровня ТГ в изучаемых группах существенно не различались. Уровень Апо В оказался несколько выше ( $115,0 \pm 24,9$  мг/дл), а уровень Апо А-I — ниже ( $133,8 \pm 21,3$ ) в I группе, что обусловило достоверно более высокое значение соотношения Апо В/Апо А-I —  $0,9 \pm 0,3$  (P<0,05), относительно II группы ( $107,0 \pm 25,7$ ,  $139,1 \pm 22,2$  и  $0,8 \pm 0,2$ ), соответственно (табл. 2).

По тяжести поражения коронарного русла пациенты были разделены на имевших одно, двух — и трех-сосудистое поражение КА (табл. 3). При сравнительном анализе в наиболее тяжелой группе больных с наличием трех — и более стенозов достоверно преобладали больные I группы (59,5%), по сравнению со II (39,4%) группой (ОШ 2,25, ДИ 1,05-4,84,  $\chi^2=3,659$ , P<0,05).

**Обсуждение**

Одним из наиболее плодотворных подходов к изучению генетических механизмов развития ИБС является выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием заболевания. Такие ассоциативные исследования дают возможность установить вовлеченность в патогенез ИБС конкретных генов-кандидатов и на этой основе выявить группы лиц

с более высоким генетическим риском развития ИБС. Особенностью настоящего исследования было изучение распределения ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо Е среди больных НС и здоровых лиц узбекской национальности.

В подысследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S, было показано, что среди обследованных пациентов, перенесших инфаркт миокарда ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не-ε4 носителями были 63,5% [11]. При этом, принимавшие плацебо ε4-носители имели почти вдвое более высокий риск смертности, относительно не-носителей (15,7% и 9%; ОШ 1,8, 95% ДИ: 1,1-3,1). Результаты настоящего исследования подтвердили, что среди больных НС отмечается накопление “повреждающей” ε4-аллели (61,7%), по сравнению с группой здоровых лиц (12%) ( $\chi^2=34,535$ , P<0,0001).

Связь между SstI полиморфизмом гена Апо СIII и повышенным риском развития ИБС подтверждена результатами генетического анализа в рамках классического Фремингемского исследования [12]. Достоверные различия в распределении частот “повреждающей” S2-аллели гена Апо СIII в группах больных НС и группой здоровых лиц, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным маркером SstI гена Апо СIII и риском прогрессирования ИБС.

Как показали результаты исследования, комбинированное носительство двух повреждающих аллелей: “S2” гена Апо СIII и “ε4” гена Апо Е является одним из факторов, повышающих риск развития атерогенной дислипидемии и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, что может оказаться полезным дополнительным маркером при оценке сердечно-сосудистого риска и показаний для коронарографии.

**Заключение**

У больных коронарным атеросклерозом достоверно чаще встречается носительство повреждающих аллелей: “ε4” полиморфизма гена Апо Е (P<0,05)

и “S2” гена Апо СIII ( $P<0,001$ ). При этом комбинированное носительство двух повреждающих аллелей наблюдалось примерно у четверти (26,2%) больных, сопровождалось достоверно более высоким уровнем ОХС ( $P<0,05$ ), ХС ЛПНП ( $P<0,05$ ), соотношения Апо

В/Апо А-I ( $P<0,05$ ), и более низким значением ХС ЛПВП ( $P<0,05$ ). По результатам коронарографии у больных этой группы чаще наблюдалось трёх — и многососудистое поражение коронарного русла (ОШ 2,25, ДИ 1,05-4,84,  $\chi^2=3,659$ ,  $P<0,05$ ).

### Литература

1. Vinogradova SV. The role of apolipoprotein E gene polymorphism in the development of atherosclerosis (review). *Medical Genetics*; 2006; 2: 3-10. Russian (Виноградова С.В. Роль полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза (обзор) *Медицинская генетика*. 2006, 2: 3-10).
2. Ward H, Mitrou PN, Bowman R, et al. APOE genotype, lipids, and coronary heart disease risk: A prospective population study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1424-9.
3. Anoop S, Anoop M, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian J Med Res* 2010; 132: 363-78.
4. Bonnet E, Bernard J, Fauvel J, et al. Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipotrophy in HAART-receiving patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24: 169-71.
5. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 10: 1056.
6. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1345-52.
7. Tsai MY, Ordovas JM. APO CIII mutation, serum triglyceride concentrations, and coronary heart disease *Clin. Chem.* 2009; 55: 1274-6.
8. Bekmetova FM, Kan LE, Hoshimov SU, Kurbanov RD. Clinical value distribution of polymorphism of the lipidtransport systems genes in patients with unstable angina and coronary heart disease in family history. *Eurasian heart journal* 2013; 4: 51-59. Russian (Бекметова Ф.М., Кан Л.Э., Хашимов Ш.У., Тригулова Р.Х., Курбанов Р.Д. Клиническое значение распределения генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощённым семейным анамнезом *Евразийский кардиологический журнал* 2013, 4: 51-9).
9. Eshpulatov AS, Hashimov SU, Bekmetova FM, et al. Influence of the SstI polymorphism in the Apolipoprotein CIII gene on the dyslipidemia and coronary lesions in patients with unstable angina. *International journal of biomedicine* 2014; 4: 15-9.
10. Eshpulatov AS, Hashimov SU, Bekmetova FM, et al. Distribution of gene APO CIII polymorphism in unstable angina patients with three-vessel coronary arteries lesion. *Cardioangiologi and Revmatology* 2014; 7: 23-9. Russian (Эшпулатов А.С., Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Особенности распределения полиморфизма гена АПО СIII у больных нестабильной стенокардией с трёх-сосудистым поражением коронарного русла. *Кардиоангиология и ревматология*. Россия, Красноярск 2014; 7: 23-9).
11. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study *Circulation* 2000; 101: 1366-71.
12. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study *Atherosclerosis* 2001; 158: 173-81.

## ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\*

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ MET235/235THR ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА AGT В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Муженя Д. В.<sup>1</sup>, Тугуз А. Р.<sup>1</sup>, Ашканова Т. М.<sup>2</sup>, Пшидаток А. Р.<sup>2</sup>, Смольков И. В.<sup>1</sup>, Шумилов Д. С.<sup>1</sup>

**Цель.** Исследование Met235Thr полиморфизмов гена AGT, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как ранних молекулярно-генетических предикторов профессиональных заболеваний у квалифицированных спортсменов Республики Адыгея (РА).

**Материал и методы.** Распределение Met235/235Thr полиморфных вариантов AGT гена исследовано SNP — методом (single nucleotide polymorphism) с аллель-специфическими праймерами и электрофоретической детекцией результатов (НПФ "Литех"). С704Т полиморфизмы гена AGT (rs699) с заменами нуклеотида цитозина на тимин в 704 позиции гена и метионина на треонин (Met>Thr) в 235 аминокислотной последовательности ангиотензиногена типированы в образцах геномной ДНК квалифицированных спортсменов (n=40), доноров (n=120) и больных с ССЗ (n=64) в возрасте 23-65 лет из двух этнических групп адыгов и русских. Экспериментальные данные проанализированы адекватными статистическими методами (SPSS Statistics 17.0).

**Результаты.** Частоты 235Thr аллеля и Thr235Thr генотипа гена AGT статистически значимо повышены в группе больных по сравнению с контролем ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=5,84$ ;  $p=0,01$ ,  $\chi^2=6,2$ ) и спортсменами ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=6,15$ ;  $p=0,02$ ,  $\chi^2=5,04$ ). Высокий риск развития ССЗ у носителей как аллельного 235Thr варианта (OR=4,34) так и Thr235Thr мутантного генотипа (OR=3,89), обусловленный повышением уровня ангиотензиногена в плазме крови, подтверждает его ассоциацию с болезнями сердечного континуума (БСК) у жителей РА. В условиях интенсивных физических нагрузок Thr235Thr генотип у квалифицированных спортсменов является неблагоприятным фактором, приводящим к кардио-васкулярной патологии.

**Заключение.** Полученные новые данные о повышении частоты прогностически неблагоприятного Met235/235Thr полиморфизмов гена AGT ССЗ у квалифицированных спортсменов могут быть использованы в качестве ранних молекулярно-генетических предикторов нарушений в работе сердечно-сосудистой системы на индивидуальном уровне, а также для формирования групп риска с последующей корректировкой тренировочного процесса.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 48–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-48-52>

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая заболевания, спортсмены, ранние предикторы, Met235/235Thr полиморфизмы гена AGT, rs699.

<sup>1</sup>ФБГОУ ВПО Адыгейский государственный университет, НИИ комплексных проблем, Майкоп; <sup>2</sup>ГБУЗ РА Адыгейская республиканская клиническая больница, Майкоп, Республика Адыгея, Россия.

Муженя Д. В. — к.б.н., инженер-генетик, иммуногенетической лаборатории, Тугуз А. Р.\* — д.б.н., зав. иммуногенетической лабораторией, Ашканова Т. М. — кардиолог, врач высшей категории, Пшидаток А. Р. — нейрохирург, врач высшей категории, Смольков И. В. — аспирант, Шумилов Д. С. — аспирант.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lab\_genetic@mail.ru

AGT — ангиотензин, ALFRED — "The Allele Frequency Database", SNP — single nucleotide polymorphism (единичные нуклеотидные замены), АГ — артериальная гипертензия, АРКБ — адыгейская республиканская клиническая больница, БСК — болезни сердечного континуума, ВС — внезапная смерть, ИИ — ишемический инсульт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РА — Республика Адыгея, ССС — сердечно-сосудистая система, ССЗ — сердечнососудистые заболевания, СН — стенокардия напряжения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 14.10.2016  
Рецензия получена 17.10.2016  
Принята к публикации 24.10.2016

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MET235/235THR POLYMORPHISMS OF GENE AGT FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PROFESSIONAL SPORTSMEN

Muzhenya D. V.<sup>1</sup>, Tuguz A. R.<sup>1</sup>, Ashkanova T. M.<sup>2</sup>, Pshidatok A. R.<sup>2</sup>, Smolkov I. V.<sup>1</sup>, Shumilov D. S.<sup>1</sup>

**Aim.** Assessment of Met235Thr polymorphisms of gene AGT, related to cardiovascular diseases (CVD), as early genetic predictors of occupational diseases in professional sportsmen in Adyghea Republic (AR).

**Material and methods.** Dispersion of Met235/235Thr polymorphic variants of AGT gene studied via SNP-method (single nucleotide polymorphism) with allele-specific primers and electrophoretic detection of results (NPF "Litech"). С704Т polymorphisms of gene AGT (rs699) with replacements of cytosine by thymine at 704 position of gene, and methionine by threonine (Met>Thr) at 235 aminoacid consequence of angiotensine, were typed in the specimens of genomic DNA of professional sportsmen (n=40), donors (n=120) and CVD patients (n=64) aged 23-65 y.o., from two ethnicities — Adyges and Russians. Experimental findings were analyzed with relevant statistical software (SPSS Statistics 17.0).

**Results.** Prevalence of 235Thr allele and Thr235Thr genotype of AGT is significantly higher in the group of patients comparing to healthy controls ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=5,84$ ;  $p=0,01$ ,  $\chi^2=6,2$ ) and sportsmen ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=6,15$ ;  $p=0,02$ ,  $\chi^2=5,04$ ). High risk of CVD development in carriers of allele 235Thr variant (OR=4,34) as Thr235Thr mutation genotype (OR=3,89), caused by the increase of agiotensine level in blood

plasma, confirms its association with the diseases of cardiovascular continuum (DCC) in AR inhabitants. Under conditions of intensive physical exertion the Thr235Thr genotype of qualified sportsmen is an adverse factor leading to cardiovascular pathology.

**Conclusion.** The new data obtained, on the increased incidence of prognostically adverse Met235/235Thr polymorphisms of the gene AGT for CVD in professional sportsmen, can be applied for early molecular and genetic predictors of cardiovascular disorders at individual level, as for defining of risk groups with further correction of training schedule.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 48–52  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-48-52>

**Key words:** cardiovascular diseases, sportsmen, early predictors, Met235/235Thr polymorphisms of gene AGT, rs699.

<sup>1</sup>FSBEI HPE Adyghea State University, SRI of Complex Problems, Maykop; <sup>2</sup>Adyghea Republic Clinical Hospital, Maykop, Adyghea Republic, Russia.

Внезапная смерть (ВС) у квалифицированных спортсменов в 85% всех случаев вызвана функциональными нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы (ССС), лимитирующей физическую работоспособность, а также интенсивность и длительность реакций целостного организма. По результатам многолетних наблюдений Maron VJ, et al., проведенных с 1980 по 2015гг, ВС или остановка сердца у тренированных спортсменов в 65% случаев была обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1].

Смертность от ССЗ среди квалифицированных спортсменов в возрасте 12-35 лет в 2,5 раза превышает данный показатель для лиц, не занимающихся спортом, что требует исследования причинно-следственных связей в системе ген-среда и определяет приоритетные направления в современной медицине спорта с поиском маркеров наследственной предрасположенности к развитию болезней сердечного континуума (БСК) [1, 2].

За последние 25 лет установлен спектр генов, ассоциированных с наиболее распространенными формами ССЗ, однако в соответствии с общепринятыми критериями ранжирования “ген-болезнь”, наибольший научный интерес представляют только 16, в несколько раз повышающие риск развития БСК [3].

Варьирование фенотипических проявлений одних и тех же генетических систем в разных этнических популяциях обусловлено однонуклеотидными заменами SNP (single nucleotide polymorphism), аллельными и инсерционно-делеционными вариантами генов. Это обуславливает необходимость региональных исследований по выявлению информативных молекулярно-генетических детерминант, ассоциированных с риском развития ССЗ, включая весь спектр промоторных и кодирующих локусов генов, анализ блочной структуры неравновесного сцепления, паттернов совместного наследования аллелей в гаплотипах квалифицированных спортсменов. Применение современных технологий в области молекулярной биологии повысит эффективность отбора в современном спорте высоких достижений, а также снизит риск срыва механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивных физических нагрузок [2].

Цель: исследование Met235Thr полиморфизмов гена *AGT*, ассоциированных с ССЗ, как ранних молекулярно-генетических предикторов профессиональных заболеваний у квалифицированных спортсменов Республики Адыгея (РА).

### Материал и методы

Распределение частот и ассоциации полиморфизмов генов *AGT* с БСК проанализировано у доноров, спортсменов и больных ССЗ. Группа квалифицированных спортсменов (n=40) представлена футболис-

тами клуба “Дружба” (n=20), баскетболистами команды “Динамо” г. Майкопа (n=10) и членами сборной РА по легкой атлетике (бег на средние дистанции, n=10) в возрасте 18-25 лет (средний возраст  $22,7 \pm 3,45$ ).

Клинические диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и др. ССЗ подтверждены данными стандартных биохимических показателей крови (дислипидемия), скрининговых и инструментальных исследований у 64 пациентов кардиологического отделения АРКБ (возраст 47-60 лет,  $53,4 \pm 5,7$ ) врачом-кардиологом высшей квалификационной категории Т. М. Ашкановой.

В контрольную группу отобраны 120 неродственных здоровых доноров — адыгов и русских (18-24 лет), не занимающихся профессиональным спортом. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и с письменного информированного согласия всех участников.

Геномная ДНК обследованных лиц выделена из периферической крови “ДНК-экспресс-кровь” НПФ “Литех” и тестирована на спектрофотометре “NanoDrop 2000c” (Thermo Scientific, USA). Распределение полиморфизмов генов *AGT* (Met235Thr), исследовано SNP (single nucleotide polymorphism) — методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ “Литех” на базе иммуногенетической лаборатории НИИ КП Адыгейского государственного университета (г. Майкоп, РА). Статистически значимые различия ( $P < 0,05$ ) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера,  $\chi^2$  (кси-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds ratio или OR), 95% доверительного интервала (95% CI) в SPSS Statistics 17.0.

### Результаты и обсуждение

Маркерами срыва адаптационных механизмов функционирования ССС являются полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, т.к. их белковые продукты играют ключевую роль в регуляции основных физиологических процессов. Выбор *AGT* обусловлен его значимостью в функционировании ССС [2, 4].

Наиболее изучены полиморфизмы гена *AGT* с заменой нуклеотидов цитозина на тимина в кодирующей области 2 экзона (C704T, rs 699), с последующей заменой метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне аминокислотной последовательности (Met235Thr или M235T) ангиотензиногена. Ассоциации 235T аллеля гена *AGT* с риском развития артериальной гипертензии (АГ) и ИБС подтверждена в мета-анализах для европеоидов, коренных жителей Азии и русских жителей, проживающих в различных регионах России. Однако прогностическая

Таблица 1

Частоты M235/ 235T аллелей и генотипов гена AGT в обследованных группах

Группы	Генотипы			Аллели		p OR (95% CI)		
	MM	MT	TT	M	T	p1	p2	p3
Контроль (n=45)	33,3%	50,0%	16,7%	0,555	0,445	p1<0,05 OR1=4,34 1,8-12,19 (95% CI) OR2=2,5 1,2-5,19 (95% CI)	p2<0,05 OR1=3,89 1,63-9,38 (95% CI) OR2=2,41 1,11-5,25 (95% CI)	P3>0,05
Больные ССЗ (n=34)	11,7%	53,0%	36,3%	0,382	0,618			
Спортсмены (n=37)	27,0%	51,4%	21,6%	0,527	0,473			

Примечания: p — достоверность различий для контроля и больных ССЗ (p1), спортсменов и больных ССЗ (p2), контроля и спортсменов (p3), OR1 — относительный риск (для генотипов), OR2 — относительный риск (для аллелей).

Таблица 2

Частоты полиморфизмов гена AGT в этнических группах русских и адыгов

Национальность	Аллели/генотипы	Частоты аллелей			p*	χ <sup>2</sup> , OR (95% CI)
		Спортсмены n=261	Контроль n=201	Больные СЗ n=141		
Русские					p>0,05	χ <sup>2</sup> =3,92 OR1=2,18 0,82-5,82 (95% CI)
	M235M (MM)	27,0%	22,2%	14,2%		
	M235T (MT)	50,0%	44,4%	42,9%		
	T235T (TT)	23,0%	34,4%	42,9%		
	Met235	0,519	0,444	0,357	p <sup>†</sup> <0,05	
	235Thr	0,481	0,556	0,643		
Адыги		n=112	n=252	n=162	p>0,05	χ <sup>2</sup> =4,06 OR2=2,38 1,02-5,91 (95% CI)
	M235M (MM)	27,27%	44,0%	12,5%		
	M235T (MT)	54,54%	36,0%	56,3%		
	T235T (TT)	18,19%	20,0%	31,2%		
	Met235	0,545	0,620	0,406	p <sup>††</sup> <0,05	
	235Thr	0,454	0,380	0,594		

Примечания: p\* — статистически-значимые; различия для спортсменов и больных (†), статистически-значимые различия для контроля и больных (††), OR — относительный риск, 1 — русские, 2 — адыги.

роль 235T SNP при ССЗ для мировых популяций неоднозначна [4].

Результаты экспериментальных исследований по распределению частот Met235Thr гена AGT в трех обследованных группах жителей РА и оценка риска развития БСК представлены в таблице 1.

Статистически значимое повышение частоты 235Thr аллеля и Thr235Thr генотипа гена AGT в группе больных, по сравнению с контролем (p=0,05, χ<sup>2</sup>=5,84; p=0,01, χ<sup>2</sup>=6,2) и спортсменами (p=0,05, χ<sup>2</sup>=6,15; p=0,02, χ<sup>2</sup>=5,04), высокий риск развития ССЗ у носителей как аллельного варианта (OR=4,34), так и мутантного генотипа (OR=3,89) подтверждает его ассоциацию с ССЗ у жителей РА. Связь 235Thr полиморфизма гена AGT с неблагоприятным исходом ИМ в молодом возрасте отмечена в работах Elis KL, et al. [5], Nara M, et al. [6].

Elis KL, et al., проанализировав 4 гена, входящих в систему ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), ассоциированных с риском развития ранней смерти от ИМ среди жителей Новой Зеландии (n=1186) установили, что наибольшей прогностической значимостью обладает TT генотип и T аллель гена AGT в сравнении с другими исследованными полиморфизмами. В свою очередь Joshi PH, et al. [7], при детальном изучении 27 биомаркеров, а также 15 полиморфизмов 12-ти генов у ста человек, перенесших инфаркт миокарда на фоне наследственной отягощенности, показал, что носители гомозиготного T235T генотипа и 235T аллели гена AGT имеют повышенный риск ИМ. В дополнение к этому Nara M, et al., наблюдая на протяжении 5 лет за пациентами, перенесшими ИМ (n=3149), пришли к выводу, что лица с T235T мутантным гомозиготным генотипом имеют более низкий процент выживаемости в сравнении с нормальным M235M генотипом. Подтверждением ассоциации 235T полиморфизма и T235T генотипа гена AGT с АГ в детском возрасте являются экспериментальные данные, полученные автором [7] в лонгитюдном исследовании на протяжении 35 лет (1977-2012) с участием 507 человек [5-7].

Замена метионина на треонин в 235 позиции пептидной цепи может приводить к нарушению концентрации ангиотензиногена в плазме крови, что является неблагоприятным фактором, повышающим риск ССЗ у квалифицированных спортсменов в условиях повышенных физических нагрузок. Следует отметить, что “мутантный” 235Т полиморфизм гена *AGT*, по мнению Lifton RP, et al. (1995), способствующий удержанию воды в организме при нехватке соли, может быть родоначальным аллельным вариантом на ранних этапах развития человечества [2, 3].

Влияние M235T полиморфизмов гена *AGT* на риск развития ССЗ в различных этнических группах отражено в трех крупных мета-анализах (Liang X, et al., 2013, Sui X, et al., 2013, Wang YI, et al., 2014), проведенных независимыми авторами в период с 2013 по 2014гг. На основе 75 работ, включавших 28109 жителей Юго-Восточной Азии с подтвержденными БСК установлено, что T235T генотип повышает риск развития инфаркта миокарда примерно в 3 раза чаще, чем дикий M235M вариант. В случае с европейцами эта закономерность не прослеживается [8-10].

В РФ аналогичные работы единичны, поэтому нами проведены исследования по распределению частот M235/235T аллелей и генотипов гена *AGT* в норме и при ССЗ, в зависимости от этнической принадлежности обследуемых лиц (табл. 2)

При этногенетическом анализе распределения исследуемых SNP в обследованных группах, достоверные различия между больными и контрольной группой были выявлены преимущественно в популяции адыгов (табл. 2). Повышенные частоты прогностически неблагоприятного 235T аллеля в контроле и у квалифицированных спортсменов (адыгов и русских) могут существенно повышать риск развития сердечно-сосудистой патологии в условиях интенсивных физических нагрузок (табл. 2).

В мировых популяциях по БД “The Allele Frequency Database”, наиболее высокие частоты “мутантного” 235T аллеля гена *AGT* отмечены у датчан (0,593) и ирландцев (0,585), а самые низкие показатели — в популяциях Восточной Азии (0,176). У этнических адыгов и русских в РА распределение полиморфного

варианта 235Thr гена *AGT* достоверно не отличается от среднеевропейских и российских популяций. Частоты “мутантного” T235T генотипа у жителей РА почти в 2,5 раза превышают показатели, приведенные в отечественных работах [11, 12].

Наши исследования согласуются с данными Kurbanova D, et al. (2012), Srivastava K, et al. (2012), Hara M, et al. (2013), Elis KL, et al. (2013), Joshi PH, et al. (2013) и Al-Hazzani A, et al. (2014), подтверждающими, что гомозиготный Thr235Thr генотип и 235Thr аллель являются прогностически неблагоприятными факторами риска развития ССЗ, в частности, ИБС и ИМ. В условиях интенсивных физических нагрузок носительство типированных SNP и генотипов у спортсменов, независимо от их этнической принадлежности, предрасполагает к повышенному риску БСК. Поэтому представляется целесообразным рекомендовать исследование M235T гена *AGT* при целенаправленном отборе в спорт высших достижений [3-8, 15-17].

### Заключение

Экспериментально установлено, что 235Thr аллель и гомозиготный Thr235Thr генотип *AGT* (rs699) ассоциированы с риском развития таких клинических форм ССЗ как ИМ, ИБС. 235Thr полиморфизм гена *AGT* является перспективным молекулярно-генетическим маркером ССЗ, имеющим прогностическую значимость в плане ранней донозологической диагностики патологий в работе ССС у квалифицированных спортсменов в молодом возрасте, проявляющихся под воздействием интенсивных физических нагрузок.

235Thr аллель и гомозиготный Thr235Thr генотип *AGT* (rs699) ассоциированные с риском развития ИМ, ИБС, могут быть использованы в качестве наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов ССЗ у квалифицированных спортсменов.

235Thr полиморфизм гена *AGT* является перспективным молекулярно-генетическим маркером ССЗ, имеющим прогностическую значимость в плане ранней донозологической диагностики патологий в работе ССС проявляющихся под воздействием интенсивных физических нагрузок.

### Литература

- Barry J, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015; 132: 129-38.
- Lifton RP Genetic determinants of human hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92(19): 8545–8551.
- HuGENavigator [электронный ресурс] — <https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/>. (дата обращения 19.08.2016).
- Muzhenya DV. Pathophysiological role and prognostic significance of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (*AGT*) in diseases of the heart of the continuum (HC). *AGU bulletin*. It is gray. natural and mathematical and technical science 2012; 93: 66-79. Russian (Муженя Д. В. Патолофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (*AGT*) при болезнях сердечного континуума (БСК). *Вестник АГУ. Сер. естественно-математических и технических наук* 2012; 93: 66-79).
- Ellis KL, Palmer BR, Frampton, CM, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal Human Hypertensive* 2013; 27(4): 237-44.
- Hara M, Sakata Y, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Polymorphisms and 5-Year Mortality in Survivors of Acute Myocardial Infarction. A Report From the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study. *International Heart Journal* 2014; 55: 189-96.
- Joshi PH, Xu H, LeStrange R, et al. The M235T single nucleotide polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with coronary artery calcium in patients with a family history of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 226(2): 433-9.

8. Liang X, Qiu J, Liu X, et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene* 2013; 15: 73-9.
9. Sui X, Gao C. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies. *Molecular Biology Reports* 2013; 40(7): 4439-45.
10. Wang YJ, Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System* 2014; 15(3): 294-300.
11. The Allele Frequency Database [электронный ресурс] — <http://alfred.med.yale.edu>. (дата обращения 7.09.2016).
12. Gazizova RG. Association of polymorphisms of genes of predisposition to hypertensive disease among Russian and Tatar Republic Tatarstan. *Scientific notes of the Kazan State University* 2005, 3: 56-69. (Газизова Р.Г. Ассоциации полиморфизмов генов предрасположенности к гипертонической болезни среди русских и татар Республики Татарстана. Ученые записки Казанского государственного университета 2005, 3: 56-69.)
13. Krasnova OA. The relationship of angiotensinogen gene M235T polymorphism with clinical and functional parameters and 5-year prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Heart Failure* 2010, 3(59): 153-156. (Краснова О.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Сердечная недостаточность*, 2010, 3(59): 153-156.)
14. Hazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. Variability of angiotensinogen gene in patients with chronic heart failure at different speeds NA+/Li+ -protivotransporta. *Practical Medicine. "Cardiology"*, 2013, 3(71): 63-67. (Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. [и др.] Вариабельность гена ангиотензиногена у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной скоростью NA+/Li+ -противотранспорта. *Практическая медицина. "Кардиология"* 2013, 3(71): 63-67.)
15. Kurbanova D, Eliseyeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. *Turk Cardiology* 2010; 38(7): 466-72.
16. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J, et al. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012; 15: 399-406.
17. Al-Hazzani A, Daoud MS, Ataya FS, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease. *Journal of Biological Research-Thessaloniki* 2014; 21: 123-38.

## ВНИМАНИЕ!

**Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\***

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ГЛЮКОЗОЙ И ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ

Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Смирнов Д. А.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Школьников М. А.<sup>2</sup>, Школьников В. М.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценить ассоциации различных уровней глюкозы с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ССС) среди населения 55 лет и старше.

**Материал и методы.** Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье". Всего обследовано 1876 участников в возрасте 55 лет и старше, оценивались традиционные ФР и наличие определенной ИБС исходя из стратификации по квинтилям уровня глюкозы в крови: <5,1 ммоль/л, 5,1-5,5 ммоль/л, 5,51-5,89 ммоль/л, 5,9-6,59 ммоль/л, >6,59 ммоль/л. Эпидемиологический диагноз определенной ИБС ставился на основании алгоритмов вопросника Роуза и результатов анализа ЭКГ по МК. Наблюдение за смертностью составило в среднем 7,05 лет. Зарегистрировано 411 случаев смерти, из которых 247 — от ССЗ. Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATA.

**Результаты.** Относительный риск смерти от всех причин после коррекции на пол, возраст и наличие диабета был достоверно выше среди лиц с уровнем глюкозы ниже 5,1 ммоль/л. Подобные ассоциации между глюкозой и общей смертностью оставались достоверными после поправки на пол, возраст, диабет, ИБС и/или традиционные факторы риска. При этом, самое значимое снижение смертности отмечено у лиц с уровнем глюкозы равным 5,51-5,89 ммоль/л. Вместе с тем, более высокие уровни глюкозы также ассоциировались с более высокой смертностью, но не достоверно. При оценке вклада глюкозы в ССС были получены похожие ассоциации, хоть и не столь значимые. Достоверная взаимосвязь с ССС выявлена только в отношении лиц с уровнем глюкозы равным 5,51-5,89 ммоль/л.

**Заключение.** Ассоциации глюкозы с общей и ССС у населения 55 лет и старше носят L-образный характер. Наибольшая общая и ССС выявлена среди лиц с уровнем глюкозы <5,1 ммоль/л.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 53–57**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-53-57>

**Ключевые слова:** глюкоза крови, ишемическая болезнь сердца, традиционные факторы риска, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; <sup>3</sup>Институт Демографических Исследований Макса Планка, Росток, Германия.

Имаева А. Э.\* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Смирнов Д. А. — лаборант исследователь отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, директор, Школьников В. М. — руководитель лаборатории демографии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Almaeva@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МК — Миннесотский код, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 14.10.2016

Рецензия получена 17.10.2016

Принята к публикации 24.10.2016

## ASSOCIATION OF GLUCOSE WITH GENERAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY AMONG POPULATION FROM 55 YEARS AND OLDER

Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Смирнов Д. А.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Деев А. Д.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Школьников М. А.<sup>2</sup>, Школьников В. М.<sup>3</sup>

**Aim.** To evaluate association of various blood glucose levels with overall and cardiovascular mortality (CVM) among population 55 y.o. and older.

**Material and methods.** Current paper represents partially the prospective study "Stress, ageing and health". Totally, 1876 participants at the age 55 years and older included, assessed for traditional RF and presence of definite CHD according to quintile stratification by glucose levels in blood: <5,1 mmol/L, 5,1-5,5 mmol/L, 5,51-5,89 mmol/L, 5,9-6,59 mmol/L, >6,59 mmol/L. Epidemiological diagnosis of definite CHD was set based upon the algorithms and questionnaire by Rose and results of ECG by Minnesota coding. Follow-up lasted in average for 7,05 years. Totally, 411 lethal cases registered, among those 247 — from CVD. Statistics was done with STATA software.

**Results.** Relative total risk of death after correction by sex, age and diabetes was significantly higher among those with glucose lower than 5,1 mmol/L. Such relations of glucose and total mortality were significant after correction for sex, age, diabetes, CHD and/or traditional risk factors. Also, the most prominent decrease of mortality is found in glucose level 5,51-5,89 mmol/L. However, the highest glucose levels are associated with higher mortality, but not significantly. When assessing impact of

glucose on CVM, same associations were found, though not so much significant. Significant relation of CVM was found just for glucose level equal to 5,51-5,89 mmol/L.

**Conclusion.** Association of glucose with overall and CVM in population 55 y.o. and older is L-shaped. The highest overall and CVM is found in persons with glucose <5,1 mmol/L.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 53–57**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-53-57>

**Key words:** blood glucose, coronary heart disease, traditional risk factors, overall mortality, cardiovascular mortality.

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>Yu. E. Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; <sup>3</sup>Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) наравне с такими традиционными факторами риска как артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и нарушение липидного обмена является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [1-3]. При этом, некоторыми исследователями показаны достоверные ассоциации уровня глюкозы с риском развития ССЗ и смертности, независимо от наличия СД [4, 5]. Однако, в наиболее распространенных шкалах сердечно-сосудистого риска гликемия не учитывается. Например, PROCAM или Фрамингемская шкала включают сведения о наличии СД в анамнезе, что недостаточно для оценки потенциального влияния глюкозы на развитие ССЗ [6, 7]. В 2013г Braun J, et al. показали, что в шкале SCORE вместо уровня общего холестерина с тем же успехом можно использовать уровень глюкозы [5]. Однако по мнению авторов такую модель риска желательнее использовать в отношении лиц молодого и среднего возраста, а не у пожилых. Данное предположение справедливо в связи с несколько иным влиянием глюкозы на возникновение и течение заболеваний у лиц старшей возрастной группы. Так, имеются данные об ассоциации повышенного уровня глюкозы со снижением когнитивной функции и развитием деменции [8, 9]. В то же время, гипогликемия вследствие усиленного лечения СД среди лиц 55-64 лет с СД 2 типа ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [10]. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка ассоциаций различных уровней глюкозы с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ССС) среди населения 55 лет и старше.

### Материал и методы

Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), проведенного в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Минздрава России при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Проведение данной работы одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ и Экспертным Советом университета Дьюка. Все участники перед началом исследования подписывали информированное согласие. Средняя продолжительность наблюдения составила 7 лет.

Все участники исследования (1876 человек, из них 48% мужчины) в ходе обследования были опрошены по анкете, разработанной в отделе эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России с привлечением международных экспертов [11]. АГ характеризовалась наличием систолического артериаль-

ного давления (САД) равным 140 мм рт.ст. и выше или диастолического артериального давления (ДАД) 90 мм рт.ст. и выше или приемом гипотензивных препаратов. Артериальное давление измеряли дважды с интервалом примерно 2-3 минуты электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. В анализ включено среднее из двух измерений. Статус курения устанавливали по вопроснику, курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Ожирение определяли с помощью индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг)/(рост (м))<sup>2</sup>. Измерение роста и веса проводилось по стандартной методике. За ожирение принимали ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Диагноз СД являлся анамнестическим, т.е. устанавливался по вопроснику.

Для лабораторного обследования забор крови из локтевой вены проводился утром натощак после 12-14-часового голодания. Сыворотка крови была получена путем центрифугирования (2500 об./мин в течение 15 минут при температуре 4° С). В биохимическом анализе крови определяли показатели липидного профиля ферментным методом на автоанализаторе “Airion-200” (Италия), с использованием реактивов “Human” (Германия), а также уровень глюкозы натощак глюкозооксидазным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” (Япония) с использованием наборов фирмы “Human”. За дислипидемию принимали лиц с уровнем общего холестерина  $>5,0$  ммоль/л, ХС-ЛНП  $>3,0$  ммоль/л, ХС-ЛВП  $<1,0/1,2$  ммоль/л, триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л. Все участники были стратифицированы по квинтилям уровня глюкозы в крови ( $<5,1$  ммоль/л, 5,1-5,5 ммоль/л, 5,51-5,89 ммоль/л, 5,9-6,59 ммоль/л,  $>6,59$  ммоль/л).

Диагноз определенной формы ИБС устанавливался с помощью стандартной анкеты, подготовленной Лондонской школой гигиены и тропической медицины (вопросник ВОЗ (Rose)) и по результатам электрокардиограммы (ЭКГ), выполненной по стандартной методике в 12-ти отведениях на электрокардиографе со скоростью протяжки бумаги 25 мм в секунду, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК) [11-13]. ИБС ставили при наличии хотя бы одного из следующих состояний: стенокардии напряжения (по вопроснику ВОЗ), перенесенного крупноочагового ИМ (по МК — 111-127), ишемических изменений ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (по МК — 41, 42, 51, 52, без 31, 33) или нарушений ритма и проводимости, а именно мерцании или трепетании предсердий (по МК — 81), блокады левой ножки п. Гиса (по МК — 71), атрио-вентрикулярной блокады (по МК — 61, 62). Подробный протокол исследования опубликован ранее [11]. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время наблюдения зарегистрировано

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=978)	Все (n=1876)
Возраст (лет)	69,4 (±8,1)	67,7 (±7,3)	68,5 (±7,7)
ИБС	22,4% (201)	26,2% (256)	24,4% (457)
АГ	73,2% (657)	77,5% (758)	75,4% (1415)
Систолическое АД (мм рт.ст.)	144,9 (±23,8)	139,9 (±22,9)	142,3 (±23,5)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	83,4 (±12,8)	79,5 (±12,3)	81,4 (±12,7)
Курение	65,5% (586)	19,1% (187)	41,3% (773)
Ожирение	27,1% (243)	43,8% (427)	35,8% (670)
ИМТ (кг)	27,5 (±0,5)	29,4 (±0,5)	28,5 (±0,5)
Холестерин (ммоль/л)	5,6 (±1,1)	6,3 (±1,2)	6,0 (±1,2)
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 (±0,8)	1,4 (±0,7)	1,4 (±0,8)
ХС-ЛНП (ммоль/л)	3,8 (±1,0)	4,3 (±1,1)	4,1 (±1,1)
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,2 (±0,3)	1,3 (±0,3)	1,3 (±0,3)
Сахарный диабет	10,3% (92)	12,2% (119)	11,3% (211)
Глюкоза (ммоль/л)	6,2 (±1,7)	6,0 (±1,6)	6,1 (±1,7)

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности.

411 случаев смерти, в том числе 247 — в результате ССЗ.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистического анализа и доставки информации — STATA (Data Analysis and Statistical Software). В данном исследовании использованы методы стандартной описательной статистики, в частности вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик. Смертность изучалась с помощью метода пропорционального риска (Кокса). Анализ проводился при коррекции переменных на пол, возраст, наличие ИБС и факторы риска.

### Результаты

В исследование было включено 1876 участников, в том числе 211 (11,3%) лиц, страдающих СД. В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции. Женщины несколько чаще страдали ИБС, АГ ( $p=0,001$ ), СД и ожирением ( $p=0,001$ ), у них чаще выявлялись повышенные уровни холестерина и триглицеридов. Мужчины чаще курили ( $p=0,001$ ), у них отмечены более высокие показатели артериального давления ( $p=0,001$ ). Уровень глюкозы был также несколько выше среди мужчин и составил  $6,2 (\pm 1,7)$  ммоль/л, против  $6,0 (\pm 1,6)$  ммоль/л, соответственно.

Показатели распространенности ИБС, а также основных традиционных факторов риска были стратифицированы по квантилям глюкозы крови (рис. 1). ИБС чаще всего регистрировалась среди лиц с самым высоким и самым низким значением глюкозы. Достоверных различий по частоте дислипидемий в зависимости от уровня глюкозы выявлено не было. Наибо-

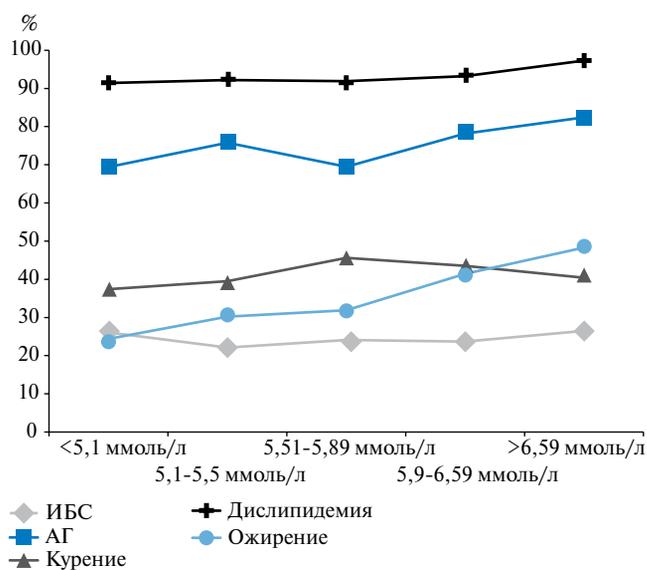


Рис. 1. Распространенность ИБС и факторов риска по квантилям глюкозы.

лее высокая распространенность АГ и ожирения отмечена при уровне глюкозы выше  $6,59$  ммоль/л (пятая квантиль глюкозы). Курили чаще всего лица с более высокими значениями глюкозы.

На рисунке 2 представлено распределение случаев смерти от всех причин и от ССЗ в зависимости от уровня глюкозы. Чаще всего умирали, в том числе и от сердечно-сосудистых причин лица с самым низким уровнем глюкозы —  $27,4\%$  и  $16,6\%$ , соответственно. Наименьшая смертность отмечена среди лиц с уровнем глюкозы, соответствующим 4 квантилю ( $5,51-5,89$  ммоль/л). Вместе с тем, при самых высоких уровнях глюкозы также выявлена более

Таблица 2

**Вклад различных уровней глюкозы в общую смертность**

Квинтили глюкозы (ммоль/л)	Модель 1 <sup>а</sup>	Модель 2 <sup>б</sup>	Модель 3 <sup>с</sup>	Модель 4 <sup>д</sup>
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
<5,1	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)
5,1-5,5	0,71 (0,52-0,97)*	0,71 (0,53-0,97)*	0,72 (0,53-0,98)*	0,73 (0,53-1,00)
5,51-5,89	0,63 (0,45-0,88)*	0,63 (0,45-0,87)*	0,63 (0,45-0,88)*	0,63 (0,45-0,87)*
5,9-6,59	0,67 (0,48-0,94)*	0,69 (0,47-0,92)*	0,66 (0,47-0,92)*	0,68 (0,47-0,92)*
>6,59	0,68 (0,47-0,96)*	0,68 (0,47-0,97)*	0,68 (0,48-0,98)*	0,70 (0,48-1,00)

**Примечание:** <sup>а</sup> — после коррекции на пол, возраст и наличие СД, <sup>б</sup> — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, <sup>с</sup> — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, <sup>д</sup> — после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС, \* — p<0,05.

**Сокращение:** ОР — отношение рисков.

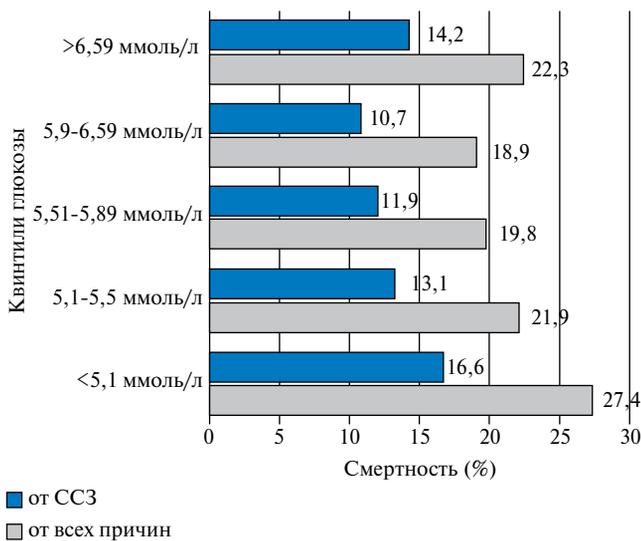
Таблица 3

**Вклад различных уровней глюкозы в сердечно-сосудистую смертность**

Квинтили глюкозы (ммоль/л)	Модель 1 <sup>а</sup>	Модель 2 <sup>б</sup>	Модель 3 <sup>с</sup>	Модель 4 <sup>д</sup>
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
<5,1	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)
5,1-5,5	0,74 (0,50-1,10)	0,74 (0,49-1,10)	0,73 (0,49-1,10)	0,76 (0,51-1,14)
5,51-5,89	0,66 (0,43-1,01)	0,65 (0,42-0,99)*	0,63 (0,41-0,98)*	0,64 (0,41-0,98)*
5,9-6,59	0,70 (0,45-1,08)	0,67 (0,45-1,04)	0,66 (0,43-1,02)	0,68 (0,44-1,05)
>6,59	0,79 (0,50-1,25)	0,79 (0,50-1,25)	0,78 (0,49-1,25)	0,83 (0,52-1,32)

**Примечание:** <sup>а</sup> — после коррекции на пол, возраст и наличие СД, <sup>б</sup> — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, <sup>с</sup> — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, <sup>д</sup> — после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС, \* — p<0,05.

**Сокращение:** ОР — отношение рисков.



**Рис. 2.** Общая и ССС в зависимости от уровня глюкозы.

высокая частота смерти по сравнению с 4 квинтилем, хотя и статистически незначимая. В целом смертность от всех причин и в частности от ССЗ носит L-образный характер.

В связи с тем, что СД и ИБС самостоятельно, а также вместе с традиционными факторами риска являются неблагоприятными в отношении риска общей и ССС, при проведении анализа с помощью модели пропорционального риска Кокса наиболее

интересным представляется оценка вклада различных уровней глюкозы в условиях исключения возможного влияния данных факторов риска. Для этого нами была проведена пошаговая коррекция на пол, возраст, наличие диабета и ИБС, а также традиционные факторы риска (табл. 2, 3).

Смертность от всех причин после коррекции на пол, возраст и наличие СД была достоверно ниже во всех 4 квинтилях по сравнению с самой низкой (<5,1 ммоль/л), которая считалась референсной (Модель 1). Ассоциации между глюкозой и общей смертностью оставались прежними даже после поправки на наличие ИБС или традиционные факторы риска. При этом, самое значимое снижение отмечено у лиц с уровнем глюкозы, соответствующим 3 квинтили (ОР 0,63, p<0,05). Примечательно, что такое снижение (37%) сохранялось и после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие ИБС и СД (Модель 2-4).

При оценке вклада глюкозы в ССС были получены похожие ассоциации, хоть и не столь значимые. Так, достоверная взаимосвязь со смертностью по сравнению с самым низким значением обнаруживается только в отношении лиц с уровнем глюкозы, находящимся в пределах третьей квинтили — ОР 0,65 (p=0,04) после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, 0,63 (p=0,03) после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, 0,64 (p=0,04) в модели 4, где проведена коррекция на пол,

возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС), соответственно.

В модели 4 наиболее низкий уровень общей смертности сохранялся достоверным для 3 и 4 квинтили, а также для 3 квинтили в отношении ССС.

### Обсуждение

Вопрос о возможной роли глюкозы в прогнозировании риска развития ССЗ или смерти остается открытым. Так, по данным Simons LA, et al. показано, что глюкоза на уровне 5,3–6,0 ммоль/л у женщин без СД 60 лет и старше ассоциируются с повышенным риском общей и ССС. При этом, такой взаимосвязи у мужчин выявлено не было [14].

В нашем исследовании даже после коррекции по полу, возрасту, наличию ИБС и СД, а также традиционные факторы риска, глюкоза на уровне 5,51–5,89 ммоль/л была прогностически более благоприятна по сравнению с более низкими и более высокими показателями. Так, относительный риск общей смертности снижался на 37%, а ССС на 36%. Однако, большинство эпидемиологических данных свидетельствуют о линейной положительной взаимосвязи глюкозы и смертности. Тем не менее, полученные в нашем исследовании данные подтверждаются результатами клинических исследований [10]. В частности, по данным исследования ORIGIN сни-

жение уровня глюкозы у лиц 50 лет и старше, страдающих ССЗ и СД, повышало риск общей и ССС [15]. По мнению некоторых авторов, это связано с тем, что гипогликемия может приводить к увеличению количества воспалительных цитокинов и нарушению реологических свойств крови, которые в свою очередь повышают риск сердечно-сосудистых событий [16].

Тем не менее, одним из ограничений данного исследования являлась невозможность выделения отдельной группы лиц, страдающих СД, в связи с их недостаточным количеством для стратификации по квинтилям уровня глюкозы, что возможно позволило бы объяснить наши результаты несколько отличные от иностранных коллег. Тем не менее, при оценке смертности решено было провести поправку на данный показатель для исключения его возможного влияния.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о прогностически неблагоприятном вкладе более низкого уровня глюкозы в смертность лиц 55 лет и старше. Более того, обнаружена L-образные ассоциации квинтилей глюкозы с общей и ССС. Подобная взаимосвязь глюкозы со смертностью сохраняется даже при коррекции на такие сильные предикторы как ИБС, СД и традиционные факторы риска.

### Литература

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *The Diabetes Mellitus*, 2015; 18(3): 5-22. Russian (Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015; 18(3): 5-22).
2. Shalnova SA, Smirnov DA, Deev AD, et al. Detection of diabetes mellitus in the older population of a large Russian city. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 4: 36-40. Russian (Шальнова С.А., Смирнов Д.А., Деев А.Д., и др. Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 4: 36-40).
3. Bragg F, Li L, Smith M, Guo Y, et al. Associations of blood glucose and prevalent diabetes with risk of cardiovascular disease in 500 000 adult Chinese: the China Kadoorie Biobank. *Diabet Med*. 2014; 31(5): 540-51.
4. Chen Q, Zhang Y, Ding D, et al. Metabolic syndrome and its individual components with mortality among patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2016; 22; 224:8-14.
5. Braun J, Bopp M, Faeh D. Blood glucose may be an alternative to cholesterol in CVD risk prediction charts. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:24.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-5.
7. D'Agostino RBSr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* 2001; 286(2):180-7.
8. Mortimer JA, Borenstein AR, Ding D, et al. High normal fasting blood glucose is associated with dementia in Chinese elderly. *Alzheimers Dement* 2010; 6(6): 440-7.
9. Dahle CL, Jacobs BS, Raz N. Aging, Vascular Risk and Cognition: Blood Glucose, Pulse Pressure, and Cognitive Performance in Healthy Adults. *Psychol Aging* 2009; 24(1): 154-62.
10. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604-12.
11. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. World Health Organization. Geneva 1982; p. 123.
13. Abernathy JR, Thorn MD, Trobaugh GB, et al. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40 — to 59-year-old men in selected U.S. and U.S.S.R. populations. *Circulation* 1988; 77 (2): 270-278.
14. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Usefulness of fasting plasma glucose to predict mortality or coronary heart disease in persons > or = 60 years of age without diabetes mellitus or in those with undiagnosed diabetes mellitus (from The Dubbo Study). *Am J Cardiol* 2008; 102(7): 831-4.
15. ORIGIN Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(40): 3137-44.
16. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Kitabchi AE, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009; 58: 443-8.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ И ГЛЮТЕО-ФЕМОРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Скибицкий В. В.<sup>1</sup>, Скибицкая С. В.<sup>2</sup>, Фендрикова А. В.<sup>1</sup>, Породенко Н. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или прямой ингибитор ренина (ПИР) на параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у женщин в постменопаузе при различных типах ожирения.

**Материал и методы.** Обследованы 168 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе: 97 — с абдоминальным ожирением (АО) и 71 — с глютео-феморальным ожирением (ГФО). Пациентки с различными типами ожирения были рандомизированы в группы терапии иАПФ и диуретиком или ПИР и диуретиком. Длительность наблюдения — 24 недели.

**Результаты.** Через 4 недели лечения с использованием максимальной дозы иАПФ целевой уровень артериального давления (АД) достигался у 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и 27 из 32 (84,4%) с ГФО, а применение максимальной дозы ПИР приводило к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщин с АО и у 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция. Через 6 мес. терапии во всех группах больных отмечалась положительная динамика основных показателей суточного профиля АД (СПАД).

**Заключение.** Комбинации иАПФ или ПИР с индапамидом ретард оказывают выраженное антигипертензивное действие у женщин с АГ, как при АО, так и ГФО. Вместе с тем комбинация ПИР с диуретиком имеет ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ и диуретика, которые проявлялись в частоте и скорости достижения целевого уровня АД, более выраженной позитивной динамике показателей СМАД и благоприятных изменениях в перераспределении больных с физиологическим и патологическим типами СПАД на фоне 24-нед. терапии, особенно у женщин с АО.

**Ключевые слова:** абдоминальное и глютео-феморальное ожирение, артериальная гипертензия, постменопауза, прямой ингибитор ренина, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; <sup>2</sup>МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Скибицкая С. В. — к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики, Фендрикова А. В.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Породенко Н. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexandra2310@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВУП — величина утреннего подъема, ГФО — глютео-феморальное ожирение, ДАД — диастолическое АД, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИВ — индекс времени, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПИР — прямой ингибитор ренина, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое АД, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование АД, СУП — скорость утреннего подъема, ТД — тиазидоподобный диуретик.

Рукопись получена 25.02.2016

Рецензия получена 29.02.2016

Принята к публикации 09.03.2016

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-58-63>

## COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY IN WOMEN WITH ABDOMINAL OR GLUTEO-FEMORAL OBESITY

Skibitsky V. V.<sup>1</sup>, Skibitskaya S. V.<sup>2</sup>, Fendrikova A. V.<sup>1</sup>, Porodenko N. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the influence of combinational antihypertension therapy including inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACEi) or direct renin inhibitor (DRI) on the parameters of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) in postmenopausal women in different obesity patterns.

**Material and methods.** Totally, 168 women studied with arterial hypertension (AH) in postmenopause: 97 with abdominal obesity (AO) and 71 with gluteofemoral (GFO). Patients were randomized to groups of ACEi therapy and diuretic or DRI and diuretic. Follow-up lasted for 24 weeks.

**Results.** In 4 weeks of therapy with the usage of maximal ACEi dosages, target level of blood pressure (BP) was reached in 30 from 42 (71,4%) women with AO and 27 from 32 (84,4%) with GFO, and maximum dose of DRI led to target pressure achievement in 37 from 41 (90,2%) women with AO and 30 from 33 (90,9%) with GFO. Others required addition to the therapy a dihydropyridine calcium antagonist. In 6 months of therapy in all groups of patients there was positive dynamics of the main 24-hour profile parameters.

**Conclusion.** Combination of ACEi or DRI with indapamide retard have significant antihypertension effect in women with AH in AO and GFO. In addition, combination of DRI with diuretic is better than of ACEi that was showed by the prevalence and speed of target BP achievement, more significant dynamics of ABPM parameters and positive changes in patients spread upon physiologic and pathologic types of 24-hour profile in 24-week therapy, especially in AO.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-58-63>

**Key words:** abdominal and gluteo-femoral obesity, arterial hypertension, postmenopause, direct renin inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor.

<sup>1</sup>Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar; <sup>2</sup>City clinical hospital of emergency medical aid, Krasnodar, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с различными факторами риска, в том числе с ожирением [1]. Особенно часто АГ и ожирение формируются у женщин в ранний период постменопаузы, что может

существенно увеличивать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов у данной категории больных [2, 3]. Проведение рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) позволяет, как

известно, снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить прогноз при АГ.

Вместе с тем лечение АГ у больных с ожирением является трудной задачей и часто требует назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов, позволяющих во многих случаях не только обеспечить достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и предотвратить развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней. В наибольшей мере, по современным представлениям, этим требованиям отвечают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II и, возможно, прямые ингибиторы ренина (ПИР), доказавшие высокую антигипертензивную и органопротективную эффективность, в том числе в комбинации с тиазидоподобными диуретиками (ТД) [4, 5]. Однако сравнительная эффективность различных блокаторов РАС у женщин с АГ и ожирением в ранней постменопаузе изучена недостаточно и остаётся дискуссионной.

Кроме того, нельзя не учитывать, что у женщин в постменопаузальном периоде могут выявляться различные типы ожирения, в частности абдоминальное (АО) или глутео-фemorальное (ГФО). Возможно, имеющиеся при АО и ГФО не только внешние (“антропометрически-конфигурационные”), но и гормонально-биохимические и гемодинамические особенности, могут по-разному влиять на механизмы формирования, развития АГ и поражения органов-мишеней и, соответственно, на эффективность проводимой АГТ у женщин в ранний период постменопаузы.

Однако не исследована сравнительная антигипертензивная эффективность применения у данной категории больных разных блокаторов РАС, в частности иАПФ и ПИР, в зависимости от типа ожирения.

Поиск ответа на этот вопрос, на наш взгляд, может способствовать улучшению контроля АГ, оптимизации выбора и проведения, с учётом типа ожирения АГТ, включающей один из блокаторов РАС в составе комбинации с ТД у женщин в ранней постменопаузе.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинированной АГТ, включающей иАПФ или ПИР, на параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у женщин в постменопаузе при различных типах ожирения.

### Материал и методы

Обследованы 168 женщин с АГ и ожирением, находящихся в постменопаузе. Исследование проводилось на клинических базах кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: АГ (гипертоническая болезнь) 2 степени; АО и ГФО 1 и 2 степени; отсутствие достижения целевого

уровня АД на фоне предшествующей (2-3 мес.) АГТ; период постменопаузы до 5 лет; наличие информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критериями исключения были: манифестные формы ишемической болезни сердца; перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 месяцев; хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (по NYHA); сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет I и II типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические или психические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

АГ 2 степени (гипертоническая болезнь) диагностировалась в соответствии с критериями ВНОК/РМОАГ (2010г) [7]. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, УЗИ почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.).

Диагностика ожирения основывалась на критериях ВОЗ (1997г) с учетом показателей индекса массы тела (ИМТ), а также определения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса ОТ/ОБ. Ожирение 1 степени устанавливали при ИМТ = 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 степени — при 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>. Тип АО диагностировался при ОТ >80 см и ОТ/ОБ ≥0,85; ГФО — при ОТ/ОБ <0,85. Для уточнения типа ожирения оценивали также процентное содержание висцерального жира с помощью электронных весов — жираанализатора (OMRON BF-508).

На основании антропометрического обследования были выделены 2 категории женщин с различными типами ожирения: 97 пациенток с АО и 71 — ГФО.

Обе категории женщин (с АО и ГФО) с неконтролируемой АГ были распределены на 4 группы в зависимости от выбранной комбинации лекарственных препаратов для сравнительной оценки эффективности 2 вариантов комбинированной АГТ. 1 группа — 48 пациенток с АО, получавших иАПФ спираприл в стартовой дозе 3 мг/сут. и ТД индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут.; 2 группа — 49 пациенток с АО, получавших ПИР алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.; 3 группа — 36 пациенток с ГФО, получавших иАПФ спираприл в стартовой дозе 3 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.; 4 группа — 35 пациенток с ГФО, получавших ПИР алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. и индапамид ретард 1,5 мг/сут.

По основным изученным клинико-анамнестическим и физиологическим параметрам группы обследованных женщин, включенных в исследование, статистически значимо между собой не различались (табл. 1).

Эффект АГТ оценивали через 4 недели. Пациентки, достигшие целевого уровня АД на фоне стартовой терапии (14 женщин с АО и 6 с ГФО), выбывали из исследования и не включались в последующий

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика больных АГ с различными типами ожирения до начала комбинированной АГТ (M±m)**

Показатель	АО		ГФО	
	1 группа n=48	2 группа n=49	3 группа n=36	4 группа n=35
Возраст, годы	54,8±3,2	55,2±3,4	55,7±4,1	54,1±3,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,2±1,4	34,1±1,2	32,9±1,1	33,2±1,3
ОТ/ОБ	0,94±0,04	0,96±0,05	0,81±0,03	0,82±0,02
ЧСС, уд./мин	72,2±5,1	73,2±4,3	69,8±6,1	74,5±4,4
САД, мм рт.ст.	166,1±4,1	168,2±2,3	165,3±3,5	167,4±5,3
ДАД, мм рт.ст.	101,3±3,4	103,4±2,8	100,5±2,6	102,5±3,3
Степень ожирения				
1 степень, n	31 (64,6%)	30 (61,2%)	23 (63,9%)	24 (68,5%)
2 степень, n	17 (35,4%)	19 (38,8%)	13 (36,1%)	11 (31,5%)
Длительность АГ, годы	3,8±1,9	4,0±2,3	5,7±2,8	5,3±3,0
Длительность менопаузы, месяцы	28,5±6,4	30,6±5,9	26,8±7,2	27,9±6,1

**Сокращения:** ЧСС — число сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.

анализ по оценке антигипертензивного эффекта при более длительном, 24-недельном лечении.

У оставшихся 83 женщин с АО и 65 с ГФО, у которых через 4 недели лечения наблюдалось снижение АД, но без достижения целевого уровня (<140/90 мм рт.ст.), стартовые дозы блокаторов РАС увеличивали: спираприла — до 6 мг/сут., алискирена — до 300 мг/сут.

Еще через 4 нед. (8 нед. от начала лечения) в случаях не достижения целевого уровня АД (у 11 женщин с АО и у 5 с ГФО) к проводимой терапии добавлялся третий антигипертензивный препарат — дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг/сут. с последующей промежуточной оценкой эффективности лечения через 4 нед.

Всем, включенным в исследование, пациенткам исходно и через 6 мес. терапии проводилось общеклиническое исследование (в том числе определение ИМТ и ОТ), суточное мониторирование АД (Топоррт V, Германия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени (ИВ) АГ, суточный индекс (СИ), величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утрен-

**Таблица 2**  
**Динамика показателей СПАД у женщин с АО на фоне комбинированной АГТ — ПИР и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=41)	Через 24 недели лечения (n=41)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	168,1±3,4	122,2±3,2	-27,3	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	103,8±3,0	81,2±3,5	-21,8	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	166,5±5,1	123,0±4,1	-26,1	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	103,6±3,9	82,0±3,2	-20,9	0,0001
ИВ САДд, %	78,8±3,7	45,7±3,9	-42,0	0,0001
ИВ ДАДд, %	71,0±4,4	38,1±4,1	-46,3	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	26,3±3,7	15,4±1,8	-41,5	0,01
ВарДАДд, мм рт.ст.	24,5±1,9	13,8±1,5	-43,7	0,0001
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	156,8±5,0	121,4±3,0	-22,6	0,0001
ДАДн, мм рт.ст.	96,1±4,3	79,9±2,2	-16,9	0,001
ИВ САДн, %	74,9±4,4	39,2±4,2	-47,7	0,0001
ИВ ДАДн, %	65,1±4,0	34,4±4,8	-47,5	0,0001
ВарСАДн, мм рт.ст.	23,8±1,9	12,0±1,6	-49,6	0,0001
ВарДАДн, мм рт.ст.	21,0±2,1	11,2±1,4	-41,9	0,0001
ВУП САД, мм рт.ст.	46,5±2,2	39,4±1,8	-36,8	0,015
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,5±3,4	22,7±2,6	-41,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	24,8±1,9	13,1±1,2	-47,2	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	22,1±2,1	12,8±1,1	-42,1	0,0001

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

**Таблица 3**  
**Динамика показателей СПАД у женщин с ГФО на фоне комбинированной АГТ — ПИР и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=33)	Через 24 недели лечения (n=33)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	165,8±4,1	122,3±4,9	-26,3	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	102,9±2,1	80,9±5,0	-21,4	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	164,3±4,4	124,8±5,7	-24,0	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	100,2±2,6	81,8±3,1	-18,4	0,0001
ИВ САДд, %	75,3±5,1	42,1±3,8	-44,1	0,0001
ИВ ДАДд, %	66,0±4,3	35,2±3,2	-46,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	17,9±2,2	10,2±1,3	-43,0	0,004
ВарДАДд, мм рт.ст.	17,0±2,8	9,9±1,0	-41,8	0,02
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	143,8±3,3	122,9±5,1	-14,6	0,001
ДАДн, мм рт.ст.	92,8±3,3	78,8±2,9	-15,1	0,002
ИВ САДн, %	51,9±4,1	26,5±2,8	-48,9	0,0001
ИВ ДАДн, %	48,1±5,0	23,8±2,3	-50,5	0,0001
ВарСАДн, мм рт.ст.	16,9±2,4	9,7±1,2	-42,6	0,009
ВарДАДн, мм рт.ст.	14,3±2,1	8,9±1,1	-37,8	0,026
ВУП САД, мм рт.ст.	33,4±2,7	19,8±2,2	-40,7	0,0001
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,5±2,9	17,1±2,1	-42,0	0,0001
СУП САД, мм рт.ст./ч	16,9±1,2	9,0±0,9	-46,7	0,0001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,9±1,3	8,8±0,7	-40,9	0,0001

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

него подъема (СУП) АД. С учетом величины СИ выделялись 4 типа суточных кривых АД: “dipper”, “non-dipper”, “over-dipper” и “night-peaker”.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы “STATISTICA 6.1” (StatSoft Inc, США), применялись методы параметрической статистики. Статистические данные в работе представлены в виде  $M \pm m$ . Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию хи-квадрат с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Комбинация ПИР в дозе 150 мг/сут. и ТД обеспечила снижение АД до целевого уровня у 8 (16,3%) женщин с АО и у 2 (5,7%) — с ГФО. При этом назначение иАПФ в стартовой дозе в составе двухкомпонентной комбинированной терапии также способствовало достижению целевых значений АД у 6 (12,5%) пациенток с АО и у 4 (11,1%) — с ГФО. Из последующего анализа данная категория женщин исключалась, а остальным больным дозы блокаторов РАС были удвоены.

Использование максимальной дозы ПИР привело к достижению целевого уровня АД у 37 из 41 (90,2%) женщин с АО и у 30 из 33 (90,9%) с ГФО. Применение максимальной дозы иАПФ в течение 4 недель способствовало достижению целевого уровня АД у 30 из 42 (71,4%) женщин с АО и у 27 из 32 (84,4%) с ГФО. Остальным пациенткам потребовалось добавление к терапии дигидропиридинового антагониста кальция.

В группах пациенток, получавших комбинацию ПИР и ТД, выявлено существенное улучшение основных параметров АД в течение суток, как при АО, так и при ГФО (табл. 2, 3). Независимо от типа ожирения через 24 недели лечения наблюдалось достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД на 15–27% ( $p < 0,05$ ), уменьшение показателей “нагрузки давлением” (ИВ САД и ИВ ДАД) в течение суток. Также имело место достаточно выраженное и статистически значимое уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, как у женщин с АО, так и с ГФО (табл. 2, 3).

При сопоставлении в обеих группах больных степени уменьшения патологически повышенных основных показателей СПАД не было обнаружено достоверных межгрупповых различий, то есть степень положительных изменений СПАД на фоне терапии ПИР с ТД не зависела от типа ожирения и регистрировалась практически в той же мере, как при АО, так и при ГФО.

Кроме того, использование комбинации ПИР и ТД привело к существенному изменению соотношения доли женщин с патологическими и физиологическими типами СПАД в пользу последнего. Так, через 24 недели лечения как при АО, так и при ГФО, доля лиц с адекватным ночным снижением АД достоверно увеличилась до 30 пациенток (73,2%) при АО и до 24 (72,7%) — при ГФО против, соответственно, 8

(19,5%) и 11 (33,3%) до лечения ( $p < 0,05$ ). При этом число женщин с патологическим типом СПАД “non-dipper” статистически значимо уменьшилось в 3 раза: с 28 (68,3%) до 9 (22,0%) пациенток с АО и с 15 (45,4%) до 5 (15,2%) — с ГФО. Частота встречаемости профилей АД “over-dipper” и “night-peaker” в обеих группах существенно не изменилась.

Таким образом, использование комбинации ПИР и ТД приводит как при АО, так и при ГФО, к достаточно выраженным позитивным изменениям основных показателей СПАД, а также структуры распределения патологических и физиологического вариантов суточного профиля АД, способствуя нормализации циркадного ритма АД у большинства пациенток независимо от типа ожирения.

Как следует из данных таблиц 4 и 5, через 24 недели применения иАПФ и ТД у пациенток с АО и ГФО достоверно снижались не только среднесуточные, дневные и ночные САД и ДАД, но и параметры “нагрузки давлением”, а также величина утреннего подъема АД. Вместе с тем статистически значимое снижение вариабельности АД в дневные и ночные часы, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД на фоне терапии с использованием иАПФ наблюдалось только у пациенток с ГФО, но не с АО (табл. 4, 5).

Кроме того, сравнительный анализ динамики основных показателей СПАД у больных с разными типами ожирения показал, что комбинированная терапия иАПФ и ТД более эффективна при ГФО, так как сопровождалась достоверно более выраженным снижением ИВ САД и ДАД днем, вариабельности АД днем и ночью, а также уменьшением времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД ( $p < 0,05$ ).

Использование комбинированной АГТ иАПФ и ТД способствовало заметному увеличению количества женщин с нормальным СПАД (тип “dipper”). Исходно в группе больных с АО профиль “dipper” определялся у 9 (21,4%) женщин, а через 24 недели — у 16 (38,1%) пациенток. Вместе с тем среди женщин с ГФО на фоне такого лечения число пациенток с нормальным профилем достоверно увеличилось с 11 (34,4%) до 27 (84,4%) ( $p < 0,05$ ). Важно и то, что позитивные изменения структуры СПАД у женщин с ГФО проявлялись в большей, чем при АО, степени уменьшения частоты регистрации патологических типов профиля. Так, через 6 мес. лечения количество пациенток с ГФО и профилем “non-dipper” уменьшилось с 13 (40,6%) до 4 (12,5%) ( $p < 0,05$ ), тогда как при АО изменение числа больных с недостаточным снижением АД в ночные часы было незначимым (исходно профиль “non-dipper” имел место у 25 (59,6%) женщин, на фоне терапии — у 19 (45,3%). Более того, в группе пациенток с ГФО отмечалось достоверное уменьшение числа женщин с профилем “over-dipper”, который регистрировался на фоне терапии у 1 (3,1%) против 5 (15,6%) обследованных до лечения ( $p < 0,05$ ). При этом у всех 3

**Таблица 4**

**Динамика показателей СПАД у женщин с АО на фоне комбинированной АГТ — иАПФ и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=42)	Через 24 недели лечения (n=42)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	166,9±4,4	130,1±4,1	-22,1	0,001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	102,1±3,9	83,2±2,9	-18,5	0,001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	167,4±3,8	134,1±3,2	-19,9	0,001
ДАДд, мм рт.ст.	100,6±4,1	82,9±3,9	-17,6	0,001
ИВ САДд, %	76,3±5,8	59,2±4,1	-22,4	0,018
ИВ ДАДд, %	68,2±5,3	54,7±4,1	-19,8	0,047
ВарСАДд, мм рт.ст.	25,0±3,9	22,5±3,7	-10,0	нд
ВарДАДд, мм рт.ст.	22,7±2,8	20,7±2,9	-8,9	нд
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	155,1±6,3	122,6±3,5	-20,9	0,001
ДАДн, мм рт.ст.	95,4±5,8	78,4±2,9	-18,7	0,001
ИВ САДн, %	71,8±5,3	58,2±3,1	-18,9	0,03
ИВ ДАДн, %	66,0±3,9	54,8±2,8	-17,0	0,022
ВарСАДн, мм рт.ст.	21,5±3,8	19,8±2,4	-7,9	нд
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,9±3,6	17,1±2,1	-9,5	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	44,8±2,4	37,7±1,9	-15,8	0,023
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38,1±2,1	32,6±1,6	-14,4	0,04
СУП САД, мм рт.ст./ч	22,1±2,3	19,5±2,4	-11,8	нд
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	21,3±2,0	19,2±1,9	-9,9	нд

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

(9,4%) больных с исходным типом “night-peaker” произошла нормализация суточного профиля АД. В то же время в группе пациенток с АО количество женщин с типами “over-dipper” и “night-peaker” осталось прежним на фоне данного варианта лечения.

Следовательно, использование в течение 24 недель у женщин с АГ и ГФО комбинации иАПФ и ТД обеспечивает достаточно значимый совокупный эффект АГТ (достижение целевого уровня АД, улучшение показателей СПАД), выраженный, однако, в меньшей мере при АО.

**Обсуждение**

В настоящее время общепризнано, что АГ и ожирение встречаются достаточно часто и тесно ассоциированы с соответствующими гормональными изменениями, имеющими место в раннем периоде постменопаузы. У женщин с АГ и ожирением чаще, чем у мужчин, особенно в период наступления менопаузы и сопутствующей ей гипоестрогении, встречается АО [8].

Назначение комбинированной АГТ при сочетании АГ и ожирения, особенно с включением в схему блокаторов РАС, является обоснованным, учитывая механизмы возникновения и поддержания высокого давления у данной категории пациентов [9]. Неоднократно в исследованиях демонстрировалась эффективность

**Таблица 5**

**Динамика показателей СПАД у женщин с ГФО на фоне комбинированной АГТ — иАПФ и ТД (M±m)**

Показатель	До лечения (n=32)	Через 24 недели лечения (n=32)	Δ%	p
Среднесуточные значения показателей				
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	167,2±5,2	130,4±6,2	-22,0	0,0001
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	101,8±2,7	80,1±4,0	-21,3	0,0001
Дневные значения показателей				
САДд, мм рт.ст.	162,8±5,6	127,9±6,	-21,4	0,0001
ДАДд, мм рт.ст.	99,1±3,7	79,3±4,1	-20,0	0,0001
ИВ САДд, %	73,9±6,0	45,4±4,1	-38,6	0,0001
ИВ ДАДд, %	64,7±5,1	36,4±3,2	-43,7	0,0001
ВарСАДд, мм рт.ст.	17,0±2,1	10,4±1,3	-38,8	0,01
ВарДАДд, мм рт.ст.	16,7±2,4	10,6±1,2	-36,5	0,026
Ночные значения показателей				
САДн, мм рт.ст.	141,2±4,3	119,2±3,0	-16,0	0,0001
ДАДн, мм рт.ст.	88,2±3,0	72,1±3,1	-18,3	0,0001
ИВ САДн, %	48,5±3,9	34,7±3,2	-28,5	0,008
ИВ ДАДн, %	47,3±4,8	35,1±2,9	-26,0	0,035
ВарСАДн, мм рт.ст.	16,8±1,6	13,1±0,9	-22,0	0,048
ВарДАДн, мм рт.ст.	13,8±0,8	11,6±0,7	-23,2	0,043
ВУП САД, мм рт.ст.	31,8±3,9	21,2±2,0	-33,3	0,019
ВУП ДАД, мм рт.ст.	27,3±3,0	17,7±1,6	-35,2	0,006
СУП САД, мм рт.ст./ч	15,4±2,0	10,1±1,1	-34,4	0,024
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,5±1,8	9,9±1,2	-31,7	0,037

**Примечание:** Δ% — разница (в %) между показателями до и через 24 нед. лечения, p — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения.

иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и ожирением [10]. Вместе с тем продолжает изучаться вопрос применения ПИР у этих больных [11, 12]. Остается малоизученной возможность коррекции АГ блокаторами РАС с учетом различных типов ожирения, особенно у женщин в период постменопаузы.

Проанализированная нами в сравнительном аспекте эффективность 2-х комбинаций препаратов, основанных на ТД индапамиде ретард и одном из блокаторов РАС — иАПФ спираприле или ПИР алискирени, показала достаточно высокую их эффективность в достижении целевого уровня АД, как у женщин с АО, так и с ГФО. Однако через 8 недель лечения максимальными дозами препаратов (ПИР 300 мг/сут., иАПФ 6 мг/сут., ТД 1,5 мг/сут.) число пациенток с АО, достигших целевого уровня АД оказалось на 18,8% большим на фоне терапии “ПИР+ТД”, чем “иАПФ+ТД” (90,2% против 71,4%, соответственно). В этой связи вполне закономерным стало то, что для достижения целевого уровня АД при использовании “иАПФ+ТД” в 3 раза большему количеству больных с АО (12 человек, 28,6%) потребовалось добавление 3-го препарата (дигидропиридинового антагониста кальция), чем в группе женщин, получавших альтернативную (“ПИР+ТД”) комбинацию препаратов (4 пациентки, 9,8%).

В то же время применение обеих бинарных комбинаций при ГФО продемонстрировало их практически равнозначную эффективность по достижению целевого уровня АД, которая составила 84,4% в группе “иАПФ+ТД” и 90,9% — в группе “ПИР+ТД”.

Оценка результатов СМАД у женщин с АО выявил более выраженные позитивные антигипертензивные эффекты комбинации “ПИР+ТД”, чем “иАПФ+ТД”. В этой связи важным было и то, что у больных с АО положительная динамика показателей нагрузки давлением и вариабельности АД регистрировалась на фоне “ПИР+ТД” не только днем, но и в ночной период суток и, кроме того, в большей степени, чем при лечении “иАПФ+ТД”.

Несколько иными оказались результаты терапии у женщин с ГФО. Использование обеих комбинаций блокаторов РАС с ТД у женщин с ГФО оказывало достаточно выраженное положительное влияние на показатели СПАД. Однако применение ПИР с ТД у данной категории больных АГ имеет некоторые преимущества перед иАПФ с ТД, проявлявшиеся более значимым улучшением ночных и предутренних параметров АД, что является принципиально важным в контексте известных данных литературы о тесной взаимосвязи риска осложнений АГ и патологически измененного ночного профиля АД.

Закономерным следствием улучшения показателей СМАД стали позитивные изменения соотношения числа больных с физиологическим и патологическим типами СПАД, зарегистрированными через 24 недели лечения женщин с АО, и которые оказались более выраженными при использовании “ПИР+ТД”, нежели при “иАПФ+ТД”.

У пациенток с ГФО обе изученные комбинации антигипертензивных препаратов практически в рав-

ной мере способствовали позитивным изменениям соотношения физиологического и патологического типов СПАД.

Все полученные результаты можно объяснить особенностями развития АГ при наличии именно абдоминального ожирения. Висцеральный жир продуцирует значительное количество гормонов, цитокинов и других биологически активных соединений, участвующих в липидном, углеводном обменах, воспалении, коагуляции и активации РАС [13, 14]. Возможно, с подавлением активности этих механизмов в определенной мере связана достаточно высокая активность иАПФ и более значимая — ПИР как у пациенток с ГФО, так и с АО. Вероятно, это обусловлено тем, что в адипоцитах имеются рецепторы к ренину, существенно повышено содержание ренина и белка, связывающего ренин. В ряде исследований представлены данные о способности ПИР проникать непосредственно в жировую ткань и накапливаться в ней, вызывая блокирование активности ренина и рениновых рецепторов [15], что может оказывать более выраженную блокаду тканевой РАС и оптимизировать основные параметры суточного профиля АД.

### Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что изученные комбинации блокаторов РАС (ПИР и иАПФ) с ТД оказывают выраженное антигипертензивное действие у женщин с АГ как при АО, так и при ГФО. Вместе с тем при АО комбинация ПИР с диуретиком имеет ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ и диуретика. Эффективность АГТ обеих изученных комбинаций препаратов в определенной степени зависит от типа ожирения (АО или ГФО).

### Литература

1. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens.* 2004; 17(10): 904-10.
2. Kulakov VI, Smetnik VP. The management on a klimakteriya M., MIA: 2001; 685 p. Russian (Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. М., МИА: 2001; 685 с.).
3. Skibickij VV, Medvedeva JuN, Shuhardina E.L. et al. Risk factors and structure of cardiovascular pathology at women in a climax of various genesis. *Problems of women health* 2007; 2 (3): 21-8. Russian (Скибицкий В. В., Медведева Ю. Н., Шухардина Е. Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. *Проблемы женского здоровья* 2007; 2 (3): 21-8).
4. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, et al. The efficacy and safety of low — and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7(10): 578-86. Zaprowska-Stachowiak I, Hoffmann K, Bryl W, et al. Aliskiren — an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in the therapy of arterial hypertension. *Arch Med Sci.* 2014 Aug 29; 10 (4): 830-6.
5. Skibickij VV, Skibickaja SV, Fendrikova AV. Efficiency of the combined antihypertensive therapy at various types of obesity at women with an arterial hypertension in a post menopause. *Problems of women health* 2013; 1(8): 3038. Russian (Скибицкий В. В., Скибицкая С. В., Фендрикова А. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. *Проблемы женского здоровья* 2013; 1(8): 30-8).
6. Diagnostics and treatment of arterial hypertension: Russian recommendations. *System hypertension* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
7. Rosano GM, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9(Suppl.1): 19-27.
8. Astashkin EI, Glezer MG. Obesity and arterial hypertension. *Problems of women health* 2008; 4 (3): 23-33. Russian (Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Ожирение и артериальная гипертензия. *Проблемы женского здоровья* 2008; 4 (3): 23-33).
9. Reisin E, Weir M, Falkner B et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multi-center placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension* 1997; 30(1): 2140-5.
10. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens.* 2009; 27(7): 1493-501.
11. Muhin NA, Fomin VV. Activity of a renin of plasma — risk factor and an independent target of antihypertensive therapy: role of an aliskiren. *Consilium Medicum* 2009; 11 (10): 3-6. Russian (Мухин Н. А., Фомин В. В. Активность ренина плазмы — фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. *Consilium Medicum* 2009; 11 (10): 3-6).
12. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495-503.
13. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
14. Boschmann M, Nussberger J, Engeli S, et al. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012; 30(3): 561-6.

## ОСОБЕННОСТИ СУБФРАКЦИОННОГО СПЕКТРА АПОЛИПОПРОТЕИН В-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ И/ИЛИ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н., Яровая Е. Б., Бойцов С. А.

Аполипопротеин (апо) В-содержащие липопротеины низкой плотности гетерогенны по своей природе и различаются по липидному и белковому составу, заряду, размеру частиц и функциональной активности. Высокое содержание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сопряжено с повышением риска коронарной болезни сердца в 3-5 раз независимо от уровня холестерина, входящего в их состав.

**Цель.** Выявить и охарактеризовать особенности распределения субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов у пациентов с поражением каротидного и/или коронарного бассейнов.

**Материал и методы.** В исследование включено 310 пациентов (62,5±9,3 лет), которым выполнены дуплексное сканирование каротидных артерий и коронароангиография (М/Ж 203/107). Субфракционный спектр липопротеинов определяли методом электрофореза с 3% полиакриламидным гелем (Липопринт-система, Quantimetrix Lipoprint LDL System, США). Степень выраженности коронарного атеросклероза определяли при помощи шкалы Gensini Score (GS).

**Результаты.** Оценка субфракционного распределения апо-В-содержащих липопротеинов в зависимости от данных дуплексного сканирования каротидных артерий показала, что в группе пациентов с увеличением толщины интима-медиа (ТИМ) >0,9 мм доля липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) С выше (11,0±3,6 против 9,1±2,8%,  $p=0,002$ ), а доля липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 1 ниже (16,7±4,1 против 18,1±3,7%,  $p=0,047$ ) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ТИМ. Оценка распределения субфракций ЛПНП в зависимости от количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в каротидных артериях показала, что среди пациентов, имеющих ≥3 АСБ и/или при поражении каротидных артерий >45%, снижена доля ЛПП С (9,9±3,2 против 11,4±3,7%,  $p=0,003$ ), но увеличена доля липопротеинов промежуточной плотности А (ЛПА) (9,3±2,6 против 8,4±2,5%,  $p=0,013$ ) и крупных частиц ЛПНП 1 (17,8±4,0 против 16,2±4,0%,  $p=0,005$ ) и по сравнению с пациентами, имеющими <3 АСБ и/или при поражении ≤45%. С помощью балльной шкалы GS были сформированы группы пациентов с отсутствием (GS=0,  $n=68$ ) и наличием коронарного атеросклероза (GS >0,  $n=242$ ); пациентов с коронарным атеросклерозом разделили на подгруппы с минимальным или умеренным (GS <35,  $n=81$ ) и выраженным поражением коронарных артерий (GS ≥35,  $n=161$ ). В группе GS >0 доля липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) (21,0±4,1 против 19,3±4,1%,  $p=0,004$ ) и ЛПП С (11,4±3,4 против 10,5±3,3%,  $p=0,047$ ) была выше, а доля ЛПП А (8,4±2,5 против 9,4±2,6%,  $p=0,006$ ) и крупных частиц ЛПНП 1 (16,8±4,2 против 18,2±4,2%,  $p=0,013$ ) ниже по сравнению с группой GS=0. В группе с GS ≥35 доля частиц ЛПП С оказалась достоверно выше по сравнению с лицами из подгруппы GS <35 (11,8±3,7 против 10,8±3,0%,  $p=0,008$ ). Согласно результатам многофакторной логистиче-

ской регрессии риск коронарного атеросклероза (GS >0) сопряжен с более высокой долей ЛОНП (ОШ =1,1, 95% ДИ 1,0-1,2,  $p=0,039$ ), мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 (ОШ =1,3, 95% ДИ 1,0-1,6,  $p=0,049$ ), а повышенная доля ЛПНП 2 ассоциирована с риском выраженного коронарного атеросклероза по шкале GS на 10% (ОШ =0,9, 95% ДИ 0,8-1,0,  $p=0,014$ ).

**Заключение.** Сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопряжено с изменениями субфракционного спектра липопротеинов (сниженная доля ЛПП А и крупных частиц ЛПНП 1 и повышенная доля ЛОНП), характерными для изолированного поражения коронарных артерий независимо от его выраженности, которые, вероятно, могут рассматриваться как дополнительный маркер атерогенности липидного профиля при начальном каротидном и любом коронарном атеросклерозе.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 64–70  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-64-70>

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, коронарный атеросклероз, апо-В-содержащие липопротеины, субфракционное распределение липопротеинов.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гаврилова Н. Е.\* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, Озерова И. Н. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров ХНИЗ, Яровая Е. Б. — д.физ.-мат.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): NGavrilova@gnicpm.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БСК — болезни системы кровообращения, ВСА — внутренняя сонная артерия, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа.

Рукопись получена 13.04.2015

Рецензия получена 14.04.2015

Принята к публикации 21.04.2015

## SPECIFICS OF SUBFRACTIONAL SPECTRUM OF APOLIPOPROTEIN B RELATED LIPOPROTEINES IN CAROTID OR CORONARY ATHEROSCLEROSIS PATIENTS

Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Ozerova I. N., Yarovaia E. B., Boytsov S. A.

Apolipoprotein (apo)B-containing lipoproteins of low density are heterogeneous by their nature, and differ by their lipid and protein contents, charge, particle size and functional activity. High blood level of small dense particles of low-density lipoproteins (LDL) is related to higher risk of coronary heart disease 3-5 times irrelevant to cholesterol level they contain.

**Aim.** To evaluate and describe the specifics of subfraction spectrum of apo-B-containing lipoproteins in patients with lesions in carotid and/or coronary circulation.

**Material and methods.** Totally, 310 patients included (62,5±9,3 year old), underwent duplex scanning of carotid arteries and coronary arteriography (M/F 203/107). Sub fraction spectrum of lipoproteins was assessed with electrophoresis on 3% polyacrylamide gel (Lipoprint system, Quantimetrix Lipoprint LDL System,

USA). The level of severity of coronary atherosclerosis lesion was assessed with the Gensini Score (GS).

**Results.** Evaluation of subfractional spread of lipoproteins according to the results of duplex scan showed that in the group of patients with intima-media thickness (IMT) >0,9 mm part of intermediate density lipoproteins (IDL) C is higher (11,0±3,6 vs 9,1±2,8%,  $p=0,002$ ), and the part of low density lipoproteins (LDL) 1 is lower (16,7±4,1 vs 18,1±3,7%,  $p=0,047$ ) comparing to the patients with normal IMT. Assessment of the spread of LDL subfractions according to the number of atherosclerotic plaques (AP) and/or lesion of carotid arteries showed that among the patients with ≥3 AP and/or involved carotid arteries for >45%, the part of LDL C decreased (9,9±3,2 vs 11,4±3,7%,  $p=0,003$ ), but there is increase of intermediate density lipoproteins A (IDL A) (9,3±2,6 vs 8,4±2,5%,  $p=0,013$ ) and large particles

of IDL 1 ( $17,8 \pm 4,0$  vs  $16,2 \pm 4,0\%$ ,  $p=0,005$ ) and comparing to those having  $<3$  AP and/or in lesion  $\leq 45\%$ . With the grading score GS the groups of patients were selected with absence of coronary atherosclerosis (GS =0, n =68) and presence of coronary atherosclerosis (GS >0, n=242). Coronary patients were selected to subgroups with minimal or mild (GS <35, n =81) and severe lesion of coronary arteries (GS  $\geq 35$ , n=161). In the group of GS >0 part of very low density lipoproteines (VLDL) ( $21,0 \pm 4,1$  vs  $19,3 \pm 4,1\%$ ,  $p=0,004$ ) and IDL ( $11,4 \pm 3,4$  vs  $10,5 \pm 3,3\%$ ,  $p=0,047$ ) were higher, and part of IDL A ( $8,4 \pm 2,5$  vs  $9,4 \pm 2,6\%$ ,  $p=0,006$ ) and large particles IDL 1 ( $16,8 \pm 4,2$  vs  $18,2 \pm 4,2\%$ ,  $p=0,013$ ) lower than group GS =0. In the group GS  $\geq 35$  the part of IDL C was significantly higher comparing to those from GS <35 ( $11,8 \pm 3,7$  vs  $10,8 \pm 3,0\%$ ,  $p=0,008$ ). According to multifactor regression, the risk of coronary atherosclerosis is related to higher part of VLDL (OR =1,1, 95% CI 1,0-1,2,  $p=0,039$ ), small dense particles of LDL 3-6 (OR=1,3, 95% CI 1,0-1,6,  $p=0,049$ ), and higher part of LDL 2 is associated with the risk of coronary atherosclerosis by 10% GS score (OR =0,9, 95% CI 0,8-1,0,  $p=0,014$ ).

Во второй половине XX века на первый план среди основных причин смерти вышли хронические неинфекционные заболевания, к которым относятся болезни системы кровообращения (БСК), онкологические заболевания, а также сахарный диабет. Среди них лидирующее положение занимают БСК, от которых ежегодно в мире умирают около 17 млн человек. В Российской Федерации структура смертности не отличается от мировой. Так, БСК являются причиной 75% всех смертей взрослого населения, а на их долю приходится около 57% в структуре общей смертности [1, 2].

В многочисленных исследованиях показано, что повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС), в основном за счет ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), наряду с низкой концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности увеличивает риск развития коронарной болезни сердца (КБС), связанной с атеросклерозом [3].

Липопротеины плазмы крови представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу [4-6]. Среди аполипопротеин (апо) В-содержащих ЛПНП по размеру и плотности выделяют подфракции ЛПНП: основные подфракции — крупные (ЛПНП 1) и средние (ЛПНП 2) частицы, минорные подфракции — более плотные и мелкие частицы (наиболее часто из них встречаются частицы ЛПНП 3, реже — еще более мелкие и плотные (ЛПНП 4-7)). Мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны благодаря их высокой способности проникать сквозь эндотелиальный слой, сниженному средству к ЛПНП — рецепторам тканей и печени, что приводит к пролонгированному присутствию их в крови, повышенной способности к окислению [3]. По характеру распределения субфракций ЛПНП выделяют два фенотипа: фенотип А с преобладанием крупных частиц ЛПНП 1 и фенотип В — мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 [7].

**Conclusion.** Combination of carotid and coronary arteries is related to the changes of subfractional lipoproteins spectrum (lower part of IDL A and large particles of LDL 1 and higher part of VLDL), characteristic for isolated lesion of coronary arteries regardless its prominence, which probably might be regarded as additional markers of atherogeneity of lipid profile in earlier stage carotid and any coronary atherosclerosis.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 64–70**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-64-70>

**Key words:** carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis, apo-B-containing lipoproteins, subfractional spread of lipoproteins.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Установлено, что повышенный риск КБС, связанной с атеросклерозом, сопряжен с наличием в крови субфракций мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 [6, 8-10]; концентрация мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 коррелирует с развитием КБС [11], инфаркта миокарда [12], инсульта и других БСК [13, 14]. Также в ряде исследований последних лет показана независимая связь субфракций ЛПНП не только с КБС, но и с цереброваскулярными заболеваниями [7]. В работе Calvet D, et al. [15], как и в работе отечественных авторов [16], показана высокая частота развития коронарного атеросклероза у пациентов с клиникой цереброваскулярных заболеваний. По данным проспективных и рандомизированных исследований, корреляция между содержанием мелких плотных частиц ЛПНП и риском КБС носит более выраженный характер, чем связь между заболеванием и уровнем ХС ЛПНП и крупных частиц ЛПНП 1 [10, 17-19].

Примечательно, что увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП может иметь место даже при нормальном уровне ХС ЛПНП в крови, что рассматривается как фактор, способствующий ускоренному развитию КБС. Такое состояние называют атерогенной нормолипидемией [20, 21].

Известно, что атеросклероз может одновременно затрагивать несколько сосудистых бассейнов, однако формирование атеросклеротических поражений протекает неравномерно [22, 23]. Установлено, что наиболее выраженные изменения в виде АСБ наблюдаются в области бифуркации аорты или других сосудов, по российским данным международного многоцентрового исследования AGATHA (A Global ATherothrombosis Assessment), во врачебной практике выраженное атеросклеротическое поражение сосудов более чем в одной области (учитывались поражения коронарных, каротидных и периферических сосудов) зарегистрировано у 35,7% больных. При этом авторы отмечают, что сочетанный атеросклероз различных сосудистых бассейнов в российской популяции рас-

пространен чаще, чем в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки [24].

Определение субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов может иметь потенциальную ценность для клинической оценки и ведения пациентов с высоким риском КБС, включая пациентов с некоронарогенными формами атеросклероза: заболевания каротидных артерий, заболевания периферических артерий, аневризмы брюшной аорты. Обнаружение в спектре мелких плотных ЛПНП у больных с данными клиническими формами атеросклероза может идентифицировать пациентов с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Определение содержания или доли мелких плотных частиц ЛПНП рекомендовано National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III в качестве нового сердечно-сосудистого фактора риска [25].

Целью настоящего исследования было выявить и изучить особенности распределения субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов в зависимости от локализации атеросклеротического поражения в каротидном и/или коронарном бассейне.

#### Материал и методы

В исследование последовательно включено 205 пациентов (М/Ж 136/69; средний возраст —  $62,8 \pm 9,0$  лет), с подозрением на КБС, поступивших и обследованных в стационаре ГНИЦ ПМ Минздрава России в 2011–2013 гг. Всем пациентам была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ) и дуплексное сканирование каротидных артерий. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение обследования и обработку полученных результатов.

В исследование не включали пациентов, менее 6 месяцев назад перенесших острое клиническое осложнение атеросклероза; имеющих любое острое воспалительное заболевание; страдающих хронической болезнью почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>); сахарным диабетом обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина  $> 7,5\%$ ); с фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ ; имеющих онкологические заболевания; заболевания системы крови, в том числе тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы.

КАГ проводили по методике Judkins (1967 г) [26] посредством, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгенооперационной с использованием ангиографической установки “Philips Integris Allura” или “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”. В настоящем исследовании для оценки

наличия и выраженности коронарного атеросклероза использовали одну из наиболее распространенных балльных шкал, разработанную G. Gensini. Данная шкала учитывает степень стенозирования коронарных артерий от 25 до 100%, совокупность их множественного поражения и локализацию их поражения (15 сегментов). Сужению просвета коронарных артерий присваиваются баллы от 1 до 32, полученное значение умножается на коэффициент от 0,5 до 5 в зависимости от локализации стеноза. Полученные значения суммируются [27].

Ранее нами была обнаружена прямая корреляционная связь между баллами по шкале Gensini Score (GS) и данными других рутинных методов оценки степени коронарного поражения [28]. На основании полученных данных в настоящем исследовании были сформированы группы пациентов с отсутствием (GS = 0, n = 38) и наличием коронарного атеросклероза (GS > 0, n = 151); затем пациентов с коронарным атеросклерозом разделили на подгруппы с минимальным или умеренным (GS = 1–34, n = 69) и выраженным поражением КА (GS  $\geq 35$ , n = 82).

Наличие каротидного атеросклероза диагностировали при помощи метода дуплексного сканирования каротидных артерий с измерением ТИМ и определением наличия АСБ в каротидных артериях. Ультразвуковое дуплексное сканирование каротидных артерий было выполнено в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 3–9 МГц ультразвуковой системы “PHILIPS iU22” в положении пациента лежа на спине. Визуализировались общая сонная артерия (ОСА), область бифуркации ОСА, внутренняя и наружная сонные артерии (ВСА, НСА) с обеих сторон. ТИМ измеряли на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Измерения ТИМ с каждой стороны производили трижды, а затем вычисляли ее среднее арифметическое значение. Средняя ТИМ была вычислена как среднеарифметическое значение величин ТИМ с обеих сторон. Наличие АСБ оценивали в названных артериях. Бляшкой считали локальное или пролонгированное увеличение ТИМ более 1,3 мм, стенозирующее просвет сосудов 20% и более. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов в 2007 г, выбраны значения ТИМ  $< 0,9$  мм. За увеличение ТИМ приняты значения от 0,9 до  $< 1,3$  мм, а критерием АСБ обозначена ТИМ  $> 1,3$  мм, или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [29].

Кровь брали натощак из локтевой вены после 12-часового периода голодания. Сыворотку получали путем центрифугирования при 1000g в течение 15 мин при 4° С, затем ее разделяли на аликвоты и хранили при -26° С. В сыворотке определяли стандарт-

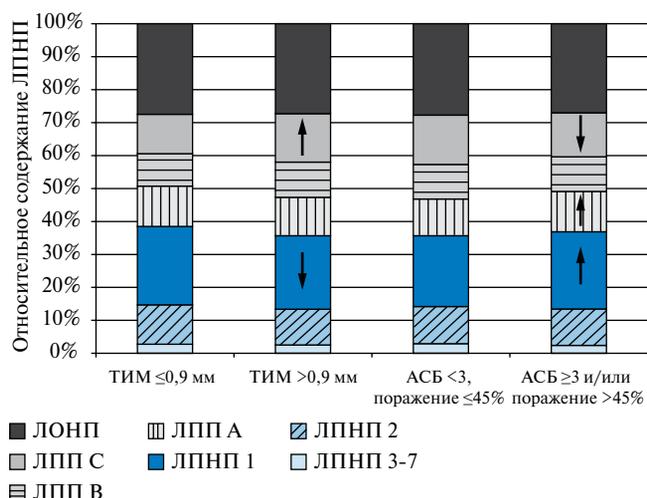


Рис. 1. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении каротидных артерий.

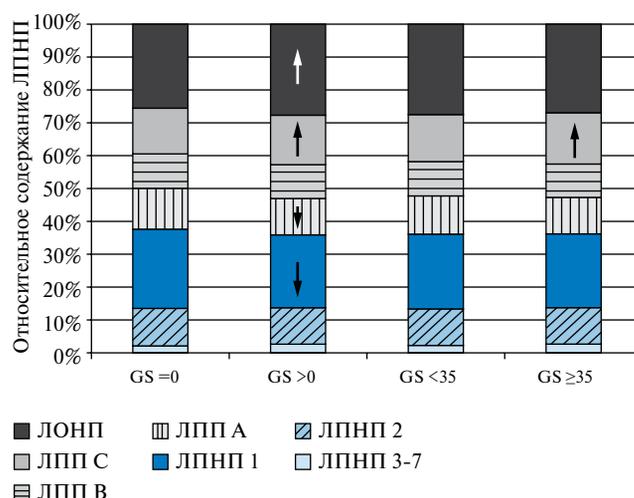


Рис. 2. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении коронарных артерий.

ные, т.е. включенные в широкую лабораторную практику, биохимические параметры: липидный профиль, уровень основных апо белков апо-АI, апо-В, глюкозы — на биохимическом анализаторе “Сапфир-400” (Япония) с помощью диагностических наборов “DiaSys” (Германия).

Для анализа субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов использовали Липопринт ЛПНП систему (Quantimetrix, США). С помощью компьютерной программы для каждой липопротеиновой субфракции определяли соответствующую ей площадь под кривой и на основании концентрации ХС в исследуемом образце крови рассчитывали относительное содержание каждой субфракции липопротеинов низких плотностей (в %), а именно — липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), крупных частиц ЛПНП 1, средних ЛПНП 2 и суммы мелких плотных частиц ЛПНП 3-7.

### Результаты

В настоящем исследовании при анализе данных дуплексного сканирования каротидных артерий выявлено, что в группе пациентов с увеличением ТИМ > 0,9 мм доля ЛПП С выше (11,0±3,6 против 9,1±2,8%,  $p=0,002$ ), а доля ЛПНП 1 ниже (16,7±4,1 против 18,1±3,7%,  $p=0,047$ ) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ТИМ (рис. 1).

Оценка распределения субфракций ЛПНП в зависимости от количества АСБ и/или при поражении каротидных артерий > 45% показала, что среди пациентов, имеющих ≥ 3 АСБ и/или поражении > 45%, снижена доля ЛПП С (9,9±3,2% против 11,4±3,7%,  $p=0,003$ ), но увеличена доля крупных частиц ЛПНП 1 (17,8±4,0% против 16,2±4,0%,  $p=0,005$ ) и доля липопротеинов промежуточной плотности А (ЛПП А) (9,3±2,6% против 8,4±2,5%,  $p=0,013$ ), по сравнению

Таблица 1

### Маркеры наличия коронарного атеросклероза и его выраженности

Доля липопротеинов, %	GS > 0		GS ≥ 35	
	ОШ, 95% ДИ	p	ОШ, 95% ДИ	p
ЛОНП	1,1 (1,0-1,2)	0,039	0,97 (0,9-1,0)	0,381
ЛПП С	1,0 (0,9-1,2)	0,566	1,1 (1,0-1,2)	0,031
ЛПП В	1,1 (0,9-1,4)	0,316	0,9 (0,8-1,1)	0,467
ЛПП А	0,8 (0,7-1,0)	0,068	0,9 (0,8-1,1)	0,464
ЛПНП 1	1,0 (1,0-1,2)	0,158	1,0 (0,95-1,2)	0,322
ЛПНП 2	0,9 (0,8-1,0)	0,014	0,9 (0,8-1,0)	0,183
ЛПНП 3-7	1,3 (1,0-1,6)	0,049	1,2 (0,97-1,4)	0,102

с пациентами, имеющими < 3 АСБ и/или при степени поражения каротидных артерий ≤ 45% (рис. 1).

Анализ взаимосвязей между поражением коронарного русла или его выраженностью, с одной стороны, и субфракционным спектром ЛПНП, с другой, выявил, что в группе GS > 0 доля ЛОНП (21,0±4,1 против 19,3±4,1%,  $p=0,004$ ) и ЛПП С (11,4±3,4 против 10,5±3,3%,  $p=0,047$ ) была выше, а доля ЛПП А (8,4±2,5 против 9,4±2,6%,  $p=0,006$ ) и крупных частиц ЛПНП 1 (16,8±4,2 против 18,2±4,2%,  $p=0,013$ ) ниже по сравнению с группой GS=0 (рис. 2). В группе с GS ≥ 35 доля частиц ЛПП С оказалась достоверно выше по сравнению с лицами из подгруппы GS < 35 (11,8±3,7 против 10,8±3,0%,  $p=0,008$ ) (рис. 2).

Результаты анализа данных методом многофакторной логистической регрессии показали, что риск наличия коронарного атеросклероза (GS > 0) сопряжен с увеличением доли ЛОНП (ОШ = 1,1, 95% ДИ 1,0-1,2,  $p=0,039$ ), мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 (ОШ = 1,3, 95% ДИ 1,0-1,6,  $p=0,049$ ), а повышение доли ЛПНП 2 снижает риск наличия выраженного коронарного атеросклероза по шкале GS на 10%

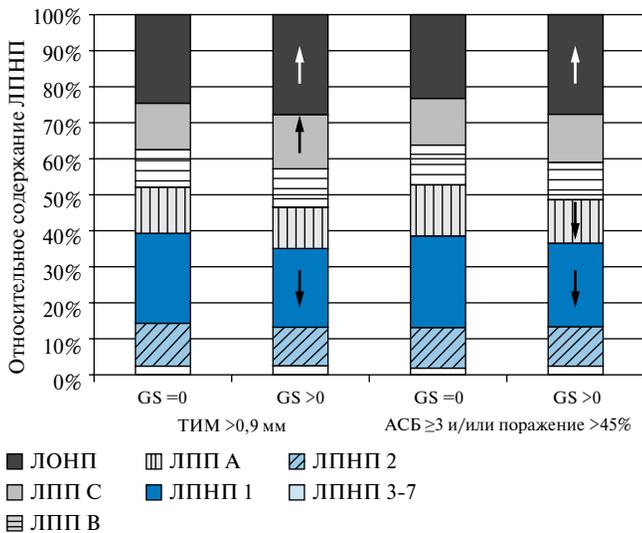


Рис. 3. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении каротидных и коронарных артерий.

(ОШ = 0,9, 95% ДИ 0,8-1,0,  $p=0,014$ ). Риск наличия выраженного атеросклероза  $GS \geq 35$ , как оказалось, ассоциирован с увеличением доли ЛПП С (ОШ = 1,1, 95% ДИ 1,0-1,2,  $p=0,031$ ) (табл. 1).

При сочетании увеличения ТИМ >0,9 мм и наличия коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ) доля ЛОНП ( $20,8 \pm 3,9$  против  $18,4 \pm 4,4\%$ ,  $p=0,02$ ) и ЛПП С ( $11,3 \pm 3,5$  против  $9,6 \pm 3,7\%$ ,  $p=0,045$ ) выше, а доля ЛПП 1 ниже ( $16,4 \pm 4,0$  против  $18,7 \pm 4,3\%$ ,  $p=0,02$ ) по сравнению с пациентами с ТИМ >0,9 мм при непораженных коронарных артериях. Однако комбинация ТИМ >0,9 мм и выраженного поражения коронарных артерий ( $GS \geq 35$ ) не сопровождается различиями в распределении спектра липопротеинов (рис. 3).

Рисунок 3 также демонстрирует, что у пациентов с комбинированным поражением, т.е. с сочетанным поражением каротидных и коронарных артерий ( $GS > 0$ ), доля ЛОНП выше, а доля ЛПП А и крупных ЛПП 1 ниже, однако при сочетании каротидного атеросклероза с выраженным поражением коронарных артерий ( $GS \geq 35$ ) различий в относительном содержании субфракций липопротеинов не выявлено.

### Обсуждение

Общепризнано, что атеросклероз — это системный процесс, поэтому полагают, что оценка заболевания в нескольких, а не в одном сосудистом бассейне позволит получить более полное представление об общем повреждении и наличии риска развития заболевания при субклиническом поражении. Кроме того, клиническая значимость выявления субклинической стадии заболевания зависит от улучшения прогнозирования риска развития БСК с помощью дополнительных биомаркеров по сравнению с оценкой, основанной на традиционных факторах риска.

Более того, рутинно (традиционно) измеряемые биомаркеры, которые используются для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений или наличия асимптомного атеросклеротического процесса имеют ряд ограничений. Действительно, несмотря на системность атеросклеротического процесса, в ряде случаев заболевание может прогрессировать с разной скоростью в разных артериальных бассейнах. Таким образом, актуальным остается поиск дополнительных биомаркеров, которые должны быть достаточно точными и указывать на прогрессирование заболевания даже при его развитии в относительно малой области артериального русла.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом, а также с их сочетанием с целью выяснить, имеются ли особенности субфракционного распределения частиц ЛПНП в зависимости от локализации атеросклеротического поражения.

Согласно имеющимся в литературе данным, при исследовании каротидного бассейна в качестве одного из суррогатных маркеров БСК может быть использована ТИМ [22, 30]. Так, по данным Alabakovska SB, et al., ТИМ отрицательно коррелировала с размером ЛПНП [31], а в исследовании Shen H, et al. была показана положительная корреляция между ТИМ и долей мелких плотных частиц ЛПНП [32].

Следует отметить, что результаты исследований, изучающих связь ТИМ каротидных артерий с концентрацией и/или размером ЛПНП весьма противоречивы. Так, по данным двух крупных исследований, корреляции ТИМ с размером ЛПНП выявлено не было [33, 34], тогда как в исследовании Liu ML была выявлена достоверная ассоциация между размером частиц ЛПНП и значением ТИМ у асимптомных пациентов с комбинированной семейной гиперлипидемией [35]. Еще в одном исследовании обнаружена достоверная ассоциация между крупными и мелкими ЛПНП с ТИМ [36]. При этом оказалось, что связь между ТИМ и долей мелких плотных частиц ЛПНП выражена в большей степени, тогда как ЛОНП и крупные ЛПНП в значительной мере ассоциированы с наличием АСБ, еще одним маркером каротидного атеросклероза. Verneis K, et al. при проведении многофакторного анализа показали, что мелкие плотные частицы ЛПНП являются наиболее значимым предиктором наличия КБС ( $p=0,002$ ) и ассоциированы с увеличением ТИМ >1,0 мм ( $p=0,03$ ) [5].

В работах, посвященных изучению субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов у больных с КБС, показана более выраженная гетерогенность ЛПНП по размеру частиц и значительное преобладание мелких плотных субфракций ЛПНП в сравнении со здоровыми лицами [37].

Аналогично исследованию японских ученых, в котором показано, что мелкие плотные частицы ЛПНП более сильно ассоциированы с КБС, по сравнению с уровнем ХС ЛПНП [10], в нашей работе также было обнаружено, что риск коронарного атеросклероза ассоциирован с увеличением доли ЛОНП и мелких плотных частиц ЛПНП 3-7.

### Заключение

Таким образом, проведенный в настоящей работе сравнительный анализ позволил выявить некоторые особенности субфракционного распределения апо-В-содержащих липопротеинов, связанных с локализацией атеросклеротического поражения. Накопление ТГ-богатых ЛПП С и ЛПП В наряду со снижением доли ЛПП А и крупных физиологически активных частиц ЛПНП 1 ассоциируется с начальными признаками каротидного атеросклероза, проявляющимися в виде увеличения ТИМ. В то же время, наличие выраженного каротидного атеросклероза, характеристикой которого является наличие трех и более АСБ и/или степень поражения каротидных артерий более 45%, не сопряжено с атерогенными

изменениями субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов.

Интересно, что атерогенные сдвиги в спектре липопротеинов низких плотностей, выявляемые при коронарном атеросклерозе любой степени выраженности ( $GS > 0$ ), в определенной степени аналогичны тем, которые обнаруживаются у пациентов с ТИМ  $> 0,9$  мм — это повышенная доля ЛПП С и сниженная доля ЛПП А и ЛПНП 1. Специфичным маркером коронарного атеросклероза независимо от его выраженности оказалась более высокая доля ЛОНП. При выраженном атеросклеротическом поражении коронарных артерий ( $GS \geq 35$ ) отмечается увеличение только доли ЛПП С. Сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопряжено с изменениями субфракционного спектра липопротеинов (сниженная доля ЛПП А и крупных частиц ЛПНП 1 и повышенная доля ЛОНП), характерными для изолированного поражения коронарных артерий независимо от его выраженности, которые, вероятно, могут рассматриваться как дополнительный маркер атерогенности липидного профиля при начальном каротидном и любом коронарном атеросклерозе.

### Литература

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart*, 2014; 35: 2950-9.
- Oganov RG. Prevention of cardiovascular diseases: manual. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. М.: GEOTAR-Media, 2009. 216p. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с).
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136.905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 2-7.
- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363-79.
- Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002; 90(8A): 30i-47i.
- Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 305-11.
- Kathiresan S, Orvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 113: 20-9.
- Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. Small dense LDL particles — a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case — control study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 21-7.
- Koba S, Yokota Y, Hirano T, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15(5): 250-60.
- El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 547-53.
- Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 939-45.
- Zeljko A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis* 2010; 210: 548-54.
- Ragino Yul. Small dense lipoproteins and atherogenesis. *Russ J Cardiol* 2004; 4(48): 84-90. Russian (Рагино Ю.И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез. Российский кардиологический журнал 2004; 4(48): 84-90).
- Calvet D, Touze E, Varenne O, et al. Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Ischemic Stroke Patients: The PRECORIS Study. *Circulation* 2010; 121: 1623-9.
- Balachonova TV, Kozlov SG, Mamudova ChA. Ultrasound evaluation of carotid atherosclerosis and endothelial function in young and middle age men with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8: 11-5. Russian (Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 11-5).
- Blake GJ, Olivos JD, Rifai N, et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002; 106: 1930-7.
- Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 558-63.
- Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem*. 2010; 56: 967-76.
- Oravec S, Dukat A, Gavnornik P, et al. Atherogenic normolipidemia — a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(3): 317-21.
- Van J, Pan J, Charles MA, et al. Atherogenic lipid phenotype in a general group of subjects. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(11): 1679-85.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340(1): 14-22.
- Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30(1): 50-7.
- Komarov AL, Panchenko EP. The frequency of lesions of different vascular beds and medical treatment of patients with high risk of atherothrombotic complications. Results of Russian AGATHA study. *Cardiology* 2004; 11: 39-44. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология 2004; 11: 39-44).
- Rizzo M, Berneis K, Corrado E, et al. The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. *Int Angiol* 2006; 25(1): 4-9.
- Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Медиа Медика 2011; 100p. Russian (Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика, 2011; 100 с).
- Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 606.

28. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The choice of method of quantitative evaluation of coronary artery disease based on comparative analysis of angiographic scales. Russ J Cardiol 2014; 6(110): 24-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал 2014; 6 (110): 24-9).
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. on behalf of researches. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
30. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 41: S76-9.
31. Alabakovska SB, Tosheska KN, Spiroski MZ, et al. Low density lipoprotein size in relation to carotid intima-media thickness in coronary artery disease. Bratisl Lek Listy 2012; 113(2): 87-91.
32. Hao Shen, Li Xu, Jingfen Lu, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population. Lipids in Health and Disease (2015) 14: 137.
33. Hulthe J, Wiklund O, Bondjers G, et al. LDL particle size in relation to intima-media thickness and plaque occurrence in the carotid and femoral arteries in patients with hypercholesterolaemia. J Intern Med. 2000; 248: 42-52.
34. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Advanced lipoprotein testing does not improve identification of subclinical atherosclerosis in young adults: the Bogalusa Heart Study. Ann Intern Med 2005; 142: 742-50.
35. Liu ML, Ylitalo K, Nuotio I, et al. Association between carotid intima-media thickness and low-density lipoprotein size and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. Stroke. 2002; 33: 1255-60.
36. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Atherosclerosis. 2007; 192: 211-7.
37. DeJager S, Turbin G. Low-density lipoproteins and atherosclerosis — A problem of quantity or quality? Press Medicale 1995; 24: 1772-6.

## ВНИМАНИЕ!

**Открыта подписка на 2017 год на журналы.  
Подписка на 2017г через сайт издательства\***

### Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.

## ВЛИЯНИЕ СКРЫТЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА РИСК ТОРМОЖЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Ватутин Н. Т.<sup>1,2</sup>, Зинкович М. И.<sup>1</sup>, Якубенко Е. Д.<sup>1</sup>

**Цель.** Выяснить связь между скрытыми нарушениями углеводного обмена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и угнетением фильтрационной функции почек после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы.** Сравнивали выраженность угнетения фильтрационной функции почек у пациентов после ЧКВ с разной степенью нарушения углеводного обмена.

**Результаты.** Среди 144 пациентов с ОКС, КИН диагностировали достоверно чаще (44,8%) в группе со скрытыми нарушениями углеводного обмена. В группе больных с нормальной степенью гликирования гемоглобина (<6,0%) КИН возникла в 13,0% случаев ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Результаты указывают, что скрытые нарушения углеводного обмена играют значимую роль в развитии угнетения фильтрационной функции почек.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-71-74>

**Ключевые слова:** гликированный гемоглобин, острый коронарный синдром, нарушение функции почек.

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк; <sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМНУ, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Зинкович М. И.\* — аспирант кафедры госпитальной терапии, Якубенко Е. Д. — к.б.н., с.н.с., зав. отделом медицинской химии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
maya.zinkovich@gmail.com

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ОКС — острый коронарный синдром, РКС — рентгеноконтрастное средство, СД — сахарный диабет, СК — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 27.10.2015

Рецензия получена 16.11.2016

Принята к публикации 23.11.2016

## INFLUENCE OF COVERT CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS ON THE RISK OF KIDNEY FUNCTION DECLINE

Vatutin N. T.<sup>1,2</sup>, Zinkovych M. I.<sup>1</sup>, Yakubenko E. D.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the relation of covert carbohydrate metabolism disorders in patients with acute coronary syndrome (ACS) and declined kidney filtration after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** We compared the prominence of kidney filtration decline in patients after PCI with various grade of carbohydrate metabolism disorder.

**Results.** Among 144 ACS patients, CIN was diagnosed significantly more frequently (44,8%) in the group with covert glucose intolerance. In the group with normal level of glycation of hemoglobin (<6,0%) CIN developed in 13,0% cases ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** The results point on that covert carbohydrate metabolism disorders play significant role in the development of kidney filtration decline.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 71–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-71-74>

**Key words:** glycosylated hemoglobin, acute coronary syndrome, kidney function disorder.

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; <sup>2</sup>V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, Ukraine.

Среди факторов риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) значимое место отводят наличию у больного сахарного диабета (СД) [1, 2]. Причем, в данном случае речь идет не только о пациентах, имеющих клинико-лабораторные признаки диабетической нефропатии, для которой понятны нарушения почечных функций [3]. Патогенетической основой взаимосвязи субклинических форм нарушений углеводного обмена с фильтрационной способностью почек являются тонкие, клинически не всегда диагностируемые повреждения паренхимы почек, обусловленные гликированием белков почечных клеточных структур и мембран [4].

Целью работы явилось выяснение возможной связи между наличием клинически не верифицируемых нарушений углеводного обмена (пред-диабета) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС),

с одной стороны, и угрозой развития, и выраженностью угнетения у них фильтрационной функции почек после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), с другой стороны.

### Материалы методы

Исследование основано на анализе 144 пациентов (мужчин — 89), urgently поступивших в клинику с признаками ОКС. Возраст исследованного контингента больных колебался от 31 до 83 лет. Всем больным были проведены однократные ЧКВ с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (РКС) на основе йопромида в дозах от 100 до 600 мл на пациента. Продолжительность ЧКВ колебалась от 10 до 105 минут, среднее значение по всему контингенту обследованных пациентов 50,1±24,2 мин.

У всех пациентов однократно колориметрическим методом определяли уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и дважды, до и через 2-6 суток после введения РКС, — уровень креатинина сыворотки крови (наборы реактивов производства “Erga Lachema”, Чехия). Также оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [5]. Диагноз контраст-индуцированной нефропатии выставляли при увеличении уровня сывороточного креатинина (СК) на 25% от исходного значения в течение 2-6 суток после проведения ЧКВ [6, 7].

Дополнительно рассчитывали степень изменений уровня СК и расчётной СКФ как отношение показателей на 2-6 сутки к их исходным значениям.

Из наблюдения исключали пациентов с хроническими болезнями почек, СД, онкологическими заболеваниями, а также тех, у которых при поступлении в стационар уровень СК превышал 115 мкмоль/л, а степень гликирования гемоглобина превышала 6,5%, что расценивалось в качестве индикатора скрытой, клинически не диагностированной формы СД [8].

Обработка полученных результатов проведена стандартными методами описательной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica-10 (StatSoft Inc.). Цифровой материал представлен в виде значений средних арифметических ( $M$ ) и их стандартных отклонений ( $\delta$ ). Различия сравниваемых показателей считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Исследование профинансировано из бюджета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и проведено в соответствии с международными стандартами GCP; протокол исследования одобрен этическим комитетом университета (№ 2 от 17.02.2014). Конфликт интересов у авторов отсутствует.

## Результаты

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно высокой распространенности нарушений углеводного обмена у обследованного контингента больных. У каждого 5-го пациента (в 20,1% случаев) имели место нарушения углеводного обмена до госпитализации — показатель содержания  $HbA_{1c}$  превышал 6% — верхняя граница значений нормы [9].

Все эти 29 пациентов, в соответствии с общепринятыми рекомендациями [8], не могут быть отнесены к категории страдающих СД — уровень гликирования гемоглобина у них не превышал 6,5%. Следовательно, все они полностью соответствовали принятым в настоящей работе критериям отбора.

Обнаруженная достаточно высокая частота скрытых нарушений углеводного обмена, вероятно, свя-

зана с особенностями обследованного контингента. Практически все пациенты (89%) были старше 50 лет — тот возрастной период, в котором зачастую начинают развиваться процессы десенситизации рецепторов тканей к инсулину. Доказано, что существенную роль в механизмах развития СД 2 типа играет и избыточный вес пациентов [9]. Известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани, в отличие от периферического жира, характеризуются повышенной продукцией фактора некроза опухоли и ряда других цитокинов, которые подавляют экспрессию мышечных транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) и тирозинкиназную активность других периферических инсулиновых рецепторов — приводят к их десенситизации [10]. Значения лишнего веса или ожирения в механизмах нарушений углеводного обмена нашли отражение в принятых Американской ассоциацией диabetологов в 2009г Стандартах по лечению диабета [9], который предписывает обязательное тестирование на скрытые, доклинические формы диабета у всех лиц, независимо от возраста, у которых индекс массы тела (ИМТ) превышает 25 кг/м<sup>2</sup>.

Парный регрессионный анализ не выявил статистической связи между степенью гликирования гемоглобина и возрастом обследованных нами пациентов. Это противоречит современным данным, опубликованным в совместном исследовании итальянских и голландских исследователей [11]. В данной работе, проведенной на массиве из более 1000 пациентов, авторы показали, что пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  более 6% характеризует статистически значимо более высокие средние показатели возраста. В нашем же исследовании, включающем всего 144 пациента, таких достоверных различий не обнаружено — показатели среднего возраста составили 62,7±11,6 лет ( $n=115$ ) и 63,1±11,1 лет ( $n=29$ ), соответственно, у пациентов с уровнем  $HbA_{1c}$  менее и более 6% ( $p > 0,434$ ).

С другой стороны, показатель  $HbA_{1c}$  хоть и слабо, но статистически значимо связан с массой ( $r=0,221$ ) и несколько больше — с ИМТ пациентов:  $r=0,288$ . Последний показатель у обследованного контингента пациентов колебался от 19,5 до 41,5 кг/м<sup>2</sup>, среднее значение — 29,0±4,3 кг/м<sup>2</sup>. Сопоставление пациентов с нормальными значениями  $HbA_{1c}$  (первая подгруппа,  $n=115$ ) и пациентов с уровнем гликирования гемоглобина в интервале 6,0-6,5% (вторая подгруппа,  $n=29$ ), показало значительное, статистически значимое при  $p < 0,001$ , преобладание среднего показателя ИМТ во второй подгруппе — соответственно, 28,2±3,9 кг/м<sup>2</sup> и 31,9±4,5 кг/м<sup>2</sup>.

Показанные в настоящем исследовании статистически значимые связи между ИМТ пациентов и выраженностью у них степени гликирования гемоглобина вполне объяснимы. Кроме того, лица в возрасте 50 и старше лет (как в обследованной нами популяции),

имеющие избыточную массу тела, являются склонными к развитию метаболического синдрома [12].

Более тесные статистически достоверные корреляционные связи имеют место между показателями  $HbA_{1c}$  и приростом креатинина в сыворотке крови на 2-6 сутки после внутрисосудистого введения РКС. Коэффициент корреляции составляет 0,423 ( $p < 0,05$ ). Статистически значимая отрицательная корреляционная связь обнаружена для пары показателей “уровень  $HbA_{1c}$  — степень изменения расчетной СКФ” (рис. 1); коэффициент корреляции в этом случае составляет -0,482 ( $p < 0,05$ ).

Примечательно, что ни у одного из 40 обследованных пациентов, у которых уровень гликирования гемоглобина был ниже 4,66%, не зафиксировано торможения фильтрационной функции почек, проявляющегося ростом содержания СК на 25% и более через 2-6 суток после ЧКВ по отношению к значению этого показателя на момент поступления в стационар.

С другой стороны, из 29 пациентов, у которых степень гликирования гемоглобина превышала верхнюю границу нормы, отмечено выраженное торможение фильтрационной функции почек. Средняя степень прироста уровня креатинина в сыворотке крови у этих пациентов составила  $1,31 \pm 0,33$  раза. Причем, у 15 из этих пациентов нарушения почечной функции не достигали величин, дающих право на постановку диагноза контраст-индуцированной нефропатии. У остальных 48,3% пациентов за выбранный нами период наблюдения уровень СК повышался в 1,26-2,35 раза.

Обследованных пациентов разделили на 2 подгруппы с учётом уровня гликирования гемоглобина. В первую подгруппу вошли 115 пациентов (средний возраст  $62,7 \pm 11,6$  года) с нормальными значениями показателя. Вторую подгруппу составили 29 пациентов (средний возраст  $63,1 \pm 11,1$  года) с уровнем  $HbA_{1c}$  6% и более (среднее значение  $HbA_{1c}$   $6,24 \pm 0,13\%$ ). Сопоставление степени угнетения фильтрационной функции почек у пациентов с разным уровнем гликирования гемоглобина показало следующее.

Исходно, при поступлении в стационар, сравниваемые подгруппы не отличались по уровню креатинина в сыворотке крови —  $96,4 \pm 10,5$  мкмоль/л и  $95,3 \pm 7,5$  мкмоль/л, соответственно. А вот при наблюдении через 2-6 суток после ЧКВ среднее значение СК в первой подгруппе повысилось лишь на 13,6%, до  $109,5 \pm 12,2$  мкмоль/л. Во второй подгруппе средний прирост креатинина в сыворотке крови составил более 30% — достигнув уровня  $124,3 \pm 25,0$  мкмоль/л. В итоге, различия в сравниваемых подгруппах по содержанию СК на 2-6 сутки наблюдения были статистически значимы при  $p < 0,001$ .

Соответственно, степень прироста уровня СК у пациентов второй подгруппы была также статисти-

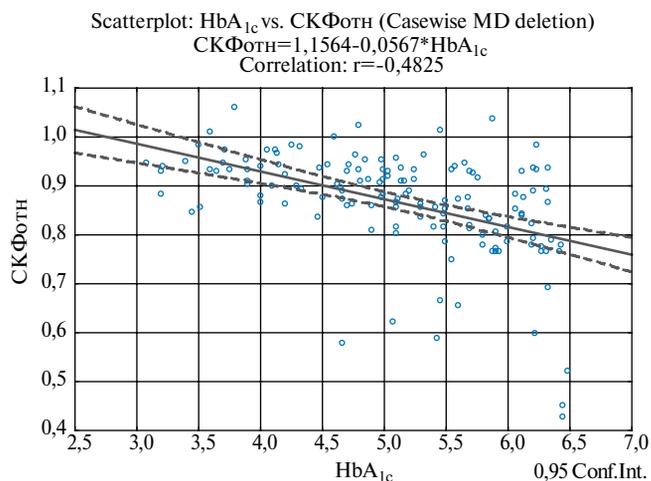


Рис. 1. Зависимость между показателем гликирования гемоглобина и степенью падения СКФ у пациентов с ОКС на 2-6 сутки после проведения ЧКВ.

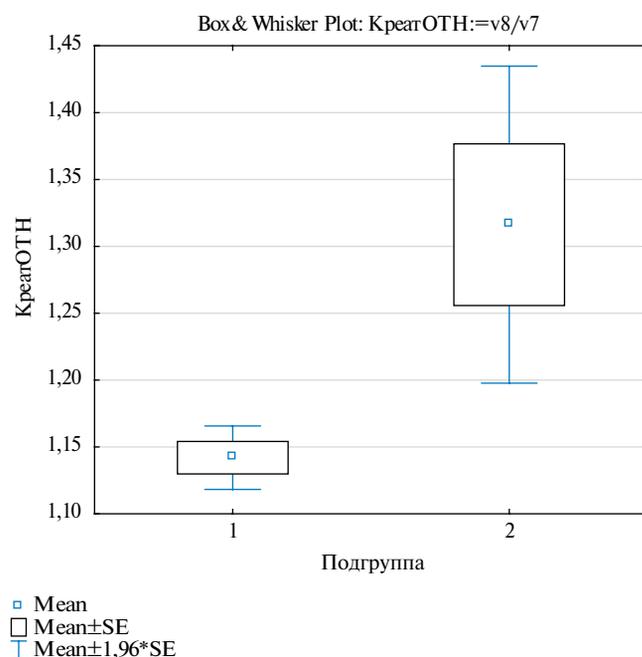


Рис. 2. Показатели степени прироста уровня СК через 2-6 суток после ЧКВ в подгруппах пациентов с ОКС, характеризующихся нормальным (подгруппа 1) и повышенным (подгруппа 2) содержанием  $HbA_{1c}$ .

чески достоверно ( $p < 0,001$ ) выше —  $1,32 \pm 0,33$ , по сравнению с  $1,14 \pm 0,13$  в первой подгруппе (рис. 2).

В целом, в подгруппе пациентов с нормальными значениями степени гликирования гемоглобина (до 6%), 115 человек, КИН диагностировали лишь в 15 случаях (13,0%). С другой стороны, среди 29 пациентов с выявленными нами скрытыми нарушениями углеводного обмена (уровень гликирования гемоглобина превышал 6%) такое же выраженное угнетение фильтрационной функции почек (прирост содержания креатинина в сыворотке крови на 25% и более

от исходного уровня) в течение 2-6 суток после проведения ЧКВ отмечена у 13 больных (44,8% случаев).

Другими словами, риск развития КИН статистически значимо выше именно у пациентов с уровнем  $\text{HbA}_{1c}$  равным 6% и более (ОШ=5,41, 95% ДИ 2,17-13,47).

### Обсуждение

Полученные нами результаты о статистической связи степени гликирования гемоглобина с выраженностью нарушений фильтрационной функции почек у пациентов с ОКС, подвергшихся процедуре ЧКВ, соответствуют недавно опубликованным данным. Barbieri et al. на 1324 пациентах без клинически явного СД показали, что при повышенном уровне  $\text{HbA}_{1c}$  статистически значимо чаще регистрируются случаи КИН после проведения коронарных вмешательств [11].

Показанная в настоящей работе достоверная статистическая связь между показателем степени гликирования гемоглобина, с одной стороны, и риском развития КИН, с другой, указывает на значимую роль скрытых (субклинических) нарушений углеводного обмена в механизмах развития нарушений фильтрационной функции почек. Вместе с тем, обнаруженный факт, что не у всех пациентов с повышенным (более 6,0%) содержанием  $\text{HbA}_{1c}$ , а лишь примерно в половине случаев развивалась КИН, позволяет рассматривать скрытые нарушения углеводного обмена не в качестве причины торможения фильтрационной способности почек, а как патогенетический фон, способствующий развитию острых нарушений почечной функции в ответ на внутрисосудистое введение РКС.

Несмотря на конкретную роль нарушений углеводного обмена в патогенезе торможения фильтрационной функции почек, понятно, что такие пациенты нуждаются в повышенном внимании со стороны медицинского персонала. Пациентам без СД, но с содержанием  $\text{HbA}_{1c}$  на уровне 6,0-6,5% необхо-

димо дополнительное лечение, направленное на восстановление скорости почечной фильтрации.

Выбор самого перечня таких мер требует отдельного обоснования, учитывающего индивидуальные особенности пациентов, включаемых в программу ЧКВ. С позиции цели и задач настоящего исследования, важной особенностью таких пациентов является наличие высокого риска нарушения фильтрационной функции почек. Данный риск связан как с предпологаемыми факторами (образ жизни, история болезни, предшествующие и сопутствующие травмы и заболевания, вовлекающие в патогенез паренхиму почек, пр.), так и с самой процедурой ЧКВ (рестрикция кровотока и, что многими считается доказанным фактом, с прямым влиянием РКС на структуру и функцию почек [13, 14].

### Заключение

Среди пациентов с ОКС, не имевших в истории болезни указаний на наличие СД и госпитализированных для проведения ЧКВ, в 20,1% случаев уровень  $\text{HbA}_{1c}$  достигает или даже превышает 6%, что является признаком скрытых нарушений углеводного обмена.

После процедуры ЧКВ для этих пациентов характерно более выраженное торможение фильтрационной функции почек — средний показатель прироста креатинина в течение 2-6 суток после оперативного вмешательства составляет  $1,32 \pm 0,33$  раз, по сравнению с  $1,14 \pm 0,13$  раз у пациентов с нормальными значениями  $\text{HbA}_{1c}$ .

В группе с нарушениями углеводного обмена статистически достоверно чаще диагностируется КИН — в 44,8% по сравнению с 13,0% у пациентов с нормальной степенью гликирования гемоглобина ( $p < 0,001$ ).

Пациентов с повышенным уровнем  $\text{HbA}_{1c}$  следует относить к группе риска по развитию КИН и дополнять стандартную комплексную терапию средствами профилактики развития почечной недостаточности.

### Литература

1. Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2013; 64, 3: 188-94.
2. James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010; 78, 8: 803-9.
3. Eboh C, Chowdhury TA. Management of diabetic renal disease. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3, 11: 154.
4. Ravid A, Musante L, Kreivi M, et al. Glycosylation patterns of kidney proteins differ in rat diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015; 87, 5: 963-74.
5. Volkov AS, Nesterenko OV, Shevchenko OV, et al. State markers of renal function in patients with cardiac pathology. *Modern problems of science and education* 2013; 5: www.science-education.ru/111-10405.) Russian (Волков А. С., Нестеренко О. В., Шевченко О. В. и др. Маркеры состояния почечных функций у больных с кардиальной патологией. *Современные проблемы науки и образования* 2013; 5: www.science-education.ru/111-10405).
6. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348, 6: 491-9.
7. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; 100: S11-S15.
8. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33, 1: S62-S69.
9. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009; 32, S1: S13-S61.
10. Kot LI, Bogdanova OV, Ostapchenko LI. Modern ideas about the biochemical mechanisms of the pathogenesis of insulin independent diabetes. *Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine* 2008; 9: 18-26. Russian (Кот Л.И., Богданова О.В., Остапченко Л.И. Сучасні уявлення про біохімічні механізми патогенезу інсуліннезалежного цукрового діабету. *Вісн. НАН України* 2008; 9: 18-26).
11. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, et al. Pre-diabetes and the risk of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous intervention. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 106, 3: 458-64.
12. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf). (2015).
13. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology.* 2012; 265, 3: 762-71.
14. Maeder M, Klein M, Fehr T, et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44, 9: 1763-71.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ, МАНИФЕСТИРОВАВШЕМ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, В ЭРУ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Крылова Н. С.<sup>1,2</sup>, Потешкина Н. Г.<sup>1,2</sup>, Демкина А. Е.<sup>2</sup>, Ковалевская Е. А.<sup>1,2</sup>, Lorenzo Monserrat Iglesias<sup>3</sup>, Diego Garsia<sup>3</sup>

Представлен необычный случай заболевания, дебютировавшего под маской острого коронарного синдрома у 65-летней женщины. На основании ЭКГ, данных лабораторных исследований, эхокардиографии, коронароангиографии и МРТ сердца с гадолинием диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут, и заподозрена гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Особенностью данного наблюдения явилось отсутствие классических признаков ГКМП при эхокардиографии: гипертрофия ЛЖ была выражена незначительно и носила симметричный характер. Апикальная ГКМП была заподозрена на основании характерных изменений ЭКГ с гигантскими отрицательными зубцами Т в левых грудных отведениях, характера отсроченного накопления контраста при МРТ сердца. Генетическое исследование слюны пациентки выявило наличие мутации Asp75Asn в гене миозинсвязывающего протеина С, которая ранее была описана у больных с ГКМП в 7 семьях. Ограниченное число наблюдений больных с данной мутацией не позволяет с уверенностью судить о ее патогенности. Рекомендуется динамическое наблюдение пациентки с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики его осложнений.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 75–79**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-75-79>

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, коронароангиография, магнито-резонансная томография с контрастированием гадолинием, ген миозинсвязывающего белка С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; <sup>3</sup>Hospital Maritimo de Oza, генетическая лаборатория "HealthInCode", Ля Корунья, Испания.

Крылова Н. С.\* — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО, Потешкина Н. Г. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой общей терапии ФДПО, Демкина А. Е. — ассистент кафедры общей терапии ФДПО, Ковалевская Е. А. — врач-кардиолог, Lorenzo Monserrat Iglesias — профессор клиники Hospital Maritimo de Oza, Ля Корунья, Испания, директор компании "HealthInCode", Diego Garsia — профессор научного подразделения генетической лаборатории "HealthInCode".

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): krylova\_n@list.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЭхоКГ — эхокардиография, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОКС — острый коронарный синдром.

Рукопись получена 26.09.2016

Рецензия получена 28.09.2016

Принята к публикации 03.10.2016

## DIAGNOSTICAL EXPLORATION ON THE DISEASE PRESENTED AS ACUTE CORONARY SYNDROME, AT THE AGE OF GENETICS. CLINICAL CASE

Krylova N. S.<sup>1,2</sup>, Poteshkina N. G.<sup>1,2</sup>, Demkina A. E.<sup>2</sup>, Kovalevskaya E. A.<sup>1,2</sup>, Lorenzo Monserrat Iglesias<sup>3</sup>, Diego Garsia<sup>3</sup>

An unusual case presented, of the disease onset as acute coronary syndrome in 65-year old woman. Based on ECG data, laboratory tests, echocardiography, coronary arteriography and Gadolinium MRI of the heart, coronary heart disease was ruled out, and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) suspected. The specifics of current case is absence of the classical signs of HCM on echocardiography: LV hypertrophy was not prominent and was symmetric. Apical HCM was suspected due to specific ECG changes with the giant negative T-waves in left precordial leads, and specifics of delayed deposition of contrast media in MRI. Genetics of the patient's saliva specimen revealed mutation Asp75Asn in myosin binding protein C, which has been previously described just in 7 HCM families. Restricted number of patients with this mutation makes it not possible to be sure of the grade of severity. Dynamic follow-up is recommended of the patient with the aim to prevent disease progression and its complications prevention.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 75–79**

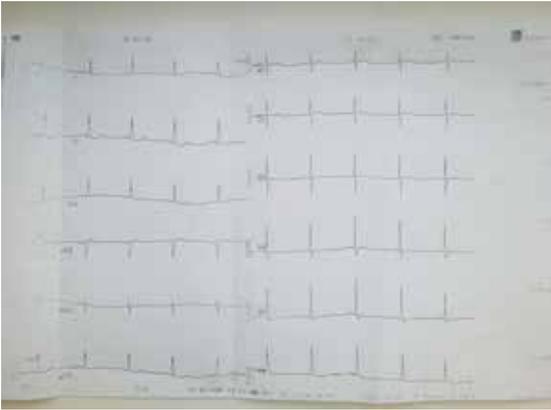
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-75-79>

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, coronary arteriography, magnetoresonance tomography with Gadolinium contrast, myosin-binding protein C gene.

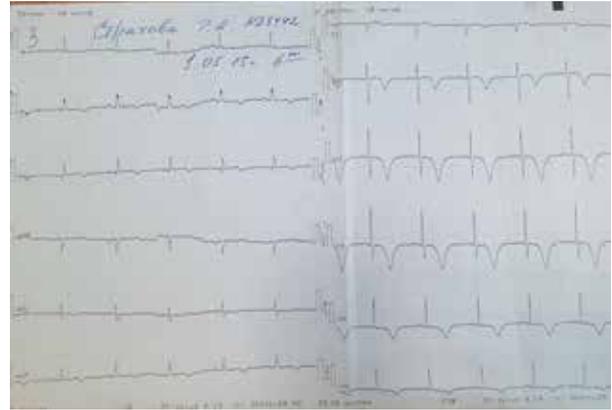
<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; <sup>2</sup>CCH № 52 of the Department of Health of Moscow, Russia; <sup>3</sup>Hospital Maritimo de Oza, genetics laboratory "HealthInCode", La Corugna, Spain.

По данным АНА/АСС гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями в генах сократительных белков миокарда и потому нередко называемое “болезнью саркомера” [1]. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), чаще асимметричного характера, является ведущим фенотипическим проявлением ГКМП. Патогномичным

признаком ГКМП являются гистологические изменения в виде хаотического, дезорганизованного расположения гипертрофированных кардиомиоцитов в сочетании с явлениями фиброза, носящего лаконичное название “disarray” в англоязычной литературе. Отличительной особенностью ГКМП является возможность манифестации заболевания в любом периоде жизни человека — от рождения до старче-



**Рис. 1.** ЭКГ больной С., 65 лет. Дата 02.03.2015. Ритм синусовый. ЧСС 60 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Незначительная депрессия сегмента ST в отведениях II и aVF. Отмечается сглаженность зубцов Т в отведениях с V3 по V6.



**Рис. 2.** ЭКГ больной С., 65 лет. Дата 01.05.2015. Ритм синусовый. ЧСС 60 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Отрицательная динамика в виде незначительного подъема сегмента ST с появлением двухфазных зубцов Т в II, III, aVF отведениях. Появление глубоких (-) Т в V2-V5, (-) Т в V6.



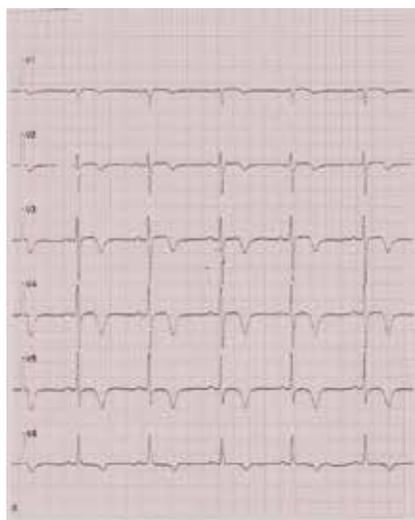
**Рис. 3 (А, В).** Коронароангиография больной С, 65 лет. **А** — левая коронарная артерия. **В** — правая коронарная артерия.

ского возраста. Неспецифичность клинических проявлений ГКМП и низкая осведомленность врачей о данной патологии нередко приводят к ошибочной диагностике у больных ГКМП ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца и гипертонической болезни (ГБ) с гипертоническим сердцем. Клиническая симптоматика при ГКМП может варьировать в широких пределах — от бессимптомного течения до головокружений и обмороков при физической нагрузке, стенокардии и даже внезапной сердечной смерти (ВСС). Согласно рекомендациям ESC от 2014г, диагноз ГКМП в большинстве случаев устанавливается на основании изменений на ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ), где выявляется гипертрофия

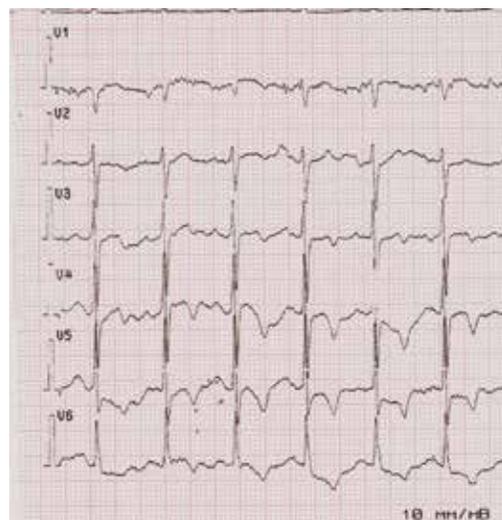
ЛЖ  $\geq 15$  мм, не обусловленная повышением нагрузки давлением на миокард [2]. Однако описаны случаи заболевания с гипертрофией ЛЖ, не превышающей 12-13 мм, подтвержденные данными генетического исследования. Ниже приведены результаты обследования больной, у которой, несмотря на небольшую степень гипертрофии ЛЖ, на основании изменений ЭКГ был заподозрен диагноз ГКМП.

Пациентка С., 65 лет поступила в отделение кардиореанимации с жалобами на жгучие боли за грудной без связи с физической нагрузкой длительностью до 5 часов, не купирующиеся нитратами.

29 апреля 2015г боли в области сердца продолжались более 5 часов. Обратилась в поликлинику,



А



В



С



Д

Рис. 4 (А, В, С, D). Данные велоэргометрического теста больной С. А, С — до нагрузки; В, D — на пике нагрузки.

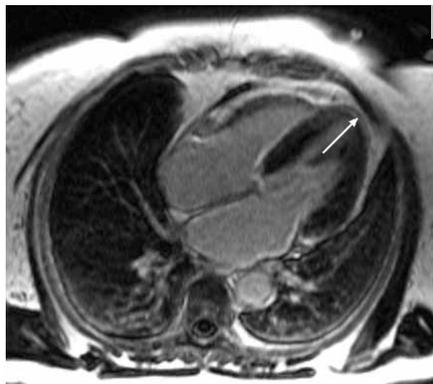
где при регистрации ЭКГ обнаружена отрицательная динамика в виде появления глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях с V2 по V6 (рис. 1, 2). Больная госпитализирована в ГКБ 52 с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST.

Из анамнеза: в течение 15 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 200/100 мм рт.ст. Постоянно принимает эналаприл 20 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки. Ухудшение состояния с февраля 2015г, когда впервые появились

боли жгучего характера за грудиной без связи с физической нагрузкой, длительностью до 30 мин, не купирующиеся нитратами.

Семейный анамнез: у бабушки пациентки со стороны матери из пятерых детей четверо умерли в возрасте до 1 года, у ее сестры из 16 детей выжило 4 человека.

При объективном обследовании состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм пра-



**Рис. 5.** МРТ сердца с гадолинием больной С., 65 лет. Стрелкой обозначен белесый участок отсроченного накопления гадолиния в области верхушки ЛЖ (интрамиокардиальный фиброз).

вильный. ЧСС — 72 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет.

При обследовании в стационаре данных за ОКС не получено: качественный тест на тропонин отрицательный, КФК 177 ед/л.

Показатели клинического анализа крови были в пределах нормативных значений: гемоглобин 126 г/л, эритроциты  $4,05 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $157 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,17 ммоль/л, креатинин 79,8 мкмоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л, общий белок 64,3 г/л, холестерин общий 5,45 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л, АЛТ 13,4 Ед/л, АСТ 18,9 Ед/л, КФК 177,4 Ед/л, ЛДГ 184,6 Ед/л, липопротеиды высокой плотности 1,13 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,32 ммоль/л, калий 5,2 ммоль/л, натрий 112 ммоль/л.

Гемоагулограмма: АЧТВ 32,1 с, протромбиновое время 14,7 с, протромбиновый индекс 107,5%, МНО 0,9.

По данным коронароангиографии (КАГ) данных за стенотическое поражение коронарных артерий не выявлено. Тип кровообращения правый. Выявлены диффузные изменения в виде выраженного замедления пассажа контрастного вещества (рис. 3).

При ЭхоКГ небольшая степень гипертрофии ЛЖ: МЖП — 13 мм, ЗСЛЖ — 12 мм, гипертрофия папиллярных мышц, гипертрофия свободной стенки ПЖ до 10 мм. Передне-задний размер левого предсердия 41 мм, диаметр выносящего тракта правого желудочка 21 мм. Полость ЛЖ нормальных размеров: конечно-диастолический объем (КДО) 87 мл, конечно-систолический объем (КСО) 30 мл. Сократительная способность миокарда в норме. Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) составила 66%. Признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ не выявлено. Диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации: E/A — 1,2; IVRT — 83 мсек; DT — 194 мсек; E/e' — 9,8.

При холтеровском мониторировании ЭКГ на фоне терапии бисопрололом 5 мг и лизиноприлом 20 мг регистрировался синусовый ритм. Суточные колебания ЧСС составили от 49 до 80 в мин. Средняя ЧСС — 65 в мин. За сутки зафиксировано 107 наджелудочковых экстрасистол (18 в час), в том числе 2 пробежки наджелудочковой тахикардии максимальной продолжительностью до 5 сек с ЧСС 138 в мин. Зарегистрировано 9 одиночных желудочковых экстрасистол. Пауз нет. Выявлена преходящая депрессия сегмента ST до 1,2 мм.

По данным теста на велоэргометре у пациентки зафиксирована средняя толерантность к физической нагрузке с достижением пороговой мощности 75 Вт. Поводом для прекращения теста явилась депрессия сегмента ST в отведениях V5-V6 до — 0,9 мм без ангинозных болей на фоне достижения ЧСС 109 уд/мин (рис. 4). Реакция ЧСС и АД на нагрузку адекватная. Прирост ЧСС составил от 65 до 109 в мин. Должного уровня ЧСС (136 в мин.) не достигнуто. Прирост АД составил от 130/80 до 150/100 мм рт.ст. Период восстановления гемодинамических параметров был увеличен до 8 мин за счет замедленного восстановления ЧСС.

При стрессэхокардиографии обращало на себя внимание снижение наполнения ЛЖ при нагрузке с уменьшением КДО с 83 до 70 мл и падением ударного объема с 58 до 50 мл. При этом наблюдался недостаточный прирост сократимости МЖП с 15% в покое до 20% при нагрузке при значимом увеличении сократимости ЗСЛЖ (с 25 до 50%). Наблюдалось отсутствие прироста ФВЛЖ при нагрузке.

“Застывший” характер изменений на ЭКГ в отсутствие динамики кардиоспецифических ферментов, а также результаты стрессэхокардиографии в сочетании с физической нагрузкой позволили исключить наличие у пациентки инфаркта миокарда 2 типа и явились основанием для включения в круг диагностического поиска кардиомиопатии. В Кардиоцентре им. А.Л. Мясникова пациентке была выполнена МРТ сердца с гадолинием. Выявлено неравномерное утолщение миокарда МЖП (максимальная толщина в базальном отделе 11-12 мм). Толщина миокарда верхушечных сегментов составила 9 мм, что превышало толщину средних сегментов. Обращало на себя внимание низкое прикрепление задней папиллярной мышцы в полости ЛЖ, которая крепилась к верхушечному сегменту нижней стенки. Толщина миокарда правого желудочка составила 3-4 мм. Нарушений сегментарной сократимости ЛЖ не выявлено. После введения контрастного вещества визуализировалось его неинтенсивное диффузное накопление в верхушке и верхушечных сегментах МЖП, а также нижней стенке ЛЖ. Характер накопления контрастного препарата не был типичен для ишемического или воспалительного поражения и мог отражать наличие фиброза в гипертрофированном миокарде. Таким образом, с помощью МРТ сердца с гадоли-

Gene	Variant	Result	Pathogenicity	Population frequency	Number of references
MYBPC3	NP_000247.2:p.Asp75Asn NM_000256.3:c.223G>A NC_000011.9:g.47372859C>T	Heterozigosis	Likely to be pathogenic or disease-causing	Rare variant (found in <1% of controls)	10
	NP_000247.2:p.Asp326Gln NM_000256.3:c.977G>A NC_000011.9:g.47367871C>T	Heterozigosis	Unlikely to be pathogenic or disease-causing	Rare variant (found in <1% of controls)	43

Рис. 6. Результаты генетического обследования больной С.

нием диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут, и заподозрена ГКМП (рис. 5).

Испанской компанией “HealthInCode” при исследовании слюны пациентки проведен генетический скрининг в 16 генах, ответственных за развитие ГКМП. Была выявлена мутация в гене миозинсвязывающего протеина С (*MYBPC3*) Asp75Asn, которая в настоящее время зарегистрирована только в 7 семьях по всему миру, 8 членов которых имеют клинические проявления ГКМП. В связи с тем, что данная мутация была описана впервые в 2010г, и ее связь с ГКМП установлена в ограниченном количестве случаев, в настоящее время нельзя считать патогенность данной мутации, доказанной [5]. Поэтому наличие данной мутации у больной расценено как вероятно патогенное, требующее воздействия дополнительных генетических или экологических факторов для проявления болезни. Причем, в качестве дополнительных факторов генетический тест выявил еще один редкий вариант мутаций в гене *MYBPC3* — Arg326Gln, который, не считаясь патогенным, может действовать как генетический модификатор (рис. 6). При обследовании дочери и внучки больной на наличие патологической мутации Asp75Asn, результат оказался положительным только у дочери. При этом фенотипических проявлений кардиальных заболеваний у родственников пациентки обнаружено не было.

У пациентки по шкале HCM Risk-SCD выявлен низкий риск ВСС за 5 лет (1,8%). Имплантация КВД не показана. Больная в удовлетворительном состоя-

нии была выписана из стационара. Боли, послужившие поводом для госпитализации, расценены как кардиалгии. Рекомендовано продолжить прием эналаприла 20 мг в сутки, увеличить дозу бисопролола до 7,5 мг в сутки под контролем ЧСС.

### Обсуждение

Концепция существования ГКМП в отсутствие гипертрофии ЛЖ уже не является новой. Современные методы визуализации дают возможность распознавать наличие ранних изменений в миокарде больных, не имеющих признаков гипертрофии ЛЖ, но являющихся носителями мутаций, ответственных за развитие ГКМП [3, 4]. В данном клиническом случае заподозрен доброкачественный вариант клинического течения апикальной ГКМП в пожилом возрасте с минимально выраженной гипертрофией ЛЖ, который проявился под маской ОКС. Осведомленность лечащего врача о характерной для данного вида кардиомиопатии картине ЭКГ с гигантскими отрицательными зубцами Т в грудных отведениях позволила своевременно провести дополнительные диагностические тесты и избежать ошибочного назначения вазодилататоров (нитратов), способных вызвать осложнения у больных с ГКМП. Рекомендуется динамическое наблюдение пациентки с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики его осложнений. Динамическое наблюдение позволит также внести вклад в пополнение данных о патогенности выявленной мутации Asp75Asn в гене *MYBPC3*.

### Литература

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; Vol. 124, p. 783-831.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. p. 2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284. (29 August 2014).
3. Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Hadjimiltiades S, et al. Feasibility and Significance of Preclinical Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2015 Nov-Dec; 23(6): 297-302.
4. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1; 6(3): 415-22.
5. Rodriguez-Garcia MI, Monserrat L, Ortiz M, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2010; 11: 67.

## ИНФАРКТ МИОКАРДА КАК ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Благова О. В., Недоступ А. В., Павленко Е. В., Седов В. П., Коган Е. А., Гагарина Н. В., Мершина Е. А., Сулимов В. А.

К основным клиническим проявлениям некомпактного миокарда (НКМ) как самостоятельной нозологии относят тромбоземболический синдром, а также сердечную недостаточность, преимущественно желудочковые нарушения ритма и собственно ишемию, связанные с неполноценным кровоснабжением миокарда под некомпактным слоем. Вместе с тем, встречаются лишь единичные описания инфаркта миокарда (ИМ), в т.ч. "идиопатического", при НКМ.

**Цель.** Определить частоту острого ИМ у больных с НКМ, особенности клинической картины, диагностики, а также его возможные специфические механизмы, влияние на прогноз и пути профилактики данного осложнения.

**Материал и методы.** В исследование включено 10 больных — 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст — 46,3±15,8 лет, (от 30 до 76 лет) из 85 больных с достоверным диагнозом НКМ, установленным согласно принятым на сегодня визуальным критериям, и развившимся на этом фоне острым ИМ. В 4 случаях наличие НКМ подтверждено с помощью трех визуализирующих методик (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ сердца), еще в 4 случаях — с помощью двух. Средний срок наблюдения составил 10,5 [1,75; 32,25] месяцев — от 1 месяца до 1 года. Всем пациентам проведены ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, определение уровня антител к различным антигенам сердца, ПЦР на ДНК парвовируса B19 и вирусов герпетической группы в крови, 7 коронарографий, 7 МСКТ сердца, определение уровня тропонина (n=7), морфологическое исследование сердца с ПЦР-диагностики вирусной инфекции (n=6), МРТ (n=5) и скintiграфия миокарда с <sup>99m</sup>Tc (n=6).

**Результаты.** У 4 из 10 пациентов развитие ИМ стало первым проявлением НКМ. Частота коронарного атеросклероза у больных с ИМ на фоне НКМ составила 20%, однако в большинстве случаев развитие ИМ не связано с наличием коронарного атеросклероза. Внутрисердечный тромбоз верифицирован у 60% больных с ИМ, эмболии в другие органы развились у 30%. Выделены следующие механизмы ИМ: 1) тромбоземболия в коронарные артерии при наличии тромбов в левых камерах сердца (как в предсердии, так и в желудочке), верифицирована у 1 больной при аутопсии, предполагается еще у пятерых; 2) присоединение миокардита, в т.ч. вирусного, с развитием микровакукулита, тромбозов интрамиокардиальных артерий и очагового некроза в ишемизированном миокарде (n=6); 3) тромбоз коронарных артерий при наличии гемодинамически значимого атеросклероза (вероятно, 1 больной); 4) резкое ухудшение кровоснабжения под некомпактным слоем в условиях малого сердечного выброса, вызванное другими причинами.

**Заключение.** ИМ является типичным и нередким осложнением НКМ: его частота составила 11,8% в отдельном регистре из 85 больных с синдромом НКМ. Четыре основных механизма ИМ (некроза) при НКМ (эмболия, тромбоз,

миокардит, нарушение микроциркуляции) могут сочетаться друг с другом. Развитие ИМ приводит к резкому усугублению исходной систолической дисфункции и желудочковых нарушений ритма: смертность среди больных с ИМ на фоне НКМ составила 20% при среднем сроке наблюдения 10,5 месяцев. В качестве средств по профилактике ИМ при НКМ должны рассматриваться назначение антикоагулянтов как минимум при мерцательной аритмии и систолической дисфункции, своевременная диагностика и лечение миокардита.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 80–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-80-92>

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, инфаркт миокарда, некроз миокарда, миокардит, тромбоземболия, эндомиокардиальная биопсия.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Благова О. В.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Павленко Е. В. — аспирант кафедры факультетской терапии №1, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. А. И. Струкова, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отдела лучевой диагностики, Мершина Е. А. — к.м.н., с.н.с. отдела лучевой диагностики Лечебно-реабилитационного центра Росздрава, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета и директор Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[blagovao@mail.ru](mailto:blagovao@mail.ru)

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 27.02.2016

Рецензия получена 11.03.2016

Принята к публикации 23.03.2016

## MYOCARDIAL INFARCTION AS TYPICAL PRESENTATION OF NONCOMPACTION CARDIOMYOPATHY

Blagova O. V., Nedostup A. V., Pavlenko E. V., Sedov V. P., Kogan E. A., Gagarina N. V., Mershina E. A., Sulimov V. A.

The main clinical presentation of noncompaction myocardium (NCM) as nosologic unit are thromboembolic syndrome, heart failure, mostly ventricular arrhythmias and ischemia itself, related to insufficient myocardium blood supply under the noncompacted layer. Also, there are only sporadic cases of myocardial infarction described (MI), including "idiopathic", in NCM.

**Aim.** To check the prevalence of acute MI in patients with NCM, the specialties of clinical picture, diagnostics, and its probable specific mechanisms, influence on prognosis and its ways of prevention.

**Material and methods.** Totally, 10 patients included, 7 males and 3 females, mean age — 46,3±15,8 y.o., (30 to 76 y.o.) among 85 patients with verified NCM diagnosis, set in accordance with harmonized visual criteria, and developed MI on this background. In 4 cases the NCM is confirmed with three visualizing criteria (EchoCG, MSCT, MRI of the heart), in 4 other — with the two. Mean follow-up was 10,5 [1,75; 32,25] months — from 1 month to 1 year. All patients underwent ECG, ambulatory ECG recording by Holter, EchoCG, assessment of antibodies against various heart antigens, PCR for DNA of parvovirus and B19, as well as herpes group, in blood; 7 coronary arteriographies, 7 MSCT of the

heart, measurement of Troponin (n=7), morphological investigation of the heart with PCR-diagnostic of viral infection (n=6), MRI (n=5) and myocardium scintiography with <sup>99m</sup>Tc (n=6).

**Results.** In 4 among 10 patients the development of MI was the first presentation of NCM. Prevalence of coronary atherosclerosis in those with MI and NCM was 20%, however in most cases development of MI was not related with coronary atherosclerosis. Intracardiac thrombosis was verified in 60% of patients with MI, embolism to other organs in 30%. The following mechanisms of MI established: 1) thromboembolism to coronary arteries if thrombi are present in the left chambers of the heart (atrium a.w.a. ventricle), verified in 1 patient at autopsy, and is suspected in other five; 2) concomitance of myocarditis, incl. viral, with microvasculitis development and thrombosis of intramyocardial arteries and focal necrosis in ischemized myocardium (n=6); 3) thrombosis of coronary arteries with presence of hemodynamically significant atherosclerosis (probably 1 patient); 4) sudden worsening of blood supply under noncompacted layer under the circumstances of low cardiac output by secondary origins.

**Conclusion.** MI is typical and unrare complication of NCM: its prevalence reached 11,8% in separate registry of 85 patients with NCM syndrome. Four probable mechanisms of MI (necrosis) in NCM (embolism, thrombosis, myocarditis, microcirculation disorder) might be comorbid. The development of MI leads to serious worsening of the baseline systolic dysfunction and ventricular rhythm disorders: mortality among MI patients with NCM is 20% with the mean time of follow-up 10,5 months. As a preventive matter against MI in NCM should be concerned the anticoagulants at least for atrial fibrillation and in systolic dysfunction, on-time diagnostics and myocarditis management.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 80–92**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-80-92>

**Key words:** noncompacted myocardium, myocardial infarction, myocardial necrosis, myocarditis, thromboembolism, endomyocardial biopsy.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Диагноз “некомпактный миокард” (НКМ) относительно недавно вошел в клиническую практику: первым описанием данного заболевания считается работа 1990 года [1], хотя еще в 1975г было представлено описание губчатого миокарда у детей [2], а в 1984г описаны изолированные персистирующие синусоиды в миокарде у взрослых [3]. НКМ определяют как генетически гетерогенную первичную кардиомиопатию (КМП), которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. Как у детей, так и у взрослых, НКМ нередко сочетается с пороками сердца (дефектами перегородок, стенозом легочной артерии и пр.).

Нозологическая принадлежность НКМ остается не вполне понятной: он рассматривается и как самостоятельный вариант генетически детерминированной КМП, чаще всего по типу дилатационной (ДКМП), (в этом качестве НКМ присутствует, в частности, в последних европейской и американской классификациях КМП [4, 5]), и как один из фенотипов разнообразных по своим проявлениям саркомерных КМП (особенно в тех случаях, когда НКМ выявляется при наличии рестриктивного или гипертрофического вариантов КМП, [6]), и даже как вторичный феномен на фоне выраженной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и его дилатации, исчезающий в результате успешного лечения (при этом появление некомпактного слоя объясняют растяжением ЛЖ с улучшением визуализации на фоне ослабленных сокращений, компенсаторной гипертрофией трабекул) [7, 8].

Высказывается предположение о том, что НКМ является своеобразным проявлением мальадаптации генетически неполноценного миокарда при первичных КМП [9]. Генетическая диагностика не позволяет четко разграничивать НКМ как изолированную КМП и как эпифеномен: спектр генов, в которых могут быть выявлены патогенные мутации у больных с НКМ, уже сегодня включает более десятка генов различных групп, многие из которых “ответственны” и за развитие классических форм КМП (в первую очередь, гипертрофической). При этом в одной семье

с установленной мутацией могут встречаться фенотипы НКМ, ГКМП и другие [10]; с другой стороны, во многих случаях НКМ выявить патогенную мутацию пока не удастся. Закономерно, что генетическая верификация не является на сегодня обязательной для постановки диагноза НКМ, определяющую роль сохраняет клиническая (визуальная) диагностика.

В клинической практике под термином “некомпактная КМП” нередко понимают сочетание синдрома НКМ с ЭхоКГ и/или МРТ-признаками ДКМП, наиболее типичными для изолированного НКМ, однако это понимание не является общепринятым. На наш взгляд, понятие “некомпактная КМП” подчеркивает в первую очередь нозологическую обособленность этого заболевания и может использоваться при наличии не только признаков ДКМП, но и других типичных проявлений заболевания. В тех же случаях, когда НКМ сочетается с другими КМП (не только рестриктивной и гипертрофической, но и аритмогенной правожелудочковой КМП, например), речь может идти о сочетании этих КМП с синдромом НКМ; генетическая природа таких сочетаний требует изучения.

В пользу нозологической самостоятельности собственно НКМ говорит наличие весьма характерных клинических проявлений этого заболевания, к которым относят сердечную недостаточность, преимущественно желудочковые нарушения ритма и тромбоэмболический синдром. Ключевым механизмом этих проявлений считают неполноценное кровоснабжение миокарда под некомпактным слоем, лишенным коронарного кровотока [9]. Как следствие этой ишемии описывают не только мелкоочаговый субэндокардиальный фиброз [11], но и достаточно крупные зоны фиброза, различимые при МРТ [12, 13].

Вместе с тем, сведения о частоте собственно ишемических проявлений при НКМ (стенокардия, безболевая ишемия) практически отсутствуют. Сообщается лишь об ассоциации большей тяжести заболевания (одышки, степени дилатации ЛЖ) у пациентов со стенокардией при отсутствии каких-либо различий по данным коронарографии [14]. Встречаются единичные описания инфаркта миокарда (ИМ), в т.ч. “идиопатического”, при НКМ [15-23], которые не получили резонанса и рассматриваются как казуистика. Отсутствуют регистры больных с НКМ, перенесших ИМ, тем более на базе одного клинического центра.

Цель настоящей работы — определить частоту острого ИМ у больных с НКМ, особенности клинической картины, диагностики, а также его возможные специфические механизмы, влияние на прогноз и пути профилактики данного осложнения.

### Материал и методы

В исследование включено 10 больных — 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст —  $46,3 \pm 15,8$  лет (от 30 до 76 лет) с достоверным диагнозом НКМ, установленным согласно принятым на сегодня критериям R. Jenni [24] с модификацией С. Stöllberger [25], и развившимся на этом фоне острым ИМ. В 4 случаях наличие НКМ подтверждено с помощью трех визуализирующих методик (ЭхоКГ, МКСТ, МРТ сердца), в 4 случаях — с помощью двух из них; в одном случае выполненная ранее МСКТ не выявила признаков НКМ; пациенту с выраженной почечной недостаточностью МСКТ/МРТ не проводились, диагноз поставлен с помощью ЭхоКГ. Средний срок наблюдения к настоящему времени составил 10,5 [1,75; 32,25] месяцев — от 1 месяца до 1 года.

Еще у ряда больных с НКМ из нашего регистра (который на данный момент включает 85 пациентов) можно с достаточными основаниями подозревать перенесенный ранее ИМ. В частности, об этом могут свидетельствовать эпизод острой декомпенсации в анамнезе и комплексы QS на ЭКГ. Однако в настоящее исследование включались лишь больные, у которых клиническая картина ИМ развилась непосредственно у нас “на глазах” либо в недавнем прошлом, была при этом хорошо документирована и не вызывает сомнений.

Всем пациентам проведены ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, определение уровня антител к различным антигенам сердца методом непрямого ИФА в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, ПЦР на ДНК парвовируса В19 и вирусов герпетической группы в крови, а также оценка коронарного русла: выполнено 7 коронарографий, 7 МСКТ сердца с контрастированием; в одном случае исследование артерий проведено лишь посмертно. Дополнительно проводились определение уровня тропонина в крови ( $n=7$ ), морфологическое исследование сердца с ПЦР-диагностикой вирусной инфекции (2 эндомикардиальных биопсии, 1 исследование эксплантационного сердца и 2 аутопсии), МРТ ( $n=5$ ) и скинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$  ( $n=6$ ).

### Результаты

Прежде всего необходимо отметить, что у 4 из 10 пациентов именно развитие инфаркта стало первым проявлением основного заболевания (НКМ); еще у троих оно сопровождалось выраженным нараста-

нием явлений сердечной недостаточности. Наконец, у двух больных ИМ непосредственно привел к смерти (в одном случае — в сочетании с эмболическим инсультом). При этом только у 5 из 10 пациентов (50%) развилась клиническая картина, типичная для ИМ: интенсивный ангинозный приступ, который стал поводом для немедленного обращения к врачу и регистрации ЭКГ с последующей госпитализацией; у троих из этих пациентов типичные боли сопровождались появлением выраженной одышки, вплоть до развития удушья.

Внезапно возникшее удушье стало единственным проявлением ИМ еще у одной пациентки, у которой, несмотря на наличие многососудистого коронарного атеросклероза, полностью отсутствовали боли ангинозного характера. Стенокардия вообще не была характерна для пациентов, перенесших ИМ, и отмечалась лишь у 2 больных (с интактными коронарными артериями) из 10. Аритмический вариант ИМ оказался столь же частым, как и типичные ангинозные боли с удушьем: у одного пациента заболевание проявлялось повторными эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), в одном случае развилась внезапная сердечная смерть (с успешной реанимацией), еще 2 пациента погибли от фибрилляции желудочков и асистолии (всего 40%).

Уровень тропонина в крови определялся у 7 больных и во всех случаях был повышен; в двух случаях наступила внезапная смерть, у пациента с успешной реанимацией в анамнезе сведений об уровне тропонина нет. На ЭКГ отмечались как признаки острой фазы ИМ (подъем сегмента ST), так и формирование патологических зубцов Q, комплексов QS или отрицательных зубцов T. Наличие рубцовых изменений подтверждено у всех пациентов: с помощью скинтиграфии (очаговый дефект перфузии у 5 из 6 больных), МРТ (субэндокардиальное отсроченное накопление контрастного препарата, истончение стенки ЛЖ у 4 из 4 больных, которым исследование проводилось после развития ИМ) и МСКТ сердца (у 3 из 4). У 2 больных диагноз ИМ верифицирован посмертно, о чем речь пойдет ниже.

Наиболее важные для понимания природы ИМ клинические характеристики больных представлены в табл. 1. Далее мы перейдем к описанию различных сценариев развития ИМ у пациентов с НКМ, которые отражают несколько возможных механизмов этого осложнения.

#### *1. ИМ у пациентов с НКМ и присоединившимся острым/подострым миокардитом*

Миокардит был диагностирован у 6 из 10 больных с НКМ, осложнившимся развитием ИМ (60%, больные №1, 2, 3, 5, 9 и 10 из табл. 1), причем у 3 из этих пациентов до развития миокардита никаких клиниче-

Таблица 1

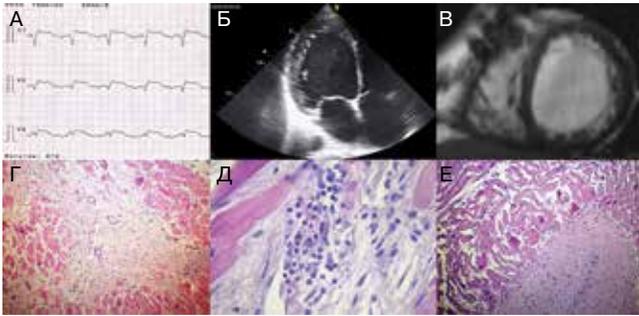
Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Больной	Пол	Клиника	Tn	ЭКГ	Рубец	Стенокардия	Коронарный атеросклероз	ФВ ЛЖ	Тромбоз сердца	Другие эмболии	МА	Вирус	Миокардит	Исходы
1. М., 39 лет	М	ангинозный приступ, одышка	+	подъем ST (V <sub>1</sub> -V <sub>3</sub> )	MPT (истончение, акинез, субэндо LGE) MCKT	нет	минимальный	12%	ЛЖ, ПЖ	мозг, почка	нет	нет	да (эксплант)	трансплантация сердца
2. Ш., 38 лет	М	ЖТ, синкопе	+	подъем ST, снижение R (II, III, aVF)	MPT (субэндо — LGE с признаками микроваск. обструкции) сцинти +	нет	нет	35%	ПЖ	нет	нет	ВЭБ (кровь)	да (MPT)	ИКД
3. Ш., 30 лет	Ж	ангинозный приступ, удушье	+	подъем ST (V <sub>3</sub> -V <sub>6</sub> )	MPT (субэндо — LGE с признаками микроваск. обструкции) сцинти + MCKT	да (2-3 ФК)	нет	15%	ЛЖ	мозг	нет	парво В19 (миокард)	да (биопсия, MPT)	-
4. А., 37 лет, ГКМП	Ж	ФЖ? асистолия	???	инверсия Т	-	нет	нет	60%	ЛЖ	мозг? ТЭЛА	да	нет	нет (аутопсия)	смерть
5. Т., 62 года	Ж	удушье	+	QS (III, aVF)	MPT (субэндо — LGE с признаками микроваск. обструкции) сцинти -	нет	окклюзия ПКА и ОА	21%	нет	нет	нет	ВЭБ (кровь)	да (MPT)	ИКД
6. Р., 72 года	М	ангинозный приступ	+	QS (III, aVF)	сцинти +	нет	окклюзия ПКА, 50-90% ПМЖА, ОА	44%	нет	нет	нет	нет	нет	стен-тирование
7. У., 30 лет, ГКМП	М	ВСС	???	Q (III, aVF)	сцинти +	нет	мостик ПМЖА 40%, без стенокардии	43%	нет	нет	да	нет	нет	ИКД
8. Б., 42 года	М	ангинозный приступ	+	Q (V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub> )	MCKT (истончение)	да	нет	36%	ЛЖ (в аневризме)	нет	нет	нет	нет	-
9. Т., 64 года	М	ФЖ	???	ФЖ	-	нет	нет	22%	нет	нет	нет	нет	да (аутопсия, MCKT)	смерть
10. Б., 48 лет	М	ангинозный приступ	+	отрицат. Т V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub>	сцинти +	нет	нет	31%	ушко ЛП (в анамнезе)	нет	да	парво В19 (миокард)	да (биопсия, MCKT)	-

ских симптомов НКМ не отмечалось, несмотря на достаточно зрелый для НКМ возраст (40, 62 и 64 года). Два больных отмечали появление умеренно выраженной одышки, один — пароксизмы мерцательной аритмии еще до эпизода декомпенсации. У 4 пациентов появлению острой симптоматики предшествовала перенесенная респираторная инфекция, у 3 был выявлен вирусный генотип в крови или миокарде.

*Пациент №1*, 39 лет, с тонзилэктомией, злоупотреблением алкоголем, транзиторной артериальной гипертензией до 150 и 90 мм рт.ст. в анамнезе, стал отмечать снижение переносимости физических

нагрузок с 37 лет. При ЭхоКГ выявлена картина ДКМП (конечный диастолический размер, КДР, ЛЖ 7,2 см, ФВ 42% с последующим снижением до 27%). Через год, в 2009г, на охоте, перенес транзиторную ишемическую атаку (парез правой руки, дизартрия), еще через неделю развилась интенсивная жгучая боль за грудиной, которая сопровождалась слабостью, бледностью, головокружением, выраженной одышкой. Был госпитализирован: при поступлении — акроцианоз, застойные хрипы в легких, КФК 590 ед./л, МВ-КФК 120 ед./л. На ЭКГ подъем сегмента ST до 3 мм в отв. V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> (рис. 1а). Состояние



**Рис. 1.** Инфаркт (некроз) миокарда у больного №139 лет с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом.

**Примечание:** а — ЭКГ во время развития интенсивного ангинозного приступа (острая фаза ИМ); признаки некомпактного миокарда левого желудочка на эхокардиограмме (б) и МР-томограмме (в); г-д — микропрепараты левого желудочка эксплантационного сердца, большое увеличение, окраска гематоксилином-эозином: крупноочаговый кардиосклероз (г), лимфогистиоцитарная инфильтрация в интрестиции, более 14 клеток (д); склероз и утолщение эндокарда, рыхлое расположение субэндокардиальных кардиомиоцитов (е).

расценено как передне-перегородочный инфаркт миокарда без Q зубца, проведен системный тромболизис. В динамике — возвращение сегмента ST на изолинию, неглубокие отрицательные зубцы T в левых отведениях (рис. 1г), тропонин 0,21 нг/мл.

При поступлении в клинику через 1,5 месяца при ЭхоКГ, МСКТ и МРТ выявлены признаки НКМ (рис. 1б,в), КДР ЛЖ 7,9 см, ФВ 12%, истончение стенки ЛЖ с гипо-/акинезами, зоны субэндокардиального отсроченного контрастирования в передне-перегородочных сегментах (что соответствует зоне ИМ), митральная и трикуспидальная недостаточность 3 степени, тромбы в обоих желудочках; коронарные артерии интактны. Выявлены также пост-ишемические очаги в головном мозге и в правой почке. Кроме того, быстрое развитие критической систолической дисфункции миокарда при отсутствии массивного рубцового поражения, высокие титры антикардиальных антител (к ядрам кардиомиоцитов, антигенам эндотелия и волокон проводящей системы сердца 1:160) свидетельствовали в пользу присоединения миокардита.

Пациент поставлен в лист ожидания на трансплантацию сердца, начата терапия метипредом 32 мг/сут. с постепенным снижением дозы до поддерживающей, варфарином, кардиотропными препаратами, в результате которой состояние стабилизировалось, ФВ возросла до 25-30%, в течение года находился на амбулаторном режиме. Выполнена трансплантация сердца, при исследовании эксплантационного сердца — минимальные признаки коронарного атеросклероза, выраженная трабекулярность ЛЖ без тромбоза, резкое утолщение пристеночного эндокарда и рыхлое расположение кардиомиоцитов под эндокардом (рис. 1е), очаги мелко — и крупноочагового склероза и некроза в обоих желудочках,

периваскулярные лимфоидные инфильтраты (более 15 клеток в поле зрения), рис. 1д. В течение 6 лет состояние больного остается удовлетворительным.

В качестве механизма ИМ (очагового некроза кардиомиоцитов) у ранее стабильного пациента должен в первую очередь рассматриваться сохранявший высокую активность миокардит с микроваскулитом, развившийся на фоне хронической ишемии миокарда под НКМ и алкогольной миокардиодистрофии (в прошлом). Можно думать также об эмболии в коронарную артерию с учетом доказанных эмболий в другие органы, их временной связи с ИМ, тромбозом ЛЖ.

*Пациент №2*, 38 лет, в 2009г был госпитализирован по поводу пневмонии, ЭКГ в пределах нормы, при ЭхоКГ — умеренная дилатация левого предсердия. Оставался полностью бессимптомным до марта 2011г, когда на фоне ОРВИ и кишечного расстройства развилась кратковременная потеря сознания; бригадой СМП зарегистрированы устойчивая ЖТ с ЧСС 150 уд./мин, купированная кордароном, подъем сегмента ST в III отведении и резкое уменьшение амплитуды зубцов R в отв. II, III, aVF и высокие (до 10 мм) R' в отв. V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>. Госпитализирован с диагнозом ИМ, тропонин положительный, КФК/МВ-КФК 805/85 ед./л, коронарные артерии по данным коронарографии интактны, при ЭхоКГ — снижение ФВ до 35%, КДР ЛЖ — 5,8 см, при МРТ — участки НКМ обоих желудочков с признаками тромботических наложений в верхушке правого желудочка, воспалительных изменений миокарда обоих желудочков, рубцовые изменения по задней и заднеперегородочной стенкам ЛЖ, наличие участков микроваскулярной обструкции по МЖП, передней стенке с переходом на боковую стенку ЛЖ, при сицинтиграфии — дефект перфузии в заднеперегородочной области ЛЖ.

В крови выявлены ДНК вируса Эпштейна-Барр, резкое повышение титров антикардиальных антител (к антигенам эндотелия — нет, что отражает их усиленный выход в ткани с образованием иммунных комплексов, к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы — 1:320). В связи с повторными эпизодами устойчивой ЖТ, развитием полной АВ блокады и синкопе имплантирован двухкамерный ИКД, однако нарушения ритма сохранялись на фоне насыщения кордароном. Начата терапия ацикловиром (до элиминации вируса из крови), метипредом в стартовой дозе 48 мг/сут., варфарином, кардиотропная терапия, в результате которой состояние постепенно улучшилось, аритмия подавлена, ФВ выросла до 40-45%.

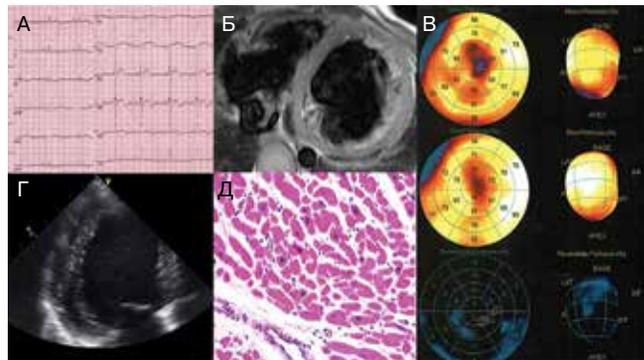
ИМ (некроз миокарда) развился одновременно с другими проявлениями острого вирусного миокардита, убедительных данных в пользу эмболии не было. Рецидивирующая ЖТ была подавлена только после назначения базисной терапии миокардита.

*Пациентка №3*, 30 лет, около 5 лет отмечала небольшую одышку и дискомфорт за грудиной при нагрузках, которые связывала с курением. В мае 2013г, без четкой связи с чем-либо (в поезде) стала отмечать интенсивные колющие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и подлопаточную область, нехватку воздуха, одышку. После курса терапии мовалисом боли уменьшились, однако нарастала одышка. В конце июля развилась серия приступов интенсивной боли за грудиной с онемением левой руки, в связи с наличием подъема сегмента ST и двухфазных T в отв. V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>, госпитализирована с диагнозом ИМ, тропонин 0,1 нг/мл, коронарные артерии по данным коронарографии интактны. При ЭхоКГ — КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ 25%, подозрение на тромбоз ЛЖ (рис. 2г), при МРТ — НКМ с соотношением слоев 3:1, тромб в ЛЖ, ФВ менее 20%, участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования в области верхушки ЛЖ и в перегородке и субэндокардиально-трансмурального контрастирования по нижней стенке, рис. 2б.

На фоне назначения кардиотропных препаратов и низкомолекулярного гепарина развился повторный ангинозный приступ с подъемом сегмента ST (рис. 2а) и повышением уровня тропонина. Антифосфолипидных антител и первичных тромбофилий не выявлено. Боли за грудиной сохранялись, при сцинтиграфии — дефект перфузии в области верхушечных сегментов передней и передне-боковой стенки с нарастанием его при нагрузке (рис. 2в), при МСКТ сердца тромбов не отмечено. Титр антител к антигенам проводящей системы повышен до 1:320. При биопсии правого желудочка выявлены ДНК парвовируса В19 и признаки миокардита (сосуды с набухшим эндотелием и периваскулярными скоплениями лимфоцитов, более 14 в поле зрения, рис. 2д).

На фоне нерегулярной кардиотропной, антикоагулянтной терапии состояние стабилизировалось, ФВ увеличилась до 33%, однако от базисной терапии миокардита и имплантации ИКД отказалась; дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием инсульта (вероятно, эмболического характера). В качестве механизма ИМ (как минимум, одного из двух, на фоне начатой терапии гепарином), может обсуждаться эмболия в коронарные артерии, однако развитие повторных эпизодов некроза миокарда, устойчивой к лечению стенокардии (как до, так и после ИМ) с большей вероятностью могут рассматриваться в рамках парвовирусного миокардита с васкулитом. Безусловно, есть все основания думать и о сочетании этих механизмов, значимость которых усугубляется на фоне тяжелой систолической дисфункции миокарда.

*Пациентка №5*, 62 лет, имеет 40-летний стаж курения, физические нагрузки всю жизнь переносила хорошо. В марте 2014г отметила появление влажного



**Рис. 2.** Инфаркт (некроз) миокарда у больной №330 лет с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом.

**Примечание:** а — ЭКГ после двух интенсивных ангинозных приступов; б — признаки некомпактного миокарда левого желудочка, сочетание субэндо — и субэпикардиального отсроченного накопления в миокарде на МР-томограммах; в — диффузно-очаговые дефекты перфузии на томосцинтиграммах миокарда; г — некомпактный слой миокарда на эхокардиограмме; д — биоптат миокарда правого желудочка, большое увеличение, окраска гематоксилином-эозином: лимфогистиоцитарная инфильтрация (более 14 клеток) периваскулярно и в интерстиции.

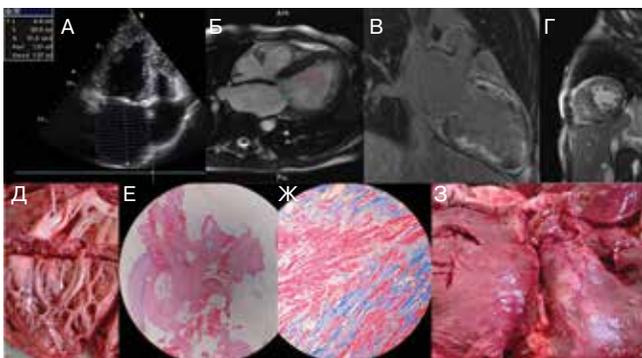
кашля и однократный приступ удушья, при флюорографии — подозрение на пневмонию. С конца месяца появились и нарастали одышка, отеки ног, обесцвечивание кала. В анализах крови — 6-7-кратное повышение уровней АСТ и АЛТ с последующей нормализацией. На ЭКГ через месяц — резкое уменьшение зубца в R отв. III, тропонин I 0,12 нг/мл. При ЭхоКГ снижение ФВ до 21% без локальных гипокинезов, КДР ЛЖ 6,1 см, митральная и трикуспидальная регургитация 3 степени, признаки НКМ, при МРТ—НКМ с соотношением слоев до 3,5, субэпикардиальное отсроченное накопление в нижнем, ниже-перегородочном, латеральном сегментах ЛЖ и субэндокардиальное — в нижне-базальных сегментах ЛЖ (на 75% толщины) с признаками микроваскулярной обструкции. При МСКТ и коронарографии — огибающая и правая коронарные артерии окклюзированы, с заполнением дистальных отделов по коллатералям. При сцинтиграфии миокарда дефектов перфузии не выявлено.

Казалось бы, поражение коронарных артерий однозначно объясняет механизм ИМ. Однако хронический характер окклюзий, полное отсутствие стенокардии, несоответствие тяжести систолической дисфункции объему очагового поражения, данные МРТ, одновременное развитие гепатита, выявление в крови ДНК вируса Эпштейна-Барр и нарастающие в динамике титры антикардиальных антител (к антигенам кардиомиоцитов 1:320, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы 1:160) в сочетании с выраженным положительным эффектом комплексного лечения (ацикловир, гидроксихлорохин, варфарин, кардиотропная терапия) свидетельствуют в большей

степени в пользу воспалительного (вирусного?) генеза некроза на фоне ишемии. Можно думать и о дестабилизации бляшек вследствие миокардита, активной вирусной инфекции. С учетом отсутствия признаков ишемии и значимого поражения передней межжелудочковой артерии от коронарного шунтирования решено пока воздержаться; имплантирован ИКД.

*Пациент №9*, 64 лет, до последнего времени хорошо переносил физические нагрузки, не обследовался. В январе 2015г перенес ОРВИ, после чего постепенно (примерно с мая) стал отмечать появление и нарастание одышки, подъемы АД до 160 и 90 мм рт.ст. На ЭКГ — преходящая полная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки умеренной гипертрофии ЛЖ, при ЭхоКГ — КДР ЛЖ 7,2 см, ФВ 54% с последующим падением до 22%, по данным коронарографии артерии интактны. При МСКТ отмечена повышенная трабекулярность ЛЖ с соотношением слоев 1:1, не достигающая критериев НКМ. Высокие титры антикардиальных антител (к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы — 1:160) подтверждали диагноз миокардита как ведущей причины острой декомпенсации.

При Холтеровском мониторингировании зарегистрировано более 15 тыс желудочковых экстрасистол, более 100 пробежек неустойчивой ЖТ, тенденция к брадикардии. Начато насыщение кордароном, пробежки ЖТ подавлены, число экстрасистол снизилось до 5 тыс/сут. Планировалась имплантация ИКД.



**Рис. 3.** Эмболический инфаркт миокарда у больной №437 лет с сочетанием гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда и инфекционного эндокардита в анамнезе.

**Примечание:** а, б — выраженная дилатация левого предсердия, некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофия межжелудочковой перегородки по данным ЭхоКГ (а) и МРТ (б); в, г — признаки некомпактного миокарда и выраженное интрамиокардиальное отсроченное накопление (МРТ); д-з — данные аутопсии: макропрепарат, некомпактный миокард левого желудочка, макропрепарат (д) и микропрепарат, окраска гематоксилином-эозином, малое увеличение (е); диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, микропрепарат, окраска по Мэссону, большое увеличение (ж); острый инфаркт миокарда левого желудочка, интактная коронарная артерия (после удаления из нее обнаруженного тромба), макропрепарат. Данные аутопсии предоставлены проф. Л. В. Гундоровой.

Однако через 2 недели без предшествующей симптоматики и динамики на ЭКГ развилась остановка кровообращения, регистрировалась фибрилляция желудочков, устойчивая к повторным разрядам дефибрилятора (отмечены лишь кратковременные периоды медленного узлового ритма) и введению антиаритмиков, констатирована смерть.

При аутопсии (рис. 3а) — выраженное повышение трабекулярности ЛЖ, которое соответствует картине НКМ, а также пестрые очаги некроза в передней, боковой и задней стенках ЛЖ (рис. 3бв) при практически интактных коронарных артериях, отсутствии тромбов в их просвете, а также в полостях сердца. Отсутствие выраженных застойных изменений в печени, селезенке, признаков шоковой почки свидетельствовали в пользу мгновенного наступления смерти. Микроскопически выявлены лимфоцитарная инфильтрация в сохранных участках миокарда (рис. 3ге), а также признаки очагового некроза, расцененные как проявление миокардита, разрывы кардиомиоцитов и стаз эритроцитов в микрососудах вследствие рецидивирующей фибрилляции (рис. 3г) и, что очень существенно для понимания некроза, микротромбоз (рис. 3д); вирусного генома не обнаружено.

Патологоанатомами было выставлено два конкурирующих диагноза — НКМ и ИМ, причем развитие инфаркта они склонны были объяснять внезапным ухудшением микроциркуляции, однако после микроскопического исследования диагноз ИМ был снят. Верифицированный активный миокардит, множественность участков некроза, полное отсутствие клинических признаков обширного инфаркта (боль, нарастания одышки, изменений на ЭКГ) до наступления внезапной смерти убедительно свидетельствуют в пользу воспалительной природы фатального некроза миокарда на фоне малого сердечного выброса и НКМ.

*Пациент №10*, 48 лет, с 2010г отмечал эпизоды аритмии, в 2011г на ЭКГ случайно выявлена мерцательная аритмия, при ЭхоКГ ФВ ЛЖ 53%, синусовый ритм восстановлен методом ЭИТ. В сентябре 2014г на фоне полного здоровья отметил появление выраженной одышки, госпитализирован в РКНПК, зарегистрирована мерцательная аритмия, при ЭхоКГ КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ ЛЖ 30-35%, митральная регургитация 2-3 степени, при чреспищеводной ЭхоКГ — тромб в ушке левого предсердия. По данным коронарографии, коронарные артерии интактны. Назначены варфарин, периндоприл, бисопролол, диуретики. В декабре при госпитализации в ФТК ЭхоКГ данные прежние, при МСКТ — субэпикардальное отсроченное накопление в миокарде обоих желудочков, высокие титры антикардиальных антител (АНФ, антитела к антигенам кардиомиоцитов, волокон проводящей системы — 1:160). Выполнена

биопсия правого желудочка: выявлены геном парковируса В19, морфологические признаки активного миокардита.

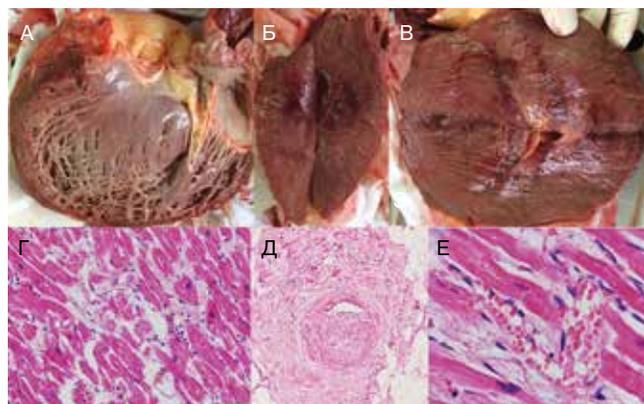
Начата терапия метипредом 32 мг/сут. (с последующим снижением до 4 мг/сут.) в сочетании с азатиоприном 150 мг/сут., попытка ЭИТ после исключения внутрисердечного тромбоза и насыщения кордароном эффекта не имела. Отмечены уменьшение одышки до 1 ФК, возрастание ФВ ЛЖ до 45%, уменьшение степени митральной регургитации до 1, нормализация давления в легочной артерии; титры антикардиальных антител оставались умеренно повышены. В сентябре 2015г в покое развилась интенсивная жгучая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку и резкой слабостью, холодным потом; вызвана бригада скорой помощи; боль купирована введением морфина, госпитализирован; уровень тропонина составил 23 нг/мл, через 12 часов выполнена коронарография: изменений не выявлено. Направлен в ФТК, где подтвержден диагноз ИМ (отрицательные зубцы Т в отв.  $V_4$ - $V_6$ , гипокинез и снижение ФВ до 31% при ЭхоКГ, очаговый дефект перфузии при сцинтиграфии), к лечению добавлены клопидогрел (на месяц) и аспирин.

Клинических данных в пользу обострения миокардита с развитием острого некроза миокарда не получено (не отмечено значимого нарастания дилатации ЛЖ, признаков застойной ХСН, нарастания выраженности аритмии, титров антикардиальных антител). Однако при ЭхоКГ впервые выявлены достоверные признаки НКМ, наличие которого подтверждено при МРТ (как и наличие постинфарктного рубца), что позволяет обсуждать в качестве механизмов ИМ тромбоэмболию у пациента с мерцательной аритмией и тромбозом предсердия в анамнезе (несмотря на терапию варфарином с оптимальным МНО), а также тромбоз *in situ* вследствие коронарита.

## 2. ИМ у пациентки с НКМ с внутрисердечным тромбозом и верифицированной эмболией в коронарные артерии

Если предполагать эмболический механизм ИМ можно было у ряда пациентов (особенно при доказанном тромбозе ЛЖ), то верифицировать этот механизм при жизни не удалось ни разу. В реальности такого механизма нам пришлось убедиться у секционного стола.

*Пациентка №4*, 37 лет, наблюдалась в клинике с 2000г (с 24 лет), когда был диагностирован инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана на фоне необструктивной асимметричной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Необходимости в оперативном лечении не было (сохранялась митральная недостаточность 2 степени). В 2009г благополучно родила ребенка в Италии (где о своем заболевании не сообщила), состояние оставалось ста-



**Рис. 4.** Инфаркт миокарда у больного №964 лет с некомпактным миокардом, верифицированным миокардитом и участками некроза с кровоизлияниями. **Примечание:** а-е — данные аутопсии: макропрепараты — некомпактный миокард левого желудочка (а), пестрый миокард (участки некроза и кровоизлияний) в задней и передней стенках левого желудочка (б, в); микропрепараты, окраска гематоксилином-эозином, большое увеличение — лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерстиции с некрозом и разрывами кардиомиоцитов (г, е), тромбоз микрососуда (д) и стаз эритроцитов (е).

бильным до 2011г, когда стали беспокоить перебои в работе сердца и предобморочные состояния на фоне назначенной терапии  $\beta$ -блокаторами. Зарегистрированы короткие пробежки мерцательной аритмии, наджелудочковая и частая желудочковая экстрасистолия.

При ЭхоКГ впервые выявлены признаки НКМ (в сочетании с ГКМП), выраженная дилатация левого предсердия (рис. 4а), ФВ 60%, диагноз подтвержден с помощью МРТ, отмечены также обширные участки субэпикардального контрастирования миокарда межжелудочковой перегородки, верхушки и задней стенки ЛЖ (рис. 4бвг); других данных за миокардит не получено. На фоне насыщения кордароном аритмия была полностью подавлена; от имплантации ИКД отказалась. Состояние резко ухудшилось в марте 2014 года: внезапно развились дизартрия, слабость в левых конечностях, при поступлении в стационар на ЭКГ — мерцательная аритмия с ЧСС 120 уд./мин, депрессия ST и инверсия зубца Т в I отведении. В тот же день наступила остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта.

При аутопсии отмечены выраженная трабекулярность ЛЖ (рис. 4де) с наличием красных тромбов в межтрабекулярных пространствах; очаги фиброза в миокарде задней стенки и свежий очаг некроза с перифокальным венчиком в передне-перегородочной области (рис. 4з), в устье огибающей коронарной артерии — красный обтурирующий просвет тромб; выраженный диффузный кардиосклероз (рис. 4ж). Выявлены также ишемический очаг в височной доле правого полушария головного мозга, тромбы в просвете сегментарных ветвей правой легочной артерии.

Механизмом фатального ИМ явилась эмболия из ЛЖ в неизмененную коронарную артерию, которая развилась на фоне пароксизма мерцательной аритмии неизвестной давности практически одновременно с эмболией в головной мозг (тромб не найден) и легочную артерию.

### **3. Повторный ИМ у пациента с тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом**

У единственного из наших пациентов наиболее вероятным механизмом ИМ представляется тромбоз коронарной артерии, хотя и в данном случае нельзя исключить вклад НКМ (эмболия?).

*Пациент №6*, 76 лет, с верифицированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (в 2007г выполнено бедренно-подколенное шунтирование, после которого постоянно принимает варфарин), в 59 лет перенес ИМ без предшествующей и последующей стенокардии, на ЭКГ сохранялись патологические зубцы Q в отв. III и aVF. Наличие очаговых изменений заднебоковой локализации подтверждено при скинтиграфии. В то же время при ЭхоКГ в 2014г выявлены достоверные признаки НКМ, ФВ составила 47%, КДР — 5,4 см. В связи с почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл/мин) коронарография, МСКТ и МРТ не проводились.

В мае того же года появились ангинозные боли, при госпитализации отмечено повышение уровня тропонина, постепенное снижение ФВ до 42-32% (на фоне присоединения пневмонии) с нарастанием одышки и отеков, диагностирован не Q-образующий ИМ, при коронарографии 50-90% стенозы передней межжелудочковой артерии, окклюзия правой коронарной артерии, 80% стеноз огибающей; выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии.

### **4. ИМ у больных с НКМ с неустановленным механизмом развития**

Наконец, у двух больных не получено данных за коронарный атеросклероз, тромбоз левых камер сердца, миокардит, тромбофилию, что делает суждение о механизмах ИМ особенно трудным.

*Пациент №7*, 30 лет, с отягощенным семейным анамнезом (отец умер в 49 лет, дядя в 35 лет от ИМ?), в 18 лет освобожден от армии в связи с выявленной асимметричной обструктивной ГКМП; принимал аспирин, продолжал заниматься спортом. В августе 2013г перенес пневмонию, в ноябре — эпизод длительной потери сознания на работе, при госпитализации — мерцательная аритмия, картина отека легких; сведений об изменениях на ЭКГ и уровне тропонина нет. Проводилась продленная ИВЛ с последующей установкой трахеостомической трубки по поводу стеноза трахеи, сознание оставалось нарушенным не менее 10 дней. Назначены кардиотропная терапия, варфарин.

В июне 2014г на ЭКГ — мерцательная аритмия, снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях, признаки гипертрофии ЛЖ в грудных, недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, патологические зубцы Q в отв. III, aVF, при ЭхоКГ — КДР 5,3 см, ФВ 43%, левое предсердие 180 мл, митральная регургитация I степени, толщина базального отдела межжелудочковой перегородки до 19 мм, обструкции нет, гипоакнезия и истончение верхушечно-перегородочных и задне-верхушечных сегментов ЛЖ. При МСКТ — мостик над передней межжелудочковой артерией с ее стенозированием в диастолу до 30-40%, гипертрофия ЛЖ до 28 мм, НКМ в области верхушки и прилежащих сегментов с соотношением слоев, участки накопления контрастного препарата миокардом ЛЖ мелкими фокусами, преимущественно в среднем слое в области передней стенки и перегородки. При скинтиграфии — дефект перфузии в области верхушки и прилежащих отделах передне-перегородочной области и задне-боковой области ЛЖ. Титры антикардиальных антител в пределах нормы, генома кардиотропных вирусов в крови нет. Выявлена патогенная мутация в гене миозин-связывающего протеина С (*MYBPC*). С учетом высокого риска внезапной сердечной смерти имплантирован ИКД.

Эпизод остановки сердца и выявленные в последующем признаки очагового поражения в области верхушки ЛЖ с падением ФВ на фоне ГКМП свидетельствуют в пользу перенесенного ИМ. Можно лишь предполагать выраженное нарушение микроциркуляции в гипертрофированном миокарде и под некомпактным слоем, особенно при наличии мышечного мостика; одновременное развитие мерцательной аритмии не позволяет исключить и эмболический механизм ИМ.

*Пациент №8*, 42 лет, перенес передний Q-образующий ИМ без предшествующей стенокардии; через месяц обследован повторно в связи с нарастанием одышки. На ЭКГ — патологические зубцы Q в отв. V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, комплекс QS и “застывшая кривая” в отведении V<sub>4</sub>, при ЭхоКГ — КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ 36%, тромбированная аневризма верхушки ЛЖ, признаки НКМ; при коронарографии артерии практически интактны, при МСКТ — КИ 142 ед., НКМ с соотношением слоев до 2,5:1 в области базальных сегментов боковой и задней стенки, истончение миокарда передней стенки, перегородки и верхушки. С учетом повышения кальциевого индекса при повторном визуальном анализе коронарограмм не исключалось наличие плоских пристеночных бляшек, возможности проведения внутрисосудистого УЗИ не было. Кроме того, выявлено умеренное повышение уровня гомоцистеина (до 18,3 мкмоль/л), что повышает риск тромбообразования. Повышения титра антител к кардиолипину не отмечено, антитела к ядрам кар-

диомиоцитов 1:80, к антигенам эндотелия 1:320, но для диагностики миокардита этих данных недостаточно.

ИМ носил типичный коронарогенный характер, однако причина поражения (закупорки?) артерий осталась неясной; наличие НКМ вновь ставит на повестку дня вопрос об эмболии.

### Обсуждение

Частота развития ИМ при НКМ составила, по нашим данным, не менее 10% за год (средний срок наблюдения за всеми пациентами в нашем регистре НКМ), что уже само по себе не позволяет считать это сочетание случайным. Для сравнения, частота развития ИМ у больных с хронической ИБС оценивается на уровне 0,6-2,7% [26]. В то же время симптомы ишемии (собственно, стенокардия) были не столь уж часты у пациентов с НКМ, перенесших ИМ (они встретились всего у 20% из наших пациентов), что позволяет думать о несколько различных механизмах ишемии и ИМ при НКМ.

К сожалению, мы не имеем возможности сопоставить полученные результаты с результатами других авторов, поскольку такие данные в известных нам описаниях относительно крупных групп больных с НКМ не приводятся. Описания случаев ИМ у больных с НКМ касаются обычно единичных случаев. Возможно, при более частом назначении антикоагулянтов, которое практикуется отдельными авторами, частота ИМ окажется существенно ниже; то же может касаться и пациентов с изолированными формами НКМ, которые в нашей группе составили лишь около 1/3. Несомненно, полученные нами данные о частоте ИМ при НКМ нуждаются в многократной проверке на более крупных выборках больных и более длительных сроках наблюдения и, надеемся, станут поводом для аналогичного анализа в других специализированных центрах.

Как известно, сам термин “инфаркт” происходит от латинского слова *infarctus* (от *infarcire* — набивать, наполнять) — набитый, т.е. означает отмирание участка миокарда вследствие закупорки коронарной артерии (тромбоза). Согласно рекомендациям 2015г, под ИМ понимают некроз кардиомиоцитов, обусловленный острой миокардиальной ишемией, под ИМ 2-го типа — не связанный с нестабильностью коронарной бляшки дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [27]; но даже при таком расширенном толковании далеко не все случаи некроза миокарда у больных с НКМ подпадают под понятие ИМ.

Большинство клинических критериев ИМ (повышение уровня тропонина, симптомы ишемии, появление подъема сегмента ST, патологических Q, блокады левой ножки пучка Гиса, локальных нарушений сократимости) недостаточно специфичны в том смысле,

что не позволяют отграничить некроз миокарда, связанный с ишемией, от любого другого некроза (к примеру, вследствие прямого токсического, катехоламинового или вирусного повреждения кардиомиоцитов). Только визуализация тромба в артерии убедительно свидетельствует в пользу истинного ИМ.

При НКМ нами установлено как минимум три механизма развития ИМ (если точнее — очагового некроза миокарда), важнейшим из которых является присоединение миокардита.

В литературе подобный механизм некроза при НКМ практически не описан, как и вообще единичны описания сочетаний миокардита и НКМ [28-31]. Некоторые авторы рассматривают НКМ как вторичный феномен вследствие тяжелого поражения миокарда, однако доказательства такой точки зрения не приводятся. По нашим данным, миокардит развивается почти у половины больных с НКМ [32, 33], причем у многих из них диагностика генетической КМП, в т.ч. семейной, задолго предшествовала миокардиту, в отдельных случаях КМП генетически верифицирована. Очевидно, генетически неполноценный миокард особенно уязвим и представляет собой удобную площадку для развития воспаления, чаще всего в ответ на вирусную инвазию.

Развитие некроза при этом может быть обусловлено несколькими причинами: и прямым токсическим воздействием вирусов на кардиомиоциты (напрашивается аналогия с фульминантными формами вирусного гепатита), и микроваскулитом, который усугубляет хроническую ишемию под компактным слоем, и индукцией тромбообразования в микрососудах под действием эндотелиотропных вирусов (парвовируса В19, вируса герпеса 6 типа), и дестабилизацией коронарных атеросклеротических бляшек вследствие системного воспаления. В пользу микроваскулита как важного механизма не только ИМ, но и хронической ишемии свидетельствует упорная стенокардия у отдельных пациентов с миокардитом, но без атеросклероза.

Не говоря уже об описанных отечественными патологоанатомами паренхиматозных формах миокардита, протекающих с преобладанием тяжелого поражения кардиомиоцитов (вплоть до некроза) над межлоскульным воспалением, и о таком общепризнанном критерии миокардита, как повышение уровня тропонина [34], которое убедительно свидетельствует о некрозе, имеется достаточное число современных описаний миокардита, протекающего с очаговым некрозом миокарда под маской ИМ или с развитием типичного ИМ.

К примеру, описаны парвовирусный миокардит с клиникой ИМ, резким повышением уровня тропонина, локальным нарушением сократимости, дефектом перфузии при сцинтиграфии и очаговым отсроченным накоплением в среднем слое миокарда и под эпикардом [35],

острый Коксаки В вирусный миокардит у пациента 17 лет с типичной клиникой и МРТ-признаками заднего ИМ с тромбозом интактной правой коронарной артерии [36], фатальный геморрагический ИМ с типичной нейтрофильной инфильтрацией по периферии на фоне гриппозного (H1N1) лимфоцитарного миокардита и небольшого коронарного атеросклероза [37] и т.д.

На фоне НКМ оснований для развития некроза в рамках миокардита тем больше, что имеется исходная ишемия (вследствие неполноценного кровоснабжения НКМ, малого выброса из ЛЖ и пр.).

Следует отметить, что единственным неинвазивным методом, который помогает разграничить истинный ИМ и некроз при миокардите, является, по-видимому, МРТ. Недавно показано, что МРТ обладает наибольшей чувствительностью в диагностике именно инфарктоподобного (с морфологически верифицированным некрозом) варианта острого миокардита, и гораздо менее информативна при т.н. кардиомиопатическом и аритмическом вариантах [38]. При этом отсроченное накопление было субэпикардальным, интрамиокардиальным, трансмуральным.

Однако у наших пациентов с миокардитом, НКМ и клиникой ИМ МРТ-картина была весьма своеобразной: отмечено сочетание субэпикардального (воспалительного) типа отсроченного контрастирования в одних участках и субэндокардиального (ишемического) типа с одновременным истончением миокарда в других, а также наличие участков микроваскулярной обструкции. В литературе подобных описаний нам не встретилось, что позволяет считать данный ЭКГ-паттерн специфичным для миокардита с истинным очаговым некрозом на фоне НКМ. Отметим также, что для изолированного НКМ вообще довольно характерно отсроченное накопление в разных слоях миокарда [39], в т.ч. субэндокардиальное, особенно у основания трабекул, которое мы видим довольно часто и которое как раз и может отражать хроническую ишемию с фиброзом в этой зоне [13]. Показано отрицательное влияние площади этого фиброза на течение заболевания [40].

Вторым механизмом ИМ при НКМ, не вызывающим сомнений и подпадающим под классическое определение ИМ, является эмболия в коронарные артерии, которая была доказана у одной из наших больных при аутопсии и может предполагаться у некоторых других пациентов на основании выявления у них тромбоза ЛЖ и/или развития эмболий в другие органы. Понятно, что эмболию нельзя исключить и при отсутствии таких проявлений. В литературе описания эмболических инфарктов не столь часты (во многом в связи с трудностями верификации такого механизма), однако именно при

НКМ это нередко упоминаемый механизм ИМ [15, 20, 21, 41].

Ведущими факторами тромбообразования, по нашим данным, являются снижение ФВ (менее 40%) и отсутствие антикоагулянтной терапии [33]; безусловно, имеет также значение наличие мерцательной аритмии. Вопрос о профилактике эмболического ИМ при НКМ заслуживает специального обсуждения, как и вопрос об антикоагулянтной терапии при НКМ в целом. Отметим лишь, что делаются успешные попытки экстраполировать на больных с НКМ шкалу CHADS<sub>2</sub>, в т.ч. и в отсутствие аритмии [43]. В качестве дополнительных показаний к назначению антикоагулянтов должно обсуждаться и наличие устойчивой к стандартной терапии стенокардии.

Наконец, у больных с НКМ возможно развитие “банального” ИМ вследствие сопутствующего коронарного атеросклероза, хотя среди наших больных с ИМ таких пациентов было явное меньшинство (один очевидный случай и один сомнительный вследствие одновременного развития миокардита). Сочетание НКМ и выраженного коронарного атеросклероза не является казуистикой ввиду большой распространенности последнего, описан и ИМ у подобных пациентов [17, 18, 20, 41]. Однако даже в этих случаях мы не можем исключить попадание тромба в сосуд из полости ЛЖ. Наличие НКМ усугубляет постинфарктное ремоделирование ЛЖ и очевидно ухудшает прогноз.

Очень сложный вопрос — могут ли нарушения микроциркуляции, свойственные НКМ, сами по себе приводить к развитию очагового некроза. Именно о таком механизме ИМ говорят при отсутствии других причин [19]. Предполагают, помимо отсутствия нормального кровоснабжения НКМ, диссекцию и разрывы миокарда, дефекты метаболизма, избыточный уровень антител к тропонину у пациентов с ишемией [43]. Доказать этот механизм ИМ можно, вероятно, только методом исключения, особенно если думать о спазме мелких коронарных артерий. Однако если это признается возможным при ИМ 2 типа (к примеру, при тяжелой анемии, когда ишемия также носит диффузный характер), то при НКМ имеется не меньше оснований для подобного некроза.

У двух из наших пациентов ИМ развился на фоне сочетания ИМ с ГКМП, что также следует считать дополнительным фактором риска. Хорошо известны тяжелые нарушения микроциркуляции с клиникой ишемии при ГКМП, связанные и с относительным несоответствием толщины гипертрофированного миокарда количеству сосудов, и с фиброзно-гипертрофическими изменениями в стенках самих сосудов, приводящими иногда к полной обтурации их просвета. Особым проявлением ГКМП является аневризма верхушки ЛЖ, которая наблюдается примерно у 2% больных, чаще — при среднем уровне

обструкции ЛЖ [44]. Выявление субэндокардиального отсроченного накопления при МРТ и тромбоз аневризмы свидетельствует о ее связи с некрозом миокарда [45], о чем можно думать и у нашего больного. Дополнительным фактором ишемизации миокарда у него явился мышечный мостик над передней межжелудочковой артерией.

Сочетание НКМ с ГКМП является также фактором, повышающим риск развития эмболических осложнений (и ИМ, в частности). При этом имеют значение не столько снижение ФВ, которое может отсутствовать у этих больных или развивается поздно, сколько дилатация левого предсердия и, особенно, развитие мерцательной аритмии. Сочетание ГКМП и аритмии рассматривается на сегодня как безусловное показание к назначению антикоагулянтной терапии — это тем более верно и для пациентов с одновременным наличием НКМ. Кроме того, и сочетание НКМ с ГКМП (в т.ч. без мерцательной аритмии, систолической дисфункции и доказанного внутрисердечного тромбоза) должно ставить вопрос о назначении антикоагулянтов; дополнительным фактором риска является увеличение левого предсердия.

У одной из наших пациенток с ГКМП и НКМ в анамнезе имелся также инфекционный эндокардит, что нельзя считать случайным, хотя в литературе такие тройные сочетания пока не описаны. Единичные описания эндокардита на фоне НКМ имеются и подтверждают повышенную уязвимость НКМ к бактериемии [46]. Мы наблюдали инфекционный эндокардит и его последствия еще у двух пациентов с НКМ, причем в одном случае (у больного с тремя электродами от CRTD) верифицировать вегетации и локализовать поражение не удалось, можно предполагать и пристеночное поражение в трабекулярном слое. О возможности эндокардита как причины ИМ и других эмболических осложнений при НКМ, в т.ч. изолированном, также не следует забывать.

Очевидно, именно наличием нескольких потенциальных механизмов ИМ (очагового некроза миокарда) при НКМ обусловлено то, что реализация хотя бы некоторых из них приводит к развитию ИМ существенно чаще, чем если бы это осложнение было монопатогенетическим. Собственно, и другие клинические проявления НКМ (сердечная недостаточность с дилатацией камер, желудочковые аритмии, внутрисердечное тромбообразование) обусловлены не одним, а целым рядом патогенетических факторов, которые могут в разных сочетаниях присутствовать у разных больных, что и делает данное заболевание столь клинически полиморфным и неуклонно прогрессирующим при неблагоприятном сочетании нескольких факторов у одного пациента.

Важным практическим аспектом проблемы представляется достижение согласия с патологоанатомами по вопросам формулировки диагноза ИМ у больных с НКМ. В тех случаях, когда установлен непосредственный механизм инфаркта (эмболия, тромбоз, как на фоне атеросклероза, так и без него), этот механизм должен выноситься в диагноз. Если на фоне НКМ диагностирован миокардит, инфаркт (некроз) должен расцениваться как осложнение обоих заболеваний. Наконец, когда имеется изолированный НКМ и не найдено тромбов в полостях сердца и коронарных артериях, инфаркт, вероятно, может расцениваться как следствие резкого ухудшения кровоснабжения под некомпактным слоем в рамках основного заболевания.

### Заключение

1. ИМ является типичным и нередким осложнением некомпактной кардиомиопатии (в отдельном регистре из 85 взрослых больных с синдромом НКМ частота острого ИМ составила 11,8%), его частота в более крупных выборках больных с НКМ и при более длительных сроках наблюдения заслуживает специального изучения.

2. Частота сопутствующего коронарного атеросклероза у больных с ИМ на фоне НКМ составила 20%, однако в большинстве случаев развитие ИМ не было связано с наличием коронарного атеросклероза.

3. Основными механизмами ИМ при НКМ, которые могут сочетаться друг с другом, являются тромбоэмболия в коронарные артерии при наличии тромбов в левых камерах сердца (как в предсердии, так и в желудочке), присоединение миокардита, в т.ч. вирусного, с развитием микроваскулита и очагового некроза в ишемизированном миокарде (более половины больных с ИМ), а также, возможно, резкое ухудшение кровоснабжения под некомпактным слоем в условиях малого сердечного выброса, вызванное другими причинами. Внутрисердечный тромбоз верифицирован у 60% больных с ИМ, эмболии в другие органы развились у 30%.

4. Развитие ИМ является угрожающим жизни осложнением НКМ, приводящим к резкому усугублению исходной систолической дисфункции ЛЖ и желудочковых нарушений ритма (смертность среди больных с ИМ на фоне НКМ в отдельном регистре составила 20% при среднем сроке наблюдения 10,5 [1,75; 32,25] месяцев).

5. С учетом механизмов развития ИМ при НКМ в качестве средств по его профилактике должны рассматриваться назначение антикоагулянтной терапии как минимум у пациентов с мерцательной аритмией и систолической дисфункцией, а также своевременная диагностика и лечение сопутствующего миокардита.

## Литература

- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990; 82(2): 507-13.
- Dusek J, Ostádal B, Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol*. 1975; 99(6): 312-7.
- Engberding R, Bender F. [Echocardiographic detection of persistent myocardial sinusoids]. [Article in German]. *Z Kardiol*. 1984; 73(12): 786-8.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006; 113(14): 1807-16.
- Kaski JP, Elliott P. ESC Working Group. The classification concept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2007; 32(6): 446-51
- Baldi M, Sgalambro A, Nistri S et al. Clinical and genetic features of left ventricular noncompaction: a continuum in cardiomyopathies. [Article in Italian] *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010; 11(5): 377-85.
- Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. *J Card Fail*. 2007; 13(3): 211-4.
- Pfammatter JP, Paul T, Flik J, et al. Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy. [Article in German] *Z Kardiol*. 1995; 84(11): 947-50.
- Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Left ventricular noncompaction and cardiomyopathy: cause, contributor, or epiphenomenon? *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(3): 171-5.
- Stöllberger C, Hamedanchi A, Finsterer J. Myopathy, apical hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular noncompaction within the same family. *Acta Cardiol*. 2009; 64(1): 35-40.
- Ker J, Du Toit-Prinsloo L, Van Heerden WF, et al. Subendocardial fibrosis in left ventricular hypertrabeculation-cause or consequence? *Clin Med Insights Cardiol*. 2011; 5: 13-6.
- Fazio G, Visconti C, D'Angelo L, et al. Delayed MRI hyperenhancement in noncompaction: sign of fibrosis correlated with clinical severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190(4): W273.
- Kurita T, Matsuoka K, Hoshida K, et al. Unique myocardial fibrosis pattern by late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Circ J*. 2010; 74(2): 381-2.
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G, et al. Coronary angiography in noncompaction with and without neuromuscular disorders. *Ir J Med Sci*. 2011; 180(3): 667-72.
- Everett ME, Kirkpatrick JN, Lang RM. Noncompaction of the myocardium complicated by coronary artery embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(2): 194-6.
- Yavuzgil O, Gürgün C, Soydas Cinar C, et al. Anterior myocardial infarction in an adult patient with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Int J Cardiol*. 2006; 106(3): 394-5.
- Swinkels BM, Boersma LV, Rensing BJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction in a patient presenting with a subacute myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2007; 15(3): 109-11.
- Correia E, Santos LF, Rodrigues B, et al. Noncompaction of the myocardium in a patient with acute myocardial infarction. [Article in English, Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(5): e62-4, e125-7.
- Güvenç TS, Erer HB, Altay S, et al. "Idiopathic" acute myocardial infarction in a young patient with noncompaction cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2012; 19(4): 429-33.
- Paiva M, Pinho T, Sousa A, et al. Embolic complication of left ventricular non-compaction as an unusual cause of acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31(11): 751-4.
- Pulignano G, Tinti MD, Tolone S, et al. Noncompaction and embolic myocardial infarction: the importance of oral anticoagulation. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34(7-8): 497.e1-4.
- Toufan M, Shahvalizadeh R, Khalili M. Myocardial infarction in a patient with left ventricular noncompaction: a case report. *Int J Gen Med*. 2012; 5: 661-5.
- Fettouhi H, Tamdy A, Ellouali F, et al. [Convulsives crisis revealing left-ventricular non-compaction with apical myocardial infarction]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011; 60(3): 159-64.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86(6): 666-71.
- Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, et al. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2013; 165(3): 463-7.
- 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. Task Force Members. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/12/09/eurheartj.ehv320>
- Dobranici M, Buzea A, Popescu R, et al. Genetic disorder or toxoplasma myocarditis: a case report of dilated cardiomyopathy with hypertrabeculation in a young asymptomatic woman. *J Med Life*. 2012; 5(1): 110-3.
- Brodskii AV, Nadzhafova KN, Kovalev IuR, et al. A clinical case of diagnosis of left ventricular noncompaction myocardium in a patient with infectious myocarditis. *Ter Arkh*. 2014; 86(4): 75-9.
- Patil KG, Salagre SB, Itollikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India*. 2014; 62(3): 261-3.
- Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(2): 199-202.
- Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. [Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome]. *Kardiologia*. 2012; 52(11): 17-26.
- Blagova OV, Pavlenko EV, Nedostup AV, et al. The Left Ventricular Noncompaction Syndrome In 45 Adults: Clinical Variants, Follow-Up And Outcomes. *J Atrial Fibrillation, October 2015, Special Issue. Venice Arrhythmias*. [www.jafib.com, va\\_orai.1](http://www.jafib.com, va_orai.1).
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33): 2636-48.
- Basic D, Gupta S, Kwong RY. Parvovirus b19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction: clarification of diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2010; 121(7): e40-2.
- Liapounova NA, Mouquet F, Ennezat PV. Acute myocardial infarction spurred by myopericarditis in a young female patient: Coxsackie B2 to blame. *Acta Cardiol*. 2011; 66(1): 79-81.
- Iwanaga N, Nakamura S, Fukuda Y, et al. A fatal case of acute myocardial infarction following the improvement of influenza A(H1N1)pdm2009-related acute myocarditis. *Intern Med*. 2014; 53(18): 2153-7.
- Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(3): 254-63.
- Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15: 20.
- Dodd JD, Holmvang G, Hoffmann U, et al. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189(4): 974-80.
- Barbukhatty KO, Boldyrev SY, Rossokha OA, et al. A rare case of coronary artery bypass grafting in a patient with left ventricular noncompaction. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90(6): 2047-9.
- Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2 — and CHA2DS2VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(6): 709-12.
- Erer HB, Güvenç TS, Kemik AS, et al. Troponin and anti-troponin autoantibody levels in patients with ventricular noncompaction. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57648.
- Doesch C, Schimpf R, Haneder S, et al. Patient with hypertrophic cardiomyopathy with apical aneurysm and thrombus presenting with progressive congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2015; 56(3): 258-9.
- Morita Y, Kato T, Okano M, et al. A rare case of hypertrophic cardiomyopathy with subendocardial late gadolinium enhancement in an apical aneurysm with thrombus. *Case Rep Radiol*. 2014; 2014: 780840
- Stöllberger C, Ormin V, Finsterer J. Fatal outcome of aortic-valve endocarditis in noncompaction/hypertrabeculation. *Int J Cardiol*. 2011; 150(2): e46-7.

## СИНДРОМ НУНАН, ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЕЙ P. S257L В ГЕНЕ *RAF1*: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Букаева А. А.<sup>1</sup>, Котлукова Н. П.<sup>2,3</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1,3</sup>

Синдром Нунан — клинически и генетически гетерогенное заболевание, вызываемое мутациями в генах, кодирующих белки универсального каскада клеточного сигналинга Ras-МАРК. В настоящее время известно не менее 10 генов, мутации в которых приводят к возникновению заболевания. Среди многочисленных проявлений синдрома наибольшее клиническое и прогностическое значение имеют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, в числе которых наиболее часто фигурируют гипертрофическая кардиомиопатия и стеноз лёгочной артерии. В настоящей работе представлен случай спорадического синдрома Нунан у ребенка 5 лет с гипертрофией левого желудочка, сопровождающейся обструкцией выносящего тракта.

При генетическом обследовании была выявлена мутация p. S257L в гене *RAF1*, возникшая *de novo*. При возникновении мутации *de novo* риск рождения ребёнка с таким же заболеванием в этой супружеской паре минимален.

**Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 93–97**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-93-97>

**Ключевые слова:** синдром Нунан, гипертрофическая кардиомиопатия, RAS каскад, *RAF1*, ДНК-диагностика, динамическое наблюдение.

<sup>1</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой ДЗМ, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Букаева А. А.\* — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, Котлукова Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделением детской кардиологии, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[annbukaeva@gmail.com](mailto:annbukaeva@gmail.com)

ВОЛЖ — выносящий отдел левого желудочка, ВОПЖ — выносящий отдел правого желудочка, ВПС — врожденный порок сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГТФ-аза — гуанозинтрифосфатаза, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДЭхоКГ — доплеровская эхокардиография, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, СКЛС — сердечно-кожно-лицевой синдром, ФВ — фракция выброса, ЦНС — центральная нервная система, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 19.10.2016

## NOONAN SYNDROME AS RESULT OF MUTATION P. S257L OF GENE *RAF1*: CLINICAL CASE AND REVIEW

Bukaeva A. A.<sup>1</sup>, Kotlukova N. P.<sup>2,3</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>1,3</sup>

Noonan syndrome is clinically and genetically heterogenic disease caused by mutations in genes coding the proteins of universal cascade of cellular signalling Ras-МАРК. Recently, about 10 genes known, with mutations leading to the disease development. Among multiple manifestations of the syndrome most clinically and prognostically significant are disorders of cardiovascular system, including hypertrophic cardiomyopathy and pulmonary artery stenosis. In the article, a case is presented of sporadic Noonan syndrome in 5-year old child with left ventricle hypertrophy and obstruction of outgoing flow.

Genetic investigation revealed mutation p. S257L of gene *RAF1*, occurred *de novo*. Appearance of mutation *de novo* does not lead to increased risk of the second child birth with same disease by the parents.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 93–97**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-93-97>

**Key words:** Noonan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, RAS cascade, *RAF1*, DNA-diagnostics, dynamic observation.

<sup>1</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; <sup>2</sup>Z. A. Bashlyeva Pediatric City Clinical Hospital. Bashlyeva, Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Синдром Нунан — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание. Частота в популяции составляет, по разным оценкам, от 1:1000 до 1:2500 новорожденных. Клиническая картина заболевания напоминает проявления синдрома Шерешевского-Тёрнера, поэтому раньше это заболевание называлось “Тёрнеровский фенотип с нормальным кариотипом”. Симптомы этого заболевания включают задержку роста, характерную пигментацию, черепно-лицевые и скелетные аномалии, задержку интеллектуального развития разной степени выраженности, а также широкий спектр нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Синдром

Нунан является второй по распространенности синдромальной причиной врожденных заболеваний сердца, уступая только трисомии 21 хромосомы [1]. Наиболее характерными сердечно-сосудистыми проявлениями заболевания являются стеноз клапана легочной артерии (до 90% случаев), гипертрофическая кардиомиопатия (20% случаев), а также дефект межпредсердной перегородки. Кроме этого, у больных с синдромом Нунан описаны дефекты межжелудочковой перегородки и митрального клапана, аортальный стеноз, коарктация аорты и другие врождённые пороки сердца и магистральных сосудов [2].

Причиной развития данного заболевания являются нарушения в системе универсального клеточного сигнального пути Ras-МАРК, что объединяет синдром Нунан и несколько других фенотипически перекрывающихся состояний, таких как синдром LEOPARD, синдром Костелло, сердечно-кожно-лицевой синдром (СКЛС), синдром Легиуса и др., в группу т.н. “RAS-опатий”. До 50% мутаций у больных синдромом Нунан локализируются в гене *PTPN11*, кодирующем тирозиновую фосфатазу SHP-2. Кроме этого, убедительно показана связь с заболеванием следующих генов: *SOS1* (11-13%), *RAF1*, *RIT1* (около 5%), *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* (менее 2%). За последние годы знания о генетических основах синдрома Нунан существенно расширились: так, в базе данных OMIM к настоящему моменту имеются сведения о минимум 10 генетических формах синдрома. Тем не менее, у 20-30% пациентов не обнаруживается мутаций в известных на текущий момент генах [3].

Строгих корреляций “генотип-фенотип” для синдрома Нунан нет, однако ряд наблюдений свидетельствуют, что носители мутаций в *PTPN11* более часто по сравнению с остальными больными имеют стеноз клапана легочной артерии, а также отличаются характерным внешним видом (низкий рост, скелетный и лицевой дисморфизм), а у пациентов с мутациями в *RAF1* в 80-95% случаев развивается ГКМП [4]. Синдром Нунан, вызванный мутацией в гене *KRAS*, протекает более тяжело, со значительными умственными нарушениями и отставанием в развитии [5].

В настоящей работе представлен случай ДНК-диагностики и клинического наблюдения пациентки с синдромом Нунан в течение 5 лет.

**План обследования.** Клиническое и инструментальное обследование ребенка включало в себя врачебный осмотр, сбор персонального и семейного анамнеза, общий и биохимический анализы крови, ЭКГ, доплеровское ЭхоКГ (ДЭхоКГ), холтеровское мониторирование. Генетический анализ включал прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих и прилегающих интронных областей генов *PTPN11* и *RAF1*.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка Г., 5 лет, поступила на плановое обследование (9-я госпитализация) в отделение кардиологии ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ с направляющим диагнозом “Симметричная ГКМП с гемодинамической обструкцией кровотока в выводном отделе левого желудочка III степени. Синдром Нунан”.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии не отягощен, на момент рождения возраст матери 25 лет.

Ребенок от 1 беременности, протекавшей с осложнениями (в первом триместре — угроза прерывания, во 2 триместре — нейрциркуляторная дистония

по гипертоническому типу, в 3 триместре — многоводие, хроническая плацентарная недостаточность), первых срочных оперативных родов. В 20 недель по УЗИ плода диагностирован диффузный перикардит, лечение не проводилось. На 2-е сутки жизни на ЭхоКГ: ООО, грубых ВПС нет; на рентгенографии грудной клетки: застойные явления в малом круге кровообращения. На 6 сутки жизни диагностирован ВПС (стеноз легочной артерии, ДМПП, недостаточность митрального клапана). В возрасте 1,5 месяцев на ДЭхоКГ выявлено межпредсердное сообщение, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и МЖП с сужением ВОПЖ и ВОЛЖ. При поступлении в кардиологический стационар состояние девочки тяжелое, обращают на себя внимание следующие особенности фенотипа: нахождение теменных костей друг на друга, шейная складка, деформированные, низко расположенные ушные раковины, антимоноголоидный разрез глаз, левосторонний микрофтальм, рыбий рот, высокое небо, клювовидный нос, арахнодактилия кистей и стоп, плавниковая установка кистей, срединное расположение печени. Синдромальный характер заболевания не вызывал сомнений, для исключения хромосомной природы нарушений был выполнен кариотип (46, XX, нормальный женский).

С целью исключения врожденной патологии обмена веществ ребенку было выполнено биохимическое обследование методом tandemной масс-спектрометрии, данных за патологию обмена веществ не получено.

За время пребывания ребенка в отделении на фоне комплексной терапии, включающей атенолол, была отмечена отчетливая положительная динамика: по данным ДЭхоКГ снизился градиент в выводном отделе левого желудочка с 67 до 54 мм рт.ст, в выводном отделе правого желудочка — с 75 до 43 мм рт.ст., недостаточность на митральном клапане уменьшилась с 2+ до 1,5+, недостаточность на трикуспидальном клапане уменьшилась с 1,5-2+ до минимальной. Полностью купированы явления инфекционного процесса, нормализовалась функция почек. В соматическом статусе также имела место положительная динамика: постепенно девочка начала самостоятельно есть, перестала срыгивать, стала более активной, позитивной, в массе тела прибавляла. Ребенок был выписан домой в стабильном состоянии с клиническим диагнозом: “Вторичная симметричная гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия с обструкцией выводного отдела правого и левого желудочков. Межпредсердное сообщение, недостаточность митрального клапана с регургитацией 1,5+. Последствия перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (синдром мышечной гипотонии), задержка психомоторного развития. Микрофтальмия слева. Ангиопатия сетчатки обоих

глаз. Пиелюэктазия слева. Дисплазия тазобедренных суставов. Реконвалесцент внутриутробной инфекции”.

Дома состояние девочки оставалось стабильным. Ребенок был повторно госпитализирован в рамках динамического наблюдения в возрасте 5 месяцев. В ходе госпитализации было отмечено наличие “Нунан-подобного” фенотипа (антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные ушные раковины, короткая шея, эпикант, гипертелоризм, поперечная складка на ладони). Особенности фенотипа со стороны сердечно-сосудистой системы также соответствовали синдрому Нунан. Была проведена коррекция терапии, на фоне которой по результатам инструментального обследования было выявлено снижение градиента в ВОЛЖ с 54 до 31 мм рт.ст., сохранение градиента в ВОПЖ на уровне 60-70 мм рт.ст. Толщина МЖП в диастолу составляла 12-13 мм, толщина ЗСЛЖ, также в диастолу, 8 мм. Показаний к оперативному лечению клапанного стеноза легочной артерии не было.

К возрасту 8 месяцев сохранялась картина симметричной обструктивной ГКМП (толщина МЖП 9-14 мм), показатели градиента давления в ВОЛЖ 26-31 мм рт.ст., размеры вторичного ДМПП 7-9 мм. В возрасте 1 год при обследовании в ходе плановой госпитализации отмечалось увеличение размеров предсердий, что в совокупности с показателями диастолической функции сердца свидетельствовало о появлении рестриктивного типа гемодинамики. Градиент давления в ВОЛЖ 43-50 мм рт.ст.

В возрасте 1,5 лет градиент давления в ВОПЖ 50-60 мм рт.ст., в ВОЛЖ 40-50 мм рт.ст., сохранялись признаки симметричной обструктивной ГКМП и ВПС (клапанный стеноз легочной артерии). В возрасте 2 лет зафиксировано нарастание размеров вторичного ДМПП до 11,5 мм, от проведения миоэктомии и пластики дефекта было решено воздержаться.

При плановой госпитализации в возрасте 2 лет 7 месяцев зафиксировано увеличение обоих предсердий, гипертрофия обоих желудочков, тубулярное сужение ВОЛЖ с нарастанием градиента до 95 мм рт.ст., максимальный градиент в ВОПЖ 65 мм рт.ст. Гипертрофическая кардиомиопатия приобрела несимметричный характер с преобладанием гипертрофии МЖП: толщина МЖП составила 19 мм, толщина ЗСЛЖ — 9,6 мм.

У девочки к возрасту 4 лет были нормальные темпы психического и моторного развития, начала посещать детский сад. Наблюдалась окулистом и оториноларингологом.

В возрасте 4 года 6 месяцев по данным ЭхоКГ: левое предсердие значительно увеличено, КСР=5,8 см. Левый желудочек — полость не увеличена, гипертрофия с толщиной миокарда 11 мм, КДР=36 мм, ФВ=66%. Толщина МЖП=24 мм, МПП интактна.



Рис. 1А. Фенотип пациентки Г. в возрасте 1,5 лет. Основные признаки синдрома Нунан: задержка роста, долихоцефалия, глубокая переносица, антимонголоидный разрез глаз (не показано), укорочение конечностей.



Рис. 1Б. Фенотип пациентки Г. в возрасте 5 лет. Основные признаки синдрома Нунан не претерпели изменений: задержка роста, долихоцефалия, глубокая переносица, антимонголоидный разрез глаз (не показано), укорочение конечностей.

Таблица 1

Сравнение клинической картины пациентов, носителей мутации p.S257L в гене *RAF1*

	Возраст клинического диагноза	Возраст молекулярно-генетического подтверждения диагноза	Черепно-лицевые аномалии	Задержка роста	Задержка развития	ГКМП	ВПС	Легочная гипертензия	Пороки развития других органов	Лентиго	Источник
Пациент 1	4 г 6 м	5 л 1 м	+	+	-	+	СЛА, ДМПП	-	косоглазие-миопия	-	текущее наблюдение
Пациент 2	н/д	10 л	+	+	+	+	-	-	-	+	Kuburović 2011
Пациент 3	н/д	post mortem (4 мес.)	+	н/д (срок гестации 30 нед.)		+	ОАП	+ фатальная	н/д	-	Hopper 2015
Пациент 4	н/д	post mortem (1 мес.)	+	н/д (срок гестации 34,5 нед.)		+	ОАП	+ фатальная	н/д	-	Hopper 2015



Рис. 2. Гипертрофия миокарда левого желудочка, возраст 5 лет. Увеличение левых отделов сердца, ЗСЛЖ 11 мм, МЖП 20 мм, КДР ЛЖ 3,2 см, ФВ ЛЖ 70%. ПЖ — не увеличен, гипертрофирован.

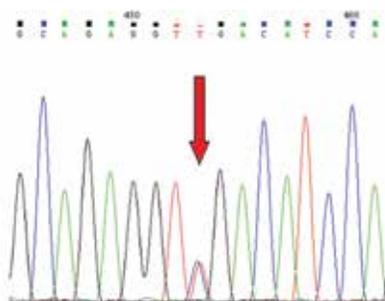


Рис. 3. Мутация p.S257L в 7 экзоне гена *RAF1* у пациентки Г., выявленная прямым секвенированием по Сенгеру. Визуализация в программе Chromas. Положение замены указано стрелкой.

ВОЛЖ тубулярно сужен, диаметр 9 мм, градиент давления 110 мм рт.ст. По результатам холтеровского мониторирования нарушений сердечного ритма не выявлено. Синкопальных состояний не было.

На момент настоящей госпитализации физическое развитие очень низкое, дисгармоничное за счет задержки роста. Общее состояние: средней тяжести.

Фенотип ребенка отчетливо диспластичный и соответствует фенотипу синдрома Нунан (рис. 1 А, Б). Девочка не отстает в психическом развитии, хорошо говорит, считает, читает стихи.

Результаты инструментальных обследований: ЭКГ — ритм синусовый, НРС нет. Признаки увеличения обоих предсердий и перегрузки обоих желудочков. Выраженные диффузные изменения миокарда желудочков. Допплер-ЭхоКГ: левые отделы сердца увеличены (рис. 2). КДР = 3,2 см, ФВ = 70%. ЗСЛЖ 11 мм, МЖП 20 мм. Правый желудочек не увеличен, гипертрофирован. Стеноз ВОЛЖ с градиентом 94-100 мм рт.ст. Заключение: ГКМП с элементами рестрикции.

По результатам лабораторных исследований отмечается гипергликемия в анализе крови, других выраженных изменений нет.

Молекулярно-генетическое исследование: в образце ДНК девочки методом прямого секвенирования по Сенгеру кодирующей и прилегающих интронных областей гена *RAF1* и *PTPN11* был проведен поиск мутаций. В 7 экзоне гена *RAF1* была выявлена известная мутация p.S257L в гетерозиготном состоянии (рис. 3). Диагноз синдрома Нунан, тип 5, подтвержден.

**Обсуждение**

В ходе динамического наблюдения дифференциальная диагностика проводилась между хромосомной патологией, наследственными болезнями обмена, СКЛС и синдромом Нунан. По результатам ДНК-диагностики была выявлена мутация p.S257L в гене *RAF1*, типичная для синдрома Нунан. Механизм повреждающего действия данной мутации состоит в патологическом усилении работы сигнального пути, регулируемого белком *RAF1*. Замена серина на лейцин в 257 положении катализирует связывание белка с RAS-ГТФ-азой и прогрессирующую индукцию каскада Ras-МАРК [6]. Данный механизм ассоциирован с усилением пролиферативных процессов и повышенным риском опухолевой трансформации клеток.

Гипертрофия миокарда является частым симптомом у пациентов с мутациями в *RAF1*, независимо от наличия стеноза легочной артерии [7]. Поэтому мы полагаем, что бивентрикулярная гипертрофия миокарда у пациентки является не механическим следствием стеноза, а частью генетически обусловленного симптомокомплекса. Интересно, что в мире описано несколько пациентов, у которых была выявлена такая же мутация в гене *RAF1* [8, 9]. Клиническая картина заболевания у описанных пробандов имеет некоторые общие черты, однако существенной фенотипической однородности между этими пациентами не наблюдается (табл. 1). Такое разнообразие клинических проявлений одной и той же мутации, по-видимому, объясняется различным у разных пациентов влиянием аллельных вариантов генов, кодирующих многочисленные белки RAS каскада.

Выявление генетического варианта, связанного с развитием синдрома Нунан, позволяет дифференцировать клиническую картину больной Г. с симптоматикой сердечно-кожно-лицевого синдрома, который имеет широкое фенотипическое перекрытие с синдромом Нунан, однако требует другой тактики ведения и адаптации пациентов. Так, для больных СКЛС в большей степени, чем для больных синдромом Нунан, в том числе с мутациями в *RAF1*, характерна задержка психического развития, умственная отсталость и трудности в обучении.

Выявление молекулярного нарушения в универсальном клеточном сигнальном пути Ras-МАРК позволяет скорректировать ход динамического наблюдения с учетом повышенного риска пролифе-

ративных заболеваний, который несут мутации в генах протоонкогенов. Таким образом, в схему рекомендаций пациентке Г. должно быть включено наблюдение онколога по месту жительства.

Корреляции генотип-фенотип при синдроме Нунан в настоящее время изучаются. Появляются новые литературные данные о пациентах с мутациями в новых ответственных генах и их фенотипических особенностях. Точно установив генетическую форму синдрома Нунан у конкретного пациента, мы, возможно, сможем корректировать план динамического наблюдения в дальнейшем с учетом вновь появляющихся знаний о фенотипических проявлениях данной конкретной мутации.

### Заключение

Приведено наблюдение ребенка 5 лет с врожденной гипертрофией миокарда, сопровождающейся обструкцией ВОЛЖ и ВОПЖ, клапанным стенозом легочной артерии, а также с диспластическим фенотипом. С целью установления точного диагноза были последовательно исключены хромосомная и обменная патологии, сердечно-кожно-лицевой синдром. Методами ДНК-диагностики установлен диагноз синдрома Нунан, тип 5. Подтвержден синдромальный характер ГКМП. С учетом данных ДНК-диагностики скорректирован план динамического наблюдения пациентки. Знание молекулярно-генетической основы патогенеза заболевания позволяет провести медико-генетическое консультирование семьи и осуществить при необходимости пренатальную диагностику.

### Литература

1. Jung Min Ko. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. Korean Circ J. 2015 Sep; 45(5): 357–61.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome (review). Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):333-42.
3. Aoki Y, Niihori T, Inoue S., Matsubara Y Recent advances in RASopathies. Journal of Human Genetics 2016; 61: 33-9.
4. Alicia A. Romano, Judith E. Allanson, Jovanna Dahlgren, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. Pediatrics 2010; 126: 746.
5. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. J Med Genet 2007; 44: 131-35.
6. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet. 2007; Aug; 39(8): 1007-12.
7. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, et al. Molecular and Clinical Analysis of RAF1 in Noonan Syndrome and Related Disorders: Dephosphorylation of Serine 259 as the Essential Mechanism for Mutant Activation. Hum Mutat 2010; 31: 284-94.
8. Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, et al. 2015. Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: Two fatal cases with a specific RAF1 mutation. Am J Med Genet Part A 167A: 882-5.
9. Kuburović V, Vukomanović V, Carcavilla A, et al. Two cases of LEOPARD syndrome — RAF1 mutations firstly described in children. Turk J Pediatr 2011; 53: 687-91.

## СОЧЕТАНИЕ ДВУХ МУТАЦИЙ У БОЛЬНОЙ С АРИТМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Поляк М. Е.<sup>1</sup>, Букаева А. А.<sup>1</sup>, Шестак А. Г.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>2</sup>, Свешников А. В.<sup>3</sup>, Лутохина Ю. А.<sup>2</sup>, Недоступ А. В.<sup>2</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1</sup>

Синдром некомпактного миокарда левого желудочка (СНМЛЖ) — относительно новый диагноз в клинической практике. Единого подхода к классификации, диагностике, а также к ведению пациентов с СНМЛЖ на данный момент не разработано. Прогностическое значение выявляемых генетических мутаций также недостаточно изучено.

**Цель.** В настоящей работе представлен клинический случай пациентки с СНМЛЖ и жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, у которой выявлены две независимые мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда.

**Материал и методы.** Клиническое и инструментальное обследование, помимо стандартных методов, включало проведение серодиагностики миокардита, определение генома кардиотропных вирусов в крови и МСКТ сердца; генетическое исследование включало в себя секвенирование на платформе Ion Torrent кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей 16 генов, мутации в которых могут приводить к СНМЛЖ.

**Результаты.** В рамках настоящей работы было выполнено клиническое, инструментальное и генетическое обследование пациентки 59 лет, имеющей СНМЛЖ, документированные пароксизмы устойчивой ЖТ с 47 лет (неизвестной давности) и частая ЖЭ (до 24 тыс/сут.). Стойкие желудочковые нарушения ритма сохранялись, несмотря на две операции РЧА очага аритмии и антиаритмическую терапию. В возрасте 56 лет был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, за 3 года наблюдения было зарегистрировано 13 мотивированных срабатываний. Были выявлены высокие титры антимиокардиальных антител. Дифференциальная диагностика проводилась между миокардитом, АКПЖ и СНМЛЖ. При генетическом обследовании были выявлены две мутации в гетерозиготном состоянии в двух генах: p.Q1233\* в гене *MYBPC3* и p.R237W в гене *MYH7*. Мутации в этих генах являются частой находкой при СНМЛЖ. Выявление двух мутаций в генах саркомерных белков обычно рассматривается в качестве фактора, указывающего на высокий риск ВСС и прогрессирующий характер течения заболевания.

**Заключение.** Генетические изменения (мутации), нарушающие строение белков миокарда, лежат в основе развития первичных кардиомиопатий. Однако на скорость прогрессирования заболевания и актуальное состояние пациента влияют большое число негенетических факторов, такие, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, наличие инфекционно-иммунного миокардита, спектр и эффективность получаемой терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 98–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-98-104>

**Ключевые слова:** синдром некомпактного миокарда левого желудочка, желудочковая тахикардия, миокардит, мутации в генах саркомерных белков, радиочастотная абляция.

<sup>1</sup>ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И. М. Сеченова, Москва; <sup>3</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Поляк М. Е.\* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Букаева А. А. — м.н.с., лаборатория медицинской генетики, Шестак А. Г. — лаборатория медицинской генетики, Благова О. В. — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Свешников А. В. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Лутохина Ю. А. — аспирант по специальности “Кардиология” кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
margaritapolyak@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖЭ — желудочковая экстрасистола, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ПЗР — передне-задний размер, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХМЭЖГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

## TWO MUTATIONS CONCOMITANCE IN FEMALE PATIENT WITH ARRHYTHMIC TYPE OF NON-COMPACTION MYOCARDIUM SYNDROME

Polyak M. E.<sup>1</sup>, Bukaeva A. A.<sup>1</sup>, Shestak A. G.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>2</sup>, Sveshnikov A. V.<sup>3</sup>, Lutokhina Yu. A.<sup>2</sup>, Nedostup A. V.<sup>2</sup>, Zaklyazminakaya E. V.<sup>1</sup>

Non-compaction myocardium syndrome of the left ventricle (NCM) is relatively new diagnosis. There is no consensual approach to classification, diagnostics, as treatment and management of patients with NCM till recently. Predictive value of the observed genetic mutations is not studied good enough too.

**Aim.** The article is focused on a clinical case of female patient with NCM and life-threatening ventricular rhythm disorders, revealed two independent mutations in genes coding sarcomere proteins of myocardium.

**Material and methods.** Clinical and instrumental study, except standard methods, included serological diagnostics of myocarditis, defining a genome of cardiotropic viruses in blood, and MSCT of the heart; genetic study included sequencing on the platform Ion Torrent of the coding sequences and attached intron regions on 16 genes, which mutations might lead to NCM.

**Results.** In current study we performed clinical, instrumental and genetic investigation of 59-year old female patient with NCM and sustained VT paroxysms of unknown duration that had been being registered since her 47 age, with frequent VE (up to 24 thousands per day). Ventricular dysrhythmias did not resolve regardless two interventions on RFA of the focus of arrhythmia and drug treatment. At the age 56 cardioverter-defibrillator was implanted, and during 3 years of follow-up there were 13 relevant shocks. There were high titers of antimyocardial antibodies. Differential diagnostics was about myocarditis, ACRV and NCM. Genetic test revealed two mutations heterozygous: p.Q1233\* gene *MYBPC3* and p.R237W in gene *MYH7*. These genes' mutations are common findings in NCM. If two mutations found, it is a factor of higher risk of SCD and progradient course of the disease.

**Conclusion.** Genetic changes (mutations) that influence morphology of myocardium proteins, determine primary cardiomyopathies. However, the velocity of a disease course and real conditions of a patient do determine non-genetic factors as well, including sex, age, comorbidities, infectious or immune myocarditis, range and effectiveness of treatment.

**Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 98–104**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-98-104>

Диагноз “синдром некомпактного миокарда левого желудочка” (СНМЛЖ) относительно недавно вошел в клиническую практику. С момента появления совершенных техник визуализации было предложено не менее 6 групп диагностических критериев, однако наиболее часто в клинической практике применяются эхокардиографические критерии Jenni, et al. (2001) [1], основанные на соотношении некомпактного и компактного слоев (более 2) и наличии межтрабекулярного кровотока. В отдельный тип кардиомиопатии СНМЛЖ был вынесен только в 2006г — Американская ассоциация сердца относит его к генетически детерминированным кардиомиопатиям [2]. Между тем, согласно классификации Европейского общества кардиологов (2008), СНМЛЖ относится к неклассифицированным кардиомиопатиям.

Клиническая картина СНМЛЖ вариабельна, однако наиболее типичными проявлениями синдрома признаны сердечная недостаточность, жизнеугрожающие желудочковые аритмии и системные эмболии.

Нерешенным является на сегодня вопрос о нозологической самостоятельности СНМЛЖ. По нашим данным, лишь у трети взрослых пациентов некомпактность миокарда является изолированной находкой, но в большинстве случаев наблюдаются сочетания как с врожденными пороками сердца, так и с другими структурно-функциональными вариантами кардиомиопатий, а также с миокардитом. В 2015г Towbin JA, et al. предпринял попытку выделить отдельные подтипы СНМЛЖ на основании сочетания некомпактного миокарда и других структурно-функциональных нарушений сердца (рис. 1). Было описано сочетание некомпактного миокарда ЛЖ практически со всеми известными кардиомиопатиями. Описания сочетаний СНМЛЖ и миокардита в литературе до сих пор единичны и касаются преимущественно острого миокардита [3-5], в то время как мы наблюдали преимущественно хронические формы, в т.ч. верифицированного морфологически вирус-позитивного миокардита, который приводит к достоверному ухудшению прогноза.

Прогностическое значение СНМЛЖ остается не до конца ясным, особенно у пациентов с сохраненной систолической функцией, однако в большинстве случаев заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер и может приводить к необходимости транс-

**Key words:** non-compaction myocardium syndrome, ventricular tachycardia, myocarditis, sarcomere proteins genes mutations, radiofrequency ablation.

<sup>1</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

плантации сердца. Поскольку в большинстве случаев СНМЛЖ является, по-видимому, генетически детерминированным состоянием (хотя не исключается и возможность приобретенных форм), можно предполагать, что прогноз заболевания определяется сочетанием генетических, антропометрических (пол, возраст, режим питания) и экзогенных факторов, например, таких, как вирусная инфекция.

СНМЛЖ генетически гетерогенен: на данный момент известно около 20 генов, мутации в которых были выявлены при данном состоянии. Интересно, что практически для всех указанных генов показана роль в развитии других вариантов кардиомиопатий. Относительно часто мутации выявляются в генах *MYH7* и *MYBPC3*, представленность других известных генетических форм менее изучена и, по-видимому, существенно ниже. В целом, выявляемость мутаций при СНМЛЖ невысокая. Однако почти все опубликованные исследования имеют существенные ограничения по критериям включения и срокам наблюдения, спектру анализируемых генов, а также числу больных. В одном из наиболее широких по спектру исследуемых генов исследовании Hoedemaekers, et al. (2010), при скрининге 17 генов мутации удалось обнаружить только в 50% клинически верифицированных случаев СНМЛЖ.

В настоящей работе представлен клинический случай пациентки с СНМЛЖ, жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, у которой выявлены две мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда.

### Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; от пациентки было получено информированное согласие на обследование и лечение, а также на проведение ДНК-диагностики. Клиническое и инструментальное обследование включало в себя физическое обследование, общий и биохимический анализы крови, исследование сыворотки крови на антикардиальные антитела (лаборатория иммуногистохимии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова), геном кардиотропных вирусов в крови (методом ПЦР), ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, МСКТ сердца. Выделение ДНК из крови проводи-

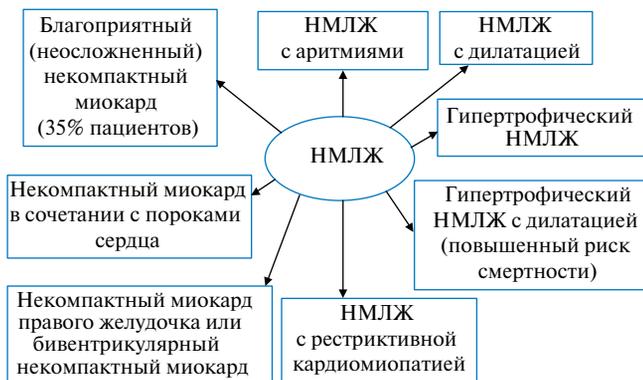


Рис. 1. Подтипы СНМЛЖ по Towbin, et al. (2015).

лось стандартными методами. Генетическое исследование включало в себя секвенирование кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP (LDB3)*, *MYL2*, *MYL3* на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq. Выявленные генетические варианты подтверждали прямым секвенированием по методу Сенгера. Дополнительно на платформе Ion Torrent был проведен поиск мутаций в генах, не включенных в панель AmpliSeq: *LMNA*, *DES*, *PKP2*, *DSG2*, *SCN5A*.

### Результаты

Большая И., 59 лет, наблюдается в Факультетской терапевтической клинике (ФТК) им. В. Н. Виноградова с 2012г. Впервые поступила 11.01.2012 с жалобами на повышение АД до 180/120 мм рт.ст. преимущественно в ночное время, перебои в работе сердца, эпизоды внезапного учащенного сердцебиения, которые заканчиваются после разряда имплантированного дефибриллятора или в/в вливания амиодарона, преимущественно без потери сознания.

**Из анамнеза жизни:** отец умер внезапно в возрасте 70 лет, мать — в возрасте 78 лет от ОНМК, братья 58 и 56 лет, сестра 63 лет практически здоровы. В детстве часто болела ангинами, ОРВИ. Тонзиллэктомия не проводилась. В течение жизни физические нагрузки переносила удовлетворительно. Работала в газовой службе, профессиональные вредности отрицает. Не курит, алкоголь не употребляет.

**Анамнез заболевания:** в 1999г (в возрасте 47 лет), на фоне сильного эмоционального и физического перенапряжения отметила появление учащенного сердцебиения, продолжавшегося около 3-х часов. На ЭКГ и при суточном мониторинге ЭКГ регистрировались частая одиночная и парная ЖЭ, пробежки ЖТ. В 2000г при Эхо-КГ диагностирован врожденный порок сердца: ДМПП 9 мм с умеренным сбросом крови слева направо. Ухудшение состояния отметила с 2002г, когда после стрессовых ситуаций

перебои в работе сердца стали беспокоить ежедневно, сопровождались пресинкопальными состояниями. Последовательно проводилось лечение аллапинином, соталолом, этацизином, бисопрололом, амиодароном с временным эффектом. 15.06.2006 году в НЦССХ им. А. Н. Бакулева проведены ЭФИ, РЧА аритмогенных очагов (без эффекта), 16.06.2006 — ушивание ДМПП. При ХМЭКГ от 2006г (на фоне терапии амиодароном 400 мг/сут.) зарегистрировано 23,6 тыс. ЖЭ, 919 пробежек ЖТ, максимально из 10 комплексов, с ЧСС до 170 уд./мин. Амиодарон заменен на бисопролол 5 мг/сут. с аллапинином 75 мг/сут. с некоторым эффектом (при ХМ — 5,8 тыс. ЖЭ, 8 пробежек ЖТ максимально из 4-х комплексов). По результатам Эхо-КГ: ЛП 3,7мм, КДР 5,5см, КСР 3,8 см, ФВ 54%, митральная регургитация 2 ст., трикуспидальная регургитация 2 ст.

В 2009г проведена повторная попытка РЧА задне-септальной стенки правого желудочка (ПЖ), также без эффекта. Отмечено снижение ФВ до 36% (при повторном обследовании 35%), выполнена скintiграфия миокарда в покое — выявлены признаки диффузного снижения перфузии миокарда ЛЖ. В сентябре 2009г в НМХЦ им Н.И. Пирогова повторная катетерная РЧА представлялась нецелесообразной в связи с особенностью локализации одного из аритмогенных фокусов (под передней межжелудочковой артерией), выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора; нозологический диагноз оставался неясным. По результатам ХМ на фоне терапии соталолом 160 мг/сут. регистрировались 9,7 тыс. ЖЭ, 24 пробежки ЖТ из 3-10 комплексов, купируемые антитахикардической стимуляцией дефибриллятора.

В 2010-2011гг отмечались неоднократные срабатывания ИКД (4-5 раз в год), пациентке поочередно назначались соталол 240 мг/сут., этацизин 150 мг/сут., комбинация соталола с аллапинином без эффекта. При проверке системы ИКД 12.09.11. выявлено явление “акселерации” ЧСС ЖТ со 145 до 200 уд./мин при нанесении залпов учащающей антитахикардической стимуляции, с переходом ЖТ в фибрилляцию желудочков.

В связи с устойчивым характером аритмии проведен иммунологический анализ крови: специфический АНФ 1:160 (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия 1:160, к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца 1:80 (в норме до 1:40). Эти данные требовали дальнейшей верификации нозологического диагноза, в связи с чем больная поступила в ФТК. Кроме того, отметила АД до 180/120 мм рт.ст. преимущественно в ночное время.

**При поступлении:** состояние относительно удовлетворительное. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 65 уд./мин, АД 120/70 мм рт.ст. Общий

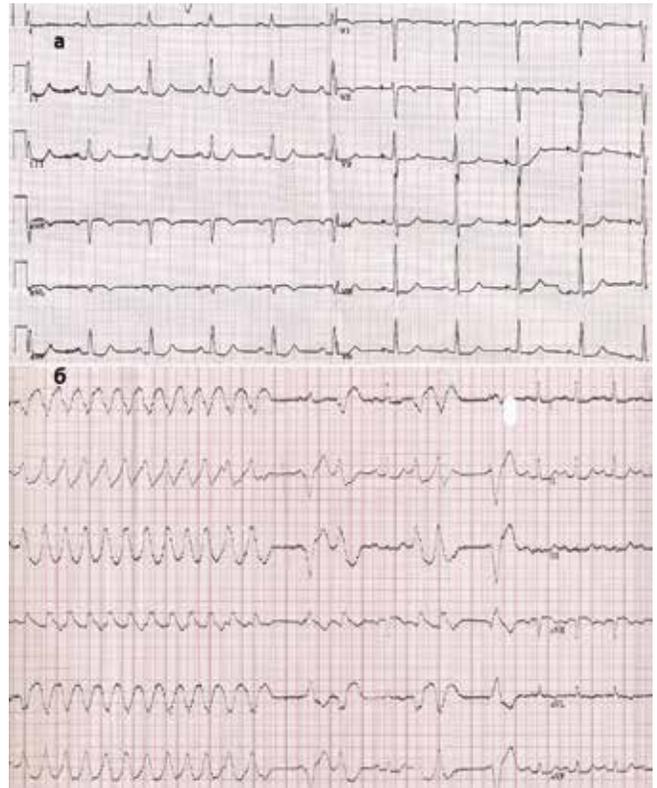
и биохимический анализы крови, электрофорез белков, стандартные иммунологические маркеры, гормоны щитовидной железы общий анализ мочи — без отклонений от нормы. Выявлена гиперлипидемия IIb типа. Геномы вирусов простого герпеса 1,2 типа, герпеса 6 и 8 типов, Эпштейна-Барр, герпеса зостер, цитомегаловируса и парвовируса В19 в крови не обнаружены.

**На ЭКГ (рис. 2а):** ритм ЭКС (стимуляция предсердий). ЧСС 62 уд./мин. Единичная желудочковая экстрасистола. Продолжительность комплекса QRS в отв.  $V_1$  110 мс; подъем сегмента ST до 1,5 мм в сочетании с отрицательными Т в отв.  $V_1$ - $V_3$ . При ЭКГ высокого разрешения поздние желудочковые потенциалы не выявлены.

**При Эхо-КГ (рис. 2б):** левый желудочек (ЛЖ) — КДР 5,7 см, индекс  $3,2 \text{ см/м}^2$ , КДО 96 мл, индекс  $54 \text{ мл/м}^2$ , КСО 51 мл, индекс  $29 \text{ мл/м}^2$ , ФВ 48%, VT1 15,4 см, левое предсердие 4,4 см (объем 94 мл, индекс  $53 \text{ мл/м}^2$ ), правое предсердие 5,6 см, МЖП: 1,1 см, ЗСЛЖ 1,1 см. ПЖ 3 см. Нарушений локальной сократимости нет. Митральная регургитация 2 ст., dP/dT 926 мм рт.ст., Е/А 1,3, трикуспидальная регургитация 2 ст. СДЛА 50 мм рт.ст., время ускорения потока <100 мсек. Перикард не уплотнен, выпота нет. Кроме того, впервые выявлены признаки некомпактного миокарда ЛЖ с максимальной выраженностью в области верхушки (рис. 3).

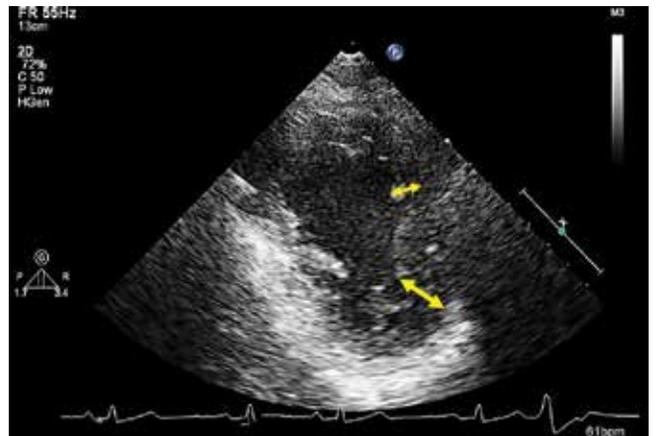
Для подтверждения диагноза СНМЛЖ, оценки отсроченного контрастирования и исключения коронарного атеросклероза проведена МСКТ сердца: коронарные артерии не изменены. Определяется повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ в области боковой, задней стенок, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, толщина компактного слоя в диастолу 7 мм, некомпактного 13-15 мм (соотношение слоев 1:2 подтвердило диагноз СНМЛЖ, рис. 3). В базальном сегменте передней стенки определяется глубокая расщелина миокарда. Визуализируются жировые включения в области верхушки ПЖ. Отсроченного контрастирования не выявлено. С учетом этих данных изменения сегмента ST на ЭКГ (рис. 2а) могут быть интерпретированы как типичные для СНМЛЖ проявления ишемии под некомпактным слоем, которая может вносить вклад в поддержание упорных аритмий.

Таким образом, в качестве основной причины злокачественных желудочковых нарушений ритма диагностирован СНМЛЖ (подтвержден при Эхо-КГ и МСКТ), нельзя было полностью исключить АКПЖ (сочетание отрицательных зубцов Т в правых отведениях, правожелудочковой тахикардии с нижней осью, а также жировые включения в миокарде ПЖ по данным МСКТ, которые считаются малоспецифичными). Кроме того, с учетом повышения титров антикардиальных антител (АНФ 1:160), волнообраз-



**Рис. 2а.** Электрокардиограммы больной И.

**Примечание:** скорость записи 25 мм/сек, а — 2012г (стимуляция предсердий, минимальный подъем сегмента ST в отв. aVR, aVL,  $V_1$ - $V_2$  и депрессия в остальных отведениях), б — 2014г (частая полиморфная желудочковая экстрасистолия, пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии). Пояснения в тексте.



**Рис. 2б.** Эхокардиограмма больной И.

**Примечание:** стрелками показан некомпактный слой миокарда левого желудочка.

ного течения (спонтанного возрастания ФВ с 36% до 48%) и упорного характера аритмии высоко вероятным представлялось наличие сопутствующего хронического инфекционно-иммунного миокардита.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: первичная (генетически детерминированная) кардиомиопатия: некомпактный миокард

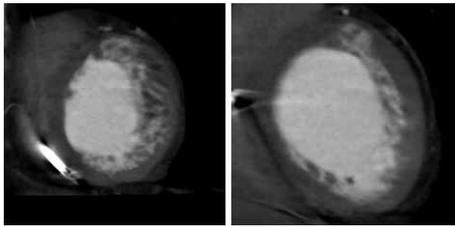


Рис. 3. МСКТ больной И.

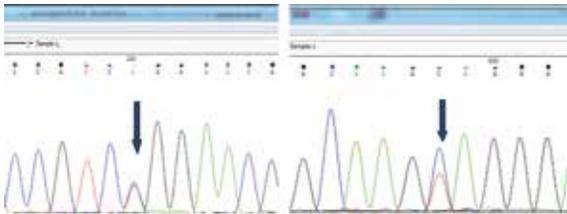


Рис. 4. Фрагменты хроматограммы с мутацией р. R237W в гетерозиготном состоянии (А) и р. Q1233\* в гетерозиготном состоянии (В), мутации отмечены стрелками.

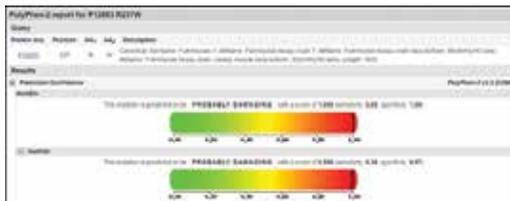


Рис. 5. Результаты биоинформатического анализа мутации р. R237W на примере ресурса PolyPhen2.

ЛЖ, АКПЖ (вероятный диагноз). Хронический инфекционно-иммунный миокардит вне обострения. Врожденный порок сердца: ДМПП, пластика от 16.06.2006г. Нарушения ритма и проводимости сердца: АВ блокада I степени, частая политопная ЖЭ, пароксизмальная ЖТ (фасцикулярная и правожелудочковая) с трансформацией в фибрилляцию желудочков и развитием синкопальных состояний. РЧА септальной стенки ПЖ от 04.08.2006г. РЧА задне-септальной стенки ПЖ от 24.09.2009г. Имплантация двухкамерного ИКД от 24.09.2009г. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, I ФК. Гиперлипидемия IIб типа.

Продолжены попытки подбора антиаритмической терапии. На фоне приема максимальной дозы соталола (480 мг/сут.) зарегистрированы 1,5 тыс. ЖЭ 2 морфологий, 10 пробежек ЖТ (ок. 6 сек) с ЧСС макс. 150 уд./мин, а также эпизод ЖТ длительностью 16 сек с ЧСС 122 уд./мин. Попытка добавления пропафенона 450 мг в сутки к соталолу (в дозе 240 мг/сут.) не сопровождалась субъективным и объективным эффектом (наросло до 3 тыс количество ЖЭ, что тяжело переносилось); зарегистрирован эпизод ЖТ

длительностью 5 сек с ЧСС 109 уд./мин. Было начато насыщение кордароном в сочетании с малыми дозами соталола, на 11-й день при холтеровском мониторинге пробежки ЖТ не регистрировались, хотя сохранялась ЖЭ (7 тыс/сут.). В качестве базисной терапии миокардита назначен плаквенил 200 мг/сут., проводилась также терапия лизиноприлом 15 мг/сут., амлодипином 2,5 мг/сут., симвастатином 20 мг/сут., психотропными препаратами (с учетом плохой переносимости аритмии и развития тревожных реакций) под контролем ЭКГ. Пациентка была направлена на проведение генетической диагностики в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. По результатам ДНК-диагностики были выявлены две мутации в генах саркомерных белков: нонсенс-мутация р. Q1233\* в гене *MYBPC3* и миссенс-мутация р. R237W в гене *MYH7*. Обе мутации находились в гетерозиготном состоянии (рис. 4).

В дальнейшем несколько раз была госпитализировалась в различные ГКБ г.Москвы в связи с плохо переносимыми приступами сердцебиения, однократно (2013г) — с отеком легких; в 2014г госпитализирована в ФТК, амиодарон заменен на соталол в связи с запланированной операцией (эпикардиальной РЧА фасцикулярной и правожелудочковой тахикардии), на этом фоне отмечено учащение желудочковых аритмий (рис 2а), несмотря на снижение лабораторных признаков активности миокардита (АНФ 1:80). При Эхо-КГ отмечена некоторая отрицательная динамика в виде дилатации ЛЖ до 6,1 см и снижения ФВ до 44%; к лечению добавлены дабигатран и омакор. В НМХЦ проведена попытка эпикардиальной РЧА, при которой полностью устранить ЖТ не удалось, пациентка продолжила прием амиодарона.

### Обсуждение

В результате проведенного обследования не вызывает сомнений первичная (генетическая) природа кардиомиопатии, лежащей в основе резистентных к медикаментозному и хирургическому лечению злокачественных нарушений ритма. Синдром некомпактного миокарда (с диффузным поражением ЛЖ) подтвержден данными Эхо-КГ и МСКТ. Кроме того, типично его сочетание с ДМПП [6, 7]. Одновременно имелось как минимум два малых критерия АДПЖ, однако ни одна из выявленных мутаций не подтверждает этого диагноза. Семейный анамнез пациентки не был достаточно информативен в отношении сердечно-сосудистых событий: она отметила внезапную смерть отца, однако его пожилой возраст развития ВСС (70 лет) не позволяет с уверенностью интерпретировать ее как наступившую в исходе генетически детерминированной кардиомиопатии.

Выявленная у больной мутация р. Q1233\* в гене *MYBPC3* приводит к образованию преждевременного

стоп-кодона, синтезу укороченной формы белка и потере миозин-связывающего сайта. Эта мутация описана как частая причина ГКМП, для нее известен эффект основателя в турецкой популяции [8]. Мутация p.R237W в гене *MYH7* была описана в группе пациентов с ДКМП [9]. Поскольку механизм ее патогенного действия не установлен, мы провели биоинформатическое исследование с целью подтверждения ее патогенности.

Согласно базе данных ExAc, данный генетический вариант является очень редким: частота минорного аллеля составляет 0,000824%. По рекомендациям Duzkale, et al. (2013) [10] по оценке клинического значения генетических вариантов потенциально мягкими считаются генетические варианты с частотой в популяции <0,3%. Редкость генетического варианта p.R237W свидетельствует в пользу его функциональной значимости и роли в развитии заболевания.

По результатам биоинформатической оценки с помощью ресурсов PolyPhen2, SIFT и MutationTaster, мутация p.R237W является патогенной с высокой вероятностью (рис. 5).

Необходимо отметить, что у пациентки не наблюдалось выраженной гипертрофии миокарда или дилатации полостей сердца. По данным Эхо-КГ толщина МЖП и задней стенки ЛЖ составили 1,1 см, в то время как критерием диагностики ГКМП является толщина МЖП  $\geq 1,5$  см. Наблюдалось также умеренное расширение предсердий (объем левого предсердия 75 мл, правого — 64 мл).

Известно, что мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* приводят как к ГКМП, так и к ДКМП, и описаны при СНМЛЖ. Это может свидетельствовать как об универсальной роли этих генов в генезе кардиопатий, так и о существовании неизвестного звена патогенеза, “направляющего” развитие кардиомиопатии в ту или иную сторону. Эпизод выраженной систолической дисфункции в анамнезе у больной носил обратимый характер (что совпало и с нарастанием агрессивности аритмии) и рассматривается как проявление миокардита, присоединение которого типично для больных с генетически неполноценным миокардом.

Четких корреляций “генотип-фенотип” для кардиомиопатий в настоящее время не установлено, тем не менее, были отмечены некоторые закономерности для ГКМП. Так, ГКМП, обусловленная мутациями в гене *MYBPC3*, характеризуется относительно более благоприятным прогнозом и более поздней манифестацией. Тяжелые некупируемые желудочковые нарушения ритма сердца у описанной больной могут объясняться наличием второй мутации — в гене *MYH7*.

В 2010г группой итальянских ученых был предложен термин “континуум кардиомиопатий, ассоциированных с мутациями генов саркомерных белков”, в который входит и СНМЛЖ [11]. Тем не менее, место СНМЛЖ в этом континууме спорно. С одной

стороны, выявление мутаций, типичных для ГКМП, при СНМЛЖ может указывать на сочетание этих двух генетических кардиомиопатий. С другой стороны, при СНМЛЖ описаны случаи выявления мутаций в генах, ответственных за развитие ГКМП, и при отсутствии гипертрофии [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и у нашей больной. Таким образом, как ГКМП, так и ДКМП могут быть лишь масками СНМЛЖ [5].

В исследовании Hoedemaekers, et al. (2010) обнаружилась довольно высокая доля пациентов с двумя мутациями в заинтересованных генах — 9%. Для сравнения, частота обнаружения двух мутаций среди пациентов с каналопатиями составляет 4-7% [13]. Однако, учитывая ограниченный размер обследованной группы пациентов (56 больных), трудно с уверенностью судить о статистической значимости и воспроизводимости этого феномена. Более высокий процент случаев обнаружения двух генетических вариантов в группе больных с СНМЛЖ в настоящее время удовлетворительно не объяснен. Возможно, это связано с тем фактом, что такой вариант кардиомиопатии недостаточно изучен, критерии включения пациентов очень строгие, таким образом, в исследуемые когорты отбираются пациенты с наиболее тяжелым течением заболевания. Однако известно, что при других кардиомиопатиях (например, ГКМП) выявление двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда (в том числе, *MYH7* и *MYBPC3*), является прогностически неблагоприятной находкой [14].

В двух генах, ответственных за развитие наиболее частых форм АКПЖ, *PKP2* и *DSG2*, мутаций обнаружено не было, и на данный момент данных в пользу сопутствующей АКПЖ у пациентки недостаточно. Однако необходимо помнить, что результаты ДНК-диагностики обладают лишь подтверждающей силой, а отсутствие мутаций не может служить 100% исключением диагноза. Более существенным аргументом против этого диагноза служит тот факт, что из нескольких сотен мутаций, описанных в генах *MYH7* и *MYBPC3*, ни одна из них не была ассоциирована с АКПЖ. Наличие у пациентки ещё одного редкого наследственного заболевания и гипотетической “третьей мутации” представляется маловероятным как статистически, так и клинически, учитывая выявление нарушений ритма и кардиомиопатии на пятом десятилетии жизни.

Сложность диагностики СНМЛЖ состоит в том, что для него характерно многообразие клинических проявлений, которые имитируют клиническую картину других заболеваний сердца. Существуют следующие основные клинические варианты (маски) СНМЛЖ: 1) бессимптомное течение; 2) “идиопатические” нарушения ритма; 3) ишемическая болезнь сердца (ИБС); 4) острый или подострый миокардит 5) ДКМП; 6) СНМЛЖ у пациентов с другими первич-

ными кардиомиопатиями (гипертрофической, рестриктивной, генетической миопатией, АКПЖ) [5]. В данном случае СНМЛЖ долгое время протекал под аритмической маской и не был распознан своевременно.

Исходя из клинических данных, НМЛЖ у пациентки И. можно было классифицировать как “НМЛЖ с аритмиями” (по классификации Towbin, et al.) или, учитывая ДМПП в анамнезе, “НМЛЖ в сочетании с пороками сердца”. Однако по результатам ДНК-диагностики, было выявлено две мутации, из которых одна (p.Q1233\* в гене *MYBPC3*) описана при ГКМП, вторая (p.R237W в гене *MYH7*) — при ДКМП. В этой связи можно рассмотреть возможность охарактеризовать СНМЛЖ как “гипертрофический НМЛЖ с дилатацией”, несмотря на пограничные параметры камер сердца. По данным Towbin, et al., в этой группе наблюдаются тяжелые клинические проявления, что согласуется с наличием у пациентки резистентных к терапии нарушений ритма сердца.

**Ограничения исследования.** Выполнение МРТ у пациентки И. не представляется возможным из-за установленного ИКД, что не позволяет исключить диагноз АКПЖ со 100% уверенностью. Также на момент публикации каскадный генетический

скрининг в семье пациентки и анализ сегрегации мутаций с заболевания выполнен не был. В дальнейшем запланировано проведение медико-генетического консультирования с последующей ДНК-диагностикой и анализом распределения фенотипов в семье.

### Заключение

В качестве основной причины злокачественных желудочковых нарушений ритма у описанной больной рассматривается СНМЛЖ в сочетании с вероятным инфекционно-иммунным миокардитом. По результатам ДНК-диагностики выявлено две мутации в генах саркомерных белков (p.Q1233\* в гене *MYBPC3* и p.R237W в гене *MYH7*), мутации в которых приводят как к ГКМП, так и к ДКМП, и описаны при СНМЛЖ. Кроме того, как ДКМП, так и ГКМП могут являться лишь масками (различными проявлениями) СНМЛЖ. Наличие двух мутаций в генах саркомерных белков может объяснять тяжелые резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма у данной пациентки.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, контракт № 16-15-10421.

### Литература

- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86:666-71.
- Barry J, Maron et al., AHA scientific statement Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention Circulation, 2006; 113(14):1807-16.
- Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(2):199-202.
- Patil KG, Salagre SB, Itolikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *JAssocPhysiciansIndia*. 2014; 62(3):261-3.
- Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Non-compaction myocardium as a primary phenomenon or a result of myocardium dysfunction. *Kardiologia* 2012; 11: 17-26. Russian (Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П. и соавт. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология* 2012; 11: 17-26).
- Moorthy N, Jain S, Neyaz Z, et al. “Left Ventricular Non-Compaction with Multiple Ventricular Septal Defects. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association* 2015. 16(3):93-5.
- Lorenzo M, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al., Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects *European Heart Journal* Jul 2007; Moorthy. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 2015; 28(16):1953-61.
- Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al., Spectrum of Clinical Phenotypes and Gene Variants in Cardiac Myosin-Binding Protein C Mutation Carriers With Hypertrophic Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*, 2001; 38(2):322-30.
- Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *ClinTranslSci*, 2008 1(1):21-6.
- Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, et al. A Systematic Approach to Assessing the Clinical Significance of Genetic Variants. *Clinical genetics*, 2013; 84(5):453-63.
- Baldi M, Sgalambro A, Nistri S, et al. [Clinical and genetic features of left ventricular noncompaction: a continuum in cardiomyopathies]. [Article in Italian] *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11(5):377-85.
- Ramineni R, Merla R, Chernobelsky A. Noncompaction of ventricular myocardium associated with hypertrophic cardiomyopathy and polycystic kidney disease. *Am J Med Sci* 2010;339:383-6.
- Zaklyazminskaya EV, Abriel H. Prevalence of Significant Genetic Variants in Congenital Long QT Syndrome Is Largely Underestimated. *Frontiers in Pharmacology*, 2012; 3:72.
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2014; 35(39):2733-79.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕИММУНОГЕННОЙ СТАФИЛОКИНАЗЫ У БОЛЬНОГО ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Ватутин Н. Т.<sup>1,2</sup>, Костокрыз В. Б.<sup>1</sup>, Костокрыз А. И.<sup>3</sup>, Полякова О. А.<sup>1</sup>, Рябко Е. А.<sup>1</sup>, Столика О. И.<sup>1</sup>, Загоруйко А. Н.<sup>2</sup>

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 105-106  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-105-106>

**Ключевые слова:** кардиология, инфаркт миокарда, реперфузия.

<sup>1</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк;  
<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;  
<sup>3</sup>Городская больница № 4, Донецк, Украина.

Ватутин Н. Т. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, зав. отделом кардиологии и кардиохирургии, Костокрыз В. Б. — врач-кардиолог высшей категории, Костокрыз А. И. — врач-кардиолог высшей категории, Полякова О. А. — врач-кардиолог высшей категории, Рябко Е. А. — врач-кардиолог высшей категории, заместитель главного врача по поликлинике, Столика О. И. — к. м. н., врач-кардиолог высшей категории, зав. отделением

неотложной кардиологии и тромболизиса, Загоруйко А. Н.\* — врач-терапевт, магистр кафедры госпитальной терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[anna\\_zagoruyko@mail.ru](mailto:anna_zagoruyko@mail.ru)

АД — артериальное давление, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 02.04.2016

Рецензия получена 08.05.2016

Принята к публикации 18.05.2016

## EFFECTIVENESS OF THROMBOLYSIS BY NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN PATIENT WITH ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Vatutin N. T.<sup>1,2</sup>, Kostogryz V. B.<sup>1</sup>, Kostogryz A. I.<sup>3</sup>, Polyakova O. A.<sup>1</sup>, Ryabko E. A.<sup>1</sup>, Stolika O. I.<sup>1</sup>, Zagoruyko A. N.<sup>2</sup>

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 105-106  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-105-106>

**Key words:** cardiology, myocardial infarction, reperfusion.

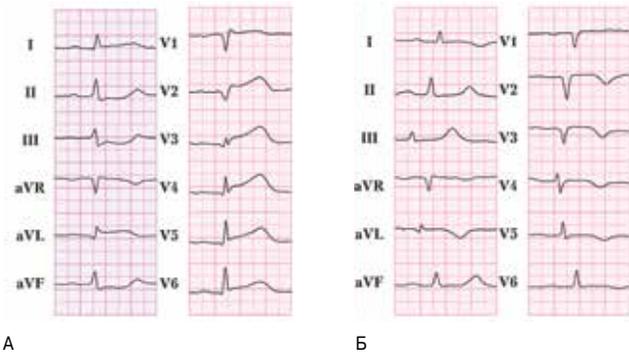
<sup>1</sup>V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk; <sup>2</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; <sup>3</sup>City Hospital №4, Donetsk, Ukraine.

Несмотря на широкое использование методов чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), в ряде ситуаций фармакологическая реперфузия у таких пациентов остаётся методом выбора своевременного восстановления коронарного кровотока [1]. Среди множества существующих в настоящее время тромболитических препаратов всё больший интерес своим удачным сочетанием качества и цены привлекает недавно созданный российский фибринселективный препарат неиммуногенной стафилокиназы [2-5].

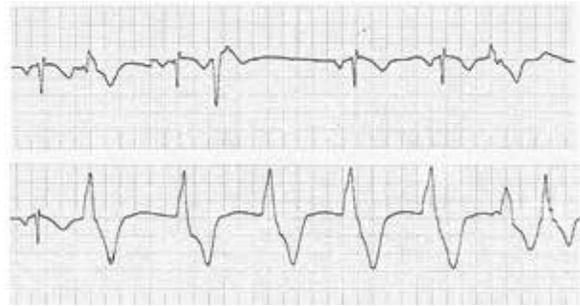
Больной А., 59 лет, был доставлен в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака г. Донецка бригадой скорой медицинской помощи 01.03.16 в 02.00 спустя 3,5 часа после начала интенсивного приступа давящей боли за грудиной, сопровождавшегося тошнотой, рвотой и общей слабостью с диагнозом “острый коронарный синдром”. При поступлении, несмотря на неоднократный сублингвальный приём таблеток нитроглицерина, ацетилсалициловой кислоты внутрь (500 мг), внутривенное введение гепарина (5000 ЕД) и фентанила (0,5 мг), болевой синдром сохранялся, а на запи-

санной электрокардиограмме (ЭКГ) была картина (рис. 1А) острого переднего распространённого ИМпСТ (элевация сегмента ST-T в I, AVL до 1,5 мм, в V1-V6 до 3 мм, реципрокные изменения в виде депрессии сегмента ST-T во II, III, AVF до 3 мм, патологический зубец Q в I, AVL, V1-V3). Артериальное давление (АД) 140/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин.

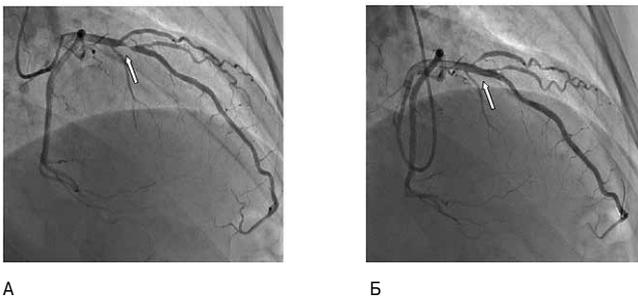
Учитывая клиническую картину, давность заболевания, изменения ЭКГ, было принято решение, что больному показано проведение экстренного реперфузионного лечения. В связи с невозможностью проведения ургентного ЧКВ в ночное время в условиях нашей клиники и отсутствие противопоказаний к тромболитической терапии (ТЛТ), начато незамедлительное введение препарата неиммуногенной стафилокиназы внутривенно двумя болюсами 10 мг и (через 30 мин) 5 мг. Через 15 мин от начала ТЛТ болевой синдром был полностью купирован, АД снизилось до 120/70 мм рт.ст., на ЭКГ (рис. 2, запись прикроватного монитора) зафиксированы реперфузионные аритмии — частые желудочковые экстрасистолы, эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма, не сопровождавшиеся нарушениями гемодинамики.



**Рис. 1 (А, Б).** Электрокардиограмма больного до (А) и после (Б) тромболитика.



**Рис. 2.** ЭКГ (запись прикроватного монитора) через 15 мин после начала тромболитической терапии.



**Рис. 3 (А, Б).** Коронароангиография: кровоток ТІМІ 3 в инфарктзависимой передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии после ТЛТ (А) и после стентирования (Б) (стрелками указана зона стеноза и установки стента).

На ЭКГ через 90 мин от начала ТЛТ (рис. 1Б) отмечена резолюция сегмента ST-T в V1-V6, I, AVL до изолинии, реципрокные изменения в отведениях II, III, AVF также регрессировали, что указывало на эффективность фармакологической реперфузии. Осложнений ТЛТ не было.

Спустя 12 ч (при появлении возможности) пациенту, согласно рекомендациям, была выполнена коронароангиография (КАГ), выявлен критический стеноз инфаркт-ответственной передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с нор-

мальным антеградным кровотоком дистальнее места окклюзии (кровоток ТІМІ 3 по классификации кровотока по шкале ТІМІ) и выполнено стентирование инфаркт-ответственной передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (рис. 3).

Вмешательство прошло без осложнений, результат признан удовлетворительным, болевой синдром не рецидивировал. При эхокардиографии выявлена зона нарушения локальной сократимости в виде акинезии среднего переднеперегородочного и среднего переднего сегментов левого желудочка, его систолическая функция была сохранена (фракция выброса — 68%). Спустя двое суток больной самостоятельно покинул клинику.

Известно, что наилучшие результаты при лечении острого ИМпСТ достигаются тогда, когда успешная реперфузия осуществляется в первые 2-3 ч с момента начала его проявлений. При невозможности проведения ЧКВ в этот период, вполне оправданно осуществление стартового фармакологического реперфузионного лечения, что особенно актуально в современных условиях оказания медицинской помощи больным с острым ИМпСТ в г. Донецке. И с этой целью, как показал наш опыт, можно использовать новый российский препарат неиммуногенной стафилокиназы.

### Литература

1. Myocardial revascularization guidelines 2014. Russ J Cardiol 2015; 118:5-81. Russian (Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал 2015; 118:5-81).
2. Markov VA, Vyshlov EV. Fortelizin® in the treatment of myocardial infarction with elevation ST. Questions of import substitution. Int Med J. Cardiology 2015; 15:34-8. Russian (Марков В. А., Вышлов Е. В. Фортелизин® в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Вопросы импортозамещения. Журнал Международной Медицины. Кардиология 2015; 15:34-8).
3. Markov VA, Vyshlov EV, Karpov RS. Coronary reperfusion in myocardial infarction with elevation ST: problems and solutions. Russ J Cardiol 2015; 1:53-57. Russian (Марков В. А., Вышлов Е. В., Карпов Р. С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. Российский кардиологический журнал 2015; 1:53-57).
4. Kireev KA, Krasnopeev AV, Utkina SV. Clinical case of using Russian thrombolytic drug Fortelizin® in acute coronary syndrome. Rational pharmacotherapy in cardiology 2015; 11:40-4. Russian (Киреев К. А., Краснопеев А. В., Уткина С. В.. Клинический пример применения Российского тромболитического препарата Фортелизин® при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11:40-4).
5. Markin SS, Semyonov AM, Markov VA. New native thrombolytic drug Fortelizin study® in patients with acute myocardial infarction. Sib med J 2012; 27:5-9. Russian (Маркин С. С., Семенов А. М., Марков В. А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных с острым инфарктом миокарда. Сибирский медицинский журнал 2012; 27:5-9).

## ОТЧЕТ ПО ИТОГАМ VI НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

25-26 октября 2016 года в городе Грозный состоялась VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Мероприятие было организовано при содействии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Представительства Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе, Администрации Главы и Правительства Чеченской Республики, Министерства здравоохранения Чеченской Республики, Чеченского государственного университета, Российского кардиологического общества и Фонда содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”.

На церемонии открытия министр здравоохранения Чеченской Республики Эльхан Сулейманов выступил с приветствием участников и отметил, что участие в профессиональных конференциях подобного масштаба является хорошей возможностью повысить уровень знаний для врачей первичного звена и организаторов здравоохранения. Министр выразил глубокую благодарность ведущим ученым, коллегам и всем гостям из других регионов за активное участие в работе конференции. На пленарном заседании выступили главные кардиолог и кардиохирург СКФО с годовым отчетом по организации кардиологической службы и оказания специализированной помощи пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

В конференции приняли участие более 700 врачей и делегатов как из республик Северо-Кавказского федерального округа, так и из различных городов 5 Федеральных округов Российской Федерации.

Научная программа включала более 120 докладов и лекций ведущих экспертов из 26 городов Российской Федерации и стран СНГ. Конференция проводилась параллельно в четырех залах Чеченского государственного университета. Тематика конференции включала вопросы профилактики, распространенности, медикаментозного и хирургического лечения, реабилитации сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, коморбидности в клинической практике и вопросы организации здравоохранения. Проводился мастер класс по функциональной диагностике и эхокардиографии. Организация диспансеризации оказалась одной из актуальных и дискуссионных тем конференции. Были представлены основные аспекты новых европейских рекомендаций и результаты международных клинических исследований в области кардиологии.

Большой интерес вызвали лекции таких ведущих экспертов, как академика РАН, почетного президента Российского кардиологического общества, президента фонда “Кардиопрогресс” Рафаэля Оганова, профессора Кобалава Ж.Д., профессора Аге-

ева Ф.Т., главного врача Астраханского федерального сердечно-сосудистого центра Дмитрия Тарасова, профессора Мамедова М.Н. и т.д. Впервые в научной программе конференции принимали участие эксперты с Урала, из Сибири, Саратова, Ростова на Дону, Санкт-Петербурга и Казахстана. Наряду с этим, около 60% докладов были представлены специалистами из различных регионов Северного Кавказа, включая Чеченскую Республику. Отрадно, что 8 ведущих кардиологических институтов, центров и ВУЗов организовали собственные симпозиумы по различным направлениям кардиологии и терапии. Новиз-



ной научной программы этого года было проведение 4 симпозиумов по интервенционной кардиологии и кардиохирургии с участием специалистов из различных республик Северо-Кавказского федерального округа и федеральных центров. В научную программу были включены 2 симпозиума молодых ученых с участием 10 докладчиков. Все доклады сопровождались дискуссиями.

К конференции опубликован сборник научных трудов (300 тезисов из 60 городов России и стран СНГ), являющийся приложением октябрьского номера журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.



В рамках конференции также была организована выставка производителей лекарственных препаратов и медицинской техники. В нем принимали участие 9 компаний. Делегаты получили медицинскую литературу, информационные буклеты и диски с международными клиническими рекомендациями.

Департамент культуры города Грозный подготовил концертную программу с участием мастеров искусства Чеченской Республики. Необходимо подчеркнуть, что участие и регистрация делегатов, кофе-брейки и торжественный фуршет осуществлялись бесплатно.

По итогам работы конференции делегаты получили свидетельства об обучении в рамках реализации новой модели непрерывного медицинского образования с 12 кредитными часами.

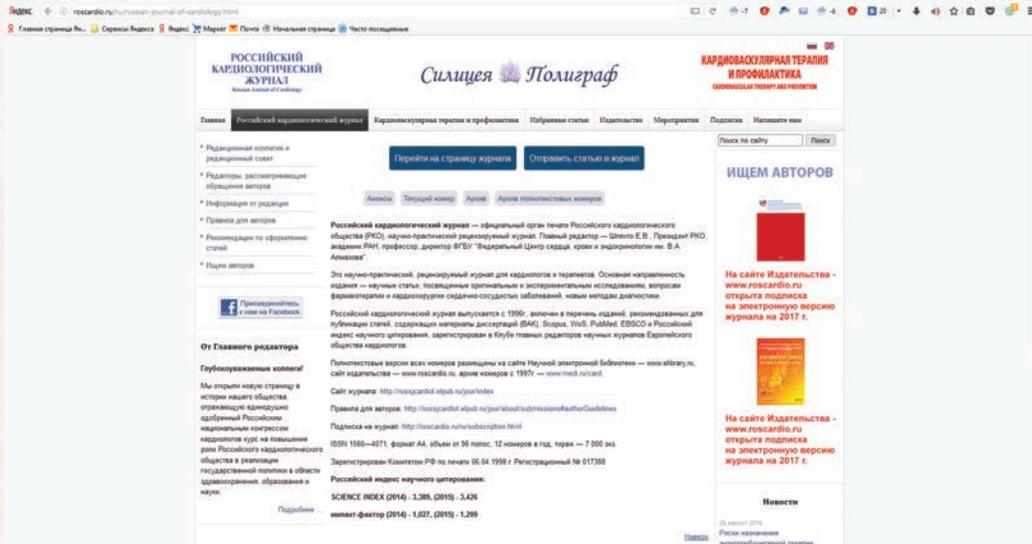
Были вручены дипломы и подарки 5 врачам за вклад в развитие кардиологической службы. В первый день конференции Министр здравоохранения Чеченской Республики, пригласив 15 ведущих экспертов из Северного Кавказа, других регионов России и Казахстана в Минздрав, выразил слова благодарности от Главы Республики за оказание содействия в образовании врачей Чеченской Республики и соседних регионов. Была организована пресс-конференция с участием ведущих профессоров. Позже Глава Республики Чеченской Республики Рамзан Кадыров принял 5 выдающихся российских ученых и президента ассоциации терапевтов Казахстана. Ученые выразили готовность в помощи подготовки специалистов для здравоохранения Чеченской Республики.

Конференция широко освещалась в федеральных и региональных СМИ. В частности, ЧГТРК Грозный подготовила специальный новостной блок, несколько репортажей и интервью, освещающие работу конференции. Информация о конференции была опубликована в новостных блоках ТАСС, “Вести Кавказа”, “Рамблер новости”, Информационном агентстве “Грозный информ”, а также в профильных СМИ и на официальных сайтах Минздрава в Северо-Кавказском федеральном округе. Информационную поддержку в подготовке и проведении конференции оказали ведущие журналы России: “Кардиология”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Российский кардиологический журнал”, “Рациональная фармакотерапия в кардиологии” и “Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний”.

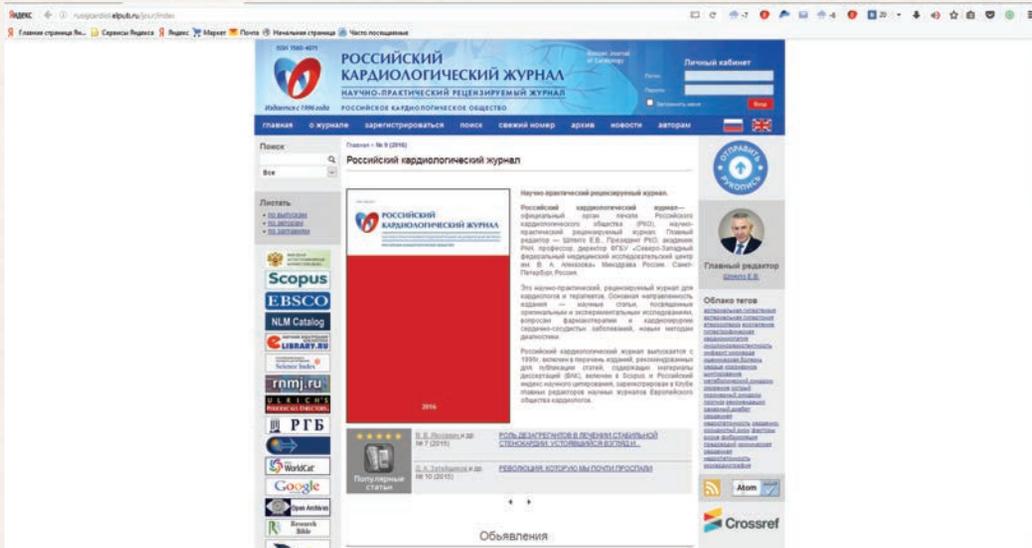
Следующая VII Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа состоится в конце октября 2017 года в двух городах Дагестана — в Махачкале и Дербенте, с международным участием. Подробная информация, фото и видео материалы о мероприятии представлены на официальном сайте фонда “Кардиопрогресс” [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru).

2007г	12,0	68,0	0,0
2008г	12,8	68,0	32,0
2009г	12,8	67,1	20,0
2010г	21,4	61,4	17,1

**Уважаемые читатели!**  
Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:  
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

### Российский кардиологический журнал 2017

**Электронная версия**

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

**12 номеров**

(годовая подписка)

**1200-00 руб**

**ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:**

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования

ISSN 1560-4071

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НЕКОТОРЫЕ ВИДЫ ПОДПИСКИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

АТФ

АДФ

ISSN 1560-4071



**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

2017

**Российский кардиологический журнал** — официальный орган печати Российского кардиологического общества.

Научно-практический, рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов. Основная направленность издания — научные статьи, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям, вопросам фармакотерапии и кардиохирургии сердечно-сосудистых заболеваний, новым методам диагностики.

Главный редактор — Шляхто Е. В., президент РКО, академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»

Российский кардиологический журнал

- включен в перечень изданий, рекомендованных для публикации статей, содержащих материалы диссертаций (ВАК).
- зарегистрирован в Клубе главных редакторов научных журналов Европейского общества кардиологов.
- Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2015) — 3,389, импакт-фактор (2015) — 1, 027.
- включен в базу Scopus (2015) — 0,129
- включен в PubMed
- включен в Web of Science (2015) — 0,067
- включен в EBSCO

Сайт журнала: <http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

Правила для авторов: <http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Подписка на журнал: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

ISSN 1560—4071, формат А4, объем от 96 полос, 12 номеров в год, тираж — 7 000 экз.

### Номера российского кардиологического журнала по темам в 2017 году:

1. Острая и хроническая сердечная недостаточность
2. Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания
3. Ишемическая болезнь сердца
4. Артериальная гипертония, сахарный диабет
5. Дислипидемии
6. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
7. Аритмии
8. Интервенционная кардиология и кардиохирургия
9. Номер, подготовленный к Конгрессу кардиологов
10. Кардиогенетика
11. Инфаркт миокарда
12. Методы исследования в кардиологии

группа	2007г	2008г	2009г	2010г
1	12,0	12,8	21,4	68,0
2	0,0	68,0	67,1	61,4
3	0,0	32,0	20,0	17,1

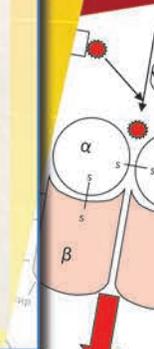
некоторых видов па  
е ИБС (стенокардии  
в 2003г. указана в 2007г.  
2007г  
50,6  
4,5  
14,6  
30,3

ISSN 1

ОЛОГО

СКИЙ

Я  
А



АТФ АДФ