



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Европейские клинические  
рекомендации по кардиологии  
2015 года

Взаимосвязь между  
общим объемом  
эпикардального жира по  
данным компьютерной  
томографии сердца  
и наличием  
фибрилляции  
предсердий

Нарушение регуляции  
стабильности  
генома может быть  
ключевым механизмом  
развития гипертрофии  
левого желудочка при  
артериальной гипертензии

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**  
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**  
**Richard Williams**

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»

# V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 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

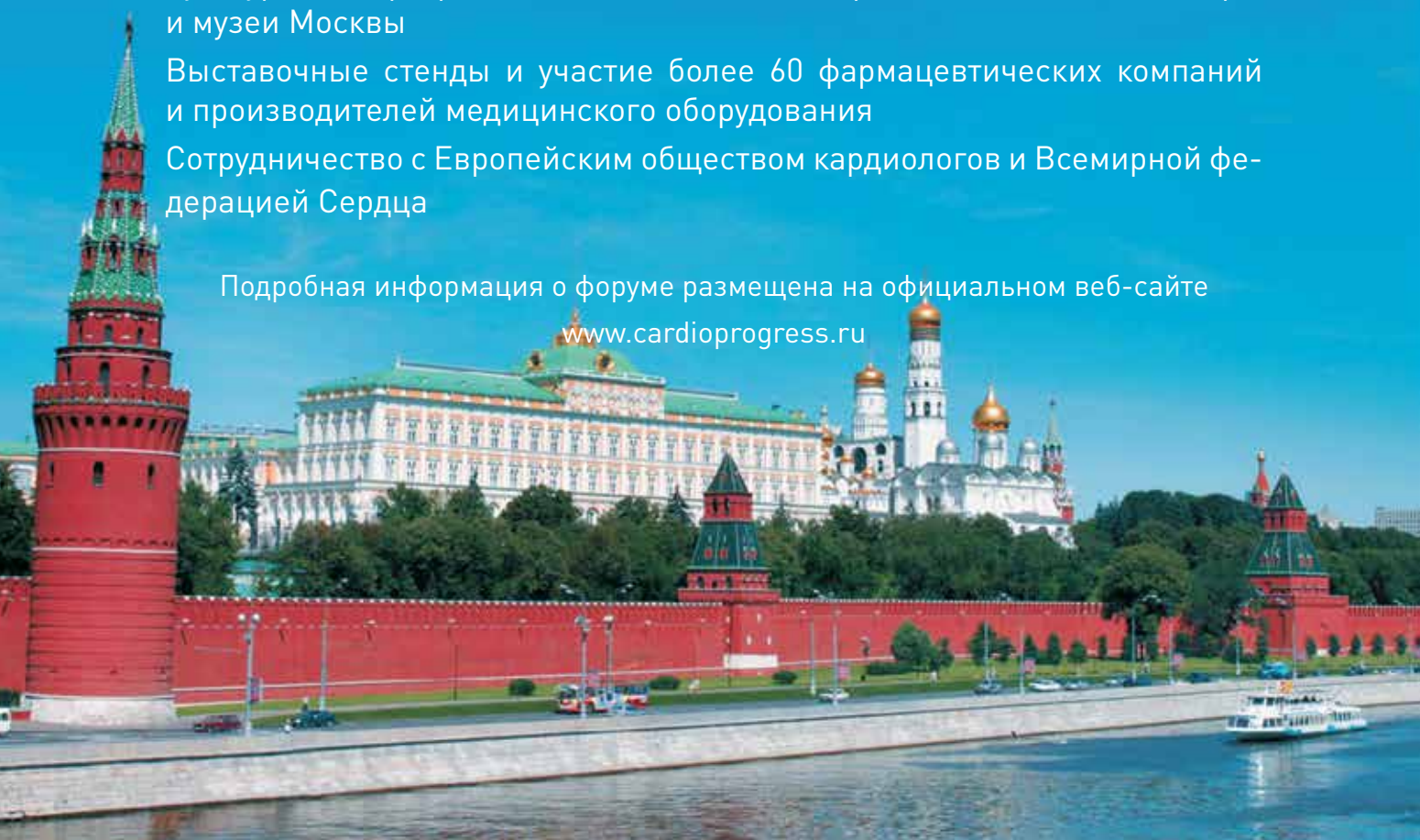
Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы

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.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)



**Международный журнал сердца  
и сосудистых заболеваний  
Издание Фонда содействия развитию  
кардиологии «Кардиопрогресс»**

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации иностранных материалов размещены на сайте [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru).

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Оганов Р.Г., Россия

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Мамедов М.Н., Россия

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Киселева Н.В., Россия

**ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Anna Artyeva, Великобритания

**ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ**

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

**КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ**

Деев А.Д., Россия

**МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Бердалин А.Б., Россия

**КОРРЕКТОР**

Чекрыгина Л.Л., Россия

**Контактная информация:**

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:  
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,  
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

Письма в редакцию отправлять по адресу:  
Мамедов Мехман, заместитель главного  
редактора: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)  
Статьи для публикации отправлять  
по адресу:  
Anna Artyeva, помощник редактора:  
[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 4, номер 9, март 2016

## Содержание

**Обращение главного редактора** ..... 2

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Европейские клинические рекомендации  
по кардиологии 2015 года**  
*Канорский С.Г.* ..... 3

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Ишемическая болезнь сердца у женщин**  
*Стародубова А.В., Кисляк О.А.* ..... 10

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Взаимосвязь между общим объемом эпикардального  
жира по данным компьютерной томографии сердца и  
наличием фибрилляции предсердий**  
*Abdelshafy M, Torky A, Farid A.* ..... 16

**Возможности коррекции сосудистой жесткости у мужчин  
с артериальной гипертензией с использованием двух  
режимов терапии**  
*Дроздецкий С.И., Кучин К.В.* ..... 25

**Нарушение регуляции стабильности генома может быть  
ключевым механизмом развития гипертрофии левого  
желудочка при артериальной гипертензии**  
*Минушкина Л.О., Бражник В.А., Никитин А.Г., Носиков В.В.,  
Затейщиков Д.А.* ..... 36

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой  
гипокалиемией и псевдоишемическими  
ЭКГ-изменениями**  
*Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В.* ..... 48

**Инструкция для авторов** ..... 54



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной, девятый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, обзорная и оригинальные статьи, а также клинический случай.

Передовая статья номера посвящена обзору пяти клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, в т.ч. по внезапной смерти, ведению больных с острым коронарным синдромом и желудочковыми аритмиями, опу-

бликованных в 2015г. В статье анализируются обновления и изменения, внесенные в новые версии рекомендаций, что актуально и представляет практический интерес.

В разделе «Обзорные статьи» представлена работа Стародубовой А.В. и Кисляк О.А., посвященная особенностям течения различных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин. Анализируются гендерные различия факторов риска, течения заболевания и прогноза. На основании обзора литературы авторы указывают на необходимость разработки российских критериев для формирования групп повышенного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, дальнейшего изучения особенностей течения ИБС, а также поиска эффективных методов лечения и профилактики.

В раздел «Оригинальные статьи» включены 3 работы. В первой статье приведены результаты исследования по изучению взаимосвязи между объемом эпикардального жира и риском развития фибрилляции предсердий (ФП). Авторы из Египта путем корреляционного анализа значений индекса массы тела, объема эпикардального жира по результатам магнитно-резонансной томографии, данных трансторакальной эхокардиографии еще раз подтвердили гипотезу о локальном патогенном влиянии эпикардального жира на аритмогенные механизмы, приводящие к ФП. Во второй статье приводятся результаты сравнительного исследования по изучению воздействия различных режимов антигипертензивной терапии на показатели сосудистой жесткости у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). Третья работа группы российских ученых, представленная в разделе, посвящена изучению ассоциации полиморфизма генов семейства PPAR, а также генов PARG, PARG и NOS3 с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ. Авторы, в числе которых генетики, показали, что одним из механизмов развития ГЛЖ у больных АГ может быть нарушение равновесия процессов, приводящих к дестабилизации/стабилизации генома.

В разделе «Клинические случаи» описан уникальный клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой гипокалиемией и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями. Представлен краткий обзор по данной форме первичной тубулопатии, отмечена клиническая значимость возможных затруднений для кардиолога при ведении таких больных.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

**Р.Г. Оганов**

Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»





# Европейские клинические рекомендации по кардиологии 2015 года

**Канорский С.Г.\***

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет.  
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4

**Автор:**

**Канорский Сергей Григорьевич**, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки врачей Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Резюме

*В обзоре представлены основные положения 5 клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2015 году: по лечению острых коронарных синдромов без подъемов сегмента ST, по лечению пациентов с желудочковыми аритмиями и предупреждению внезапной сердечной смерти, по диагностике и лечению заболеваний перикарда, по диагностике и лечению легочной гипертензии, по лечению инфекционного эндокардита. Основное внимание уделяется дополнениям и изменениям, появившимся в новых версиях рекомендаций.*

## Ключевые слова

*Клинические рекомендации, острые коронарные синдромы, внезапная сердечная смерть, перикардит, легочная гипертензия, инфекционный эндокардит.*

## European clinical guidelines for cardiology 2015

Kanorskii S.G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

**Autor:**

**Sergey G. Kanorskii**, MD, professor, Head of department № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

## Summary

*The review presents the main provisions of 5 clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology, published in 2015: guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent*

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. 89 172 458 474. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

*ST-segment elevation, guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases, guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, guidelines for the management of infective endocarditis. The focus is on changes introduced in the new version of the guidelines.*

## Keywords

*clinical practice guidelines, acute coronary syndrome, sudden cardiac death, pericarditis, pulmonary hypertension, infectious endocarditis.*

## Список сокращений

ВСС	– внезапная сердечная смерть	ЛГ	– легочная гипертензия
ЖА	– желудочковая аритмия	ОКС↓ST	– острые коронарные синдромы без подъемов сегмента ST
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ЭКГ	– электрокардиограмма
ИЭ	– инфекционный эндокардит		
ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия		

В 2015 г. Европейское общество кардиологов выпустило 5 новых клинических рекомендаций, разработанных рабочими группами экспертов и рецензентов; они охватывают следующие темы: острые коронарные синдромы без стойких подъемов сегмента ST (ОКС↓ST), желудочковые аритмии (ЖА) и внезапная сердечная смерть (ВСС), заболевания перикарда, легочная гипертензия (ЛГ), инфекционный эндокардит (ИЭ). В этих рекомендациях суммированы все современные научные данные по перечисленным темам, обеспечивая ценный образовательный ресурс для практикующих врачей.

## Рекомендации по лечению ОКС↓ST

Рекомендации по лечению ОКС↓ST подготовлены группой экспертов Европейского общества кардиологов под руководством Roffi M., et al [1]. Предыдущие рекомендации по этой проблеме были опубликованы в 2011 г. В новой версии документа основные изменения касаются диагностики ОКС↓ST, мониторинга сердечного ритма, стратификации риска и стратегии лечения.

У пациентов с подозрением на ОКС↓ST следует определять уровень сердечных тропонинов, используя чувствительный или высокочувствительный тест, результаты которого должны быть получены в течение 60 мин. В дополнение к протоколу быстрой диагностики в сроки от 0 до 3 ч, уже предложенному в предыдущей версии рекомендаций, теперь в сроки от 0 до 1 ч следует применять высокочувствительный тропониновый тест, если он доступен, для решения вопроса о необходимости стационарного лечения. Дополнительное тести-

рование через 3–6 ч показано, если первые 2 исследования уровня тропонина не являются окончательными, и клиническое состояние, по-прежнему, заставляет подозревать ОКС.

Непрерывный мониторинг сердечного ритма рекомендуется, пока диагноз ОКС↓ST не будет установлен или исключен. Пациенты с ОКС↓ST должны быть госпитализированы в палаты интенсивного наблюдения. Мониторинг сердечного ритма в течение 24 ч или до выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) следует рассматривать для пациентов с ОКС↓ST и низким риском опасных аритмий. Мониторинг сердечного ритма ≥ 24 ч показан пациентам с ОКС↓ST и умеренным или высоким риском аритмий. При отсутствии признаков или симптомов продолжающейся ишемии мониторинг ритма может быть необходим только у отдельных пациентов с нестабильной стенокардией, т. е. с отрицательным результатом высокочувствительного тропонинового теста.

В тексте содержатся новые критерии стратификации риска у больных с ОКС↓ST, которые позволяют выбирать стратегию лечения и сроки проведения инвазивного вмешательства. Наличие критериев очень высокого риска: гемодинамическая нестабильность/кардиогенный шок, продолжающаяся, несмотря на лечение, боль в груди, угрожающие жизни аритмии/остановка сердца, механические осложнения инфаркта миокарда, острая сердечная недостаточность, динамические смещения ST-T электрокардиограммы (ЭКГ) предполагают выполнение коронарной ангиографии и реваскуляризации миокарда в срок до 2 часов. Критерии очень

высокого риска (повышение уровня тропонинов, динамические изменения сегмента ST или зубца T, риск по GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) > 140 баллов) требуют инвазивной стратегии в период до 24 ч. Критерии промежуточного риска – сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ранняя постинфарктная стенокардия, фракция выброса левого желудочка < 40% или застойная сердечная недостаточность, перенесенные ЧКВ или коронарное шунтирование, риск по GRACE > 109 и < 140 баллов, предполагают инвазивную стратегию лечения в течение ближайших 72 ч. Отсутствие всех перечисленных выше критериев риска позволяет ограничиться консервативной стратегией лечения.

В центрах, осуществляющих лечение больных с ОКС, рекомендовано переходить от применения бедренного доступа при коронарной ангиографии и ЧКВ к радиальному доступу. При выполнении ЧКВ предпочтительна имплантация стентов с лекарственным покрытием нового поколения. Даже если из-за повышенного риска кровотечения планируется очень короткая (30 сут.) продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии, стенты с лекарственным покрытием нового поколения могут рассматриваться перед голометаллическими стентами.

### **Рекомендации по лечению пациентов с ЖА и предупреждению ВСС**

Группа экспертов подготовила рекомендации Европейского общества кардиологов по ЖА и ВСС при поддержке Европейской ассоциации педиатрической и врожденной кардиологии [2]. По сравнению с предыдущим текстом 2006 г, новый документ содержит ряд обновлений с целью повышения эффективности предупреждения ВСС у больных с ЖА.

Кардиальная патология, наиболее часто приводящая к ВСС, включает каналопатии, кардиомиопатии, миокардит, токсикоманию у молодых и хронические дегенеративные заболевания у пожилых людей. Впервые анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты рекомендован в качестве элемента стандартного патологоанатомического исследования с целью определения наличия каналопатии у внезапно умерших.

Осознавая ключевую роль выявления угрожающих жизни ЖА в профилактике ВСС, авторы рекомендаций предлагают ряд способов обследования пациентов. Регистрация стандартной ЭКГ в 12 отведениях показана всем пациентам с подо-

зрением на ЖА (класс доказательства I, уровень доказательства A). Амбулаторный мониторинг ЭКГ целесообразен для обнаружения и диагностики аритмии, оценки продолжительности интервала QT, смещений сегмента ST (I A). Регистраторы сердечных событий могут использоваться у пациентов со спорадическими симптомами, заставляющими подозревать ЖА (I B). Имплантируемые петлевые регистраторы целесообразны, когда симптомы носят спорадический характер, и предположительно связаны с аритмией, а также когда связь аритмии с симптомами не может быть установлена с помощью обычных методов (I B). Сигнал-усредненная ЭКГ помогает диагностировать аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (I B).

Нагрузочное тестирование показано взрослым с ЖА и промежуточной/высокой вероятностью ишемической болезни сердца (ИБС) (I B), пациентам с известной или подозреваемой ЖА, индуцируемой нагрузкой (I B), может рассматриваться для оценки ответа на фармакотерапию или абляцию у пациентов с ЖА, индуцируемой физической нагрузкой (IIa C).

Эхокардиография позволяет оценить функцию левого желудочка и выявить структурную патологию сердца у пациентов с подозреваемой/документированной ЖА или риском развития опасной ЖА/ВСС (I B). Нагрузочное тестирование с визуализацией показано для обнаружения безболевого ишемии миокарда у пациентов с ЖА и промежуточной вероятностью наличия ИБС, при которых ЭКГ-контроль менее надежен (I B). Фармакологический стресс-тест с визуализацией целесообразен у пациентов с ЖА и промежуточной вероятностью наличия ИБС, не способных адекватно выполнить тест с физической нагрузкой (I B). Компьютерная или магнитно-резонансная томография может быть показана для пациентов с ЖА, когда эхокардиография не обеспечивает точную оценку функции левого и правого желудочков или структурных изменений сердца (IIa B).

Коронарная ангиография является способом подтверждения или исключения значительной обструктивной ИБС у пациентов с угрожающими жизни ЖА или переживших ВСС при промежуточной или высокой вероятности наличия ИБС (IIa C). Электрофизиологическое исследование сердца рекомендуется пациентам с перенесенным инфарктом миокарда и симптомами, напоминающими желудочковую тахикардию (I B), больным с синкопе и подозрением на бради- или тахикардии (I C).

Оно может быть показано для проведения дифференциальной диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и таких сравнительно доброкачественных состояний как тахикардия выносящего тракта правого желудочка, а также саркоидоз (IIb B).

Рекомендуемые аппаратные методы лечения пациентов с ЖА включают имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), подкожные дефибрилляторы и носимые кардиовертеры-дефибрилляторы. ИКД рекомендуют для вторичной профилактики ВСС и лечения желудочковой тахикардии, первичной профилактики ВСС у пациентов с тяжелой дисфункцией левого желудочка. В обновленном тексте рекомендаций подкожный дефибриллятор можно рассматривать в качестве альтернативного лечения ЖА у молодых больных, лиц с ограничениями трансвенозного доступа или инфекцией. Однако такой аппарат не подходит для пациентов, нуждающихся в электрокардиостимуляции при возникновении брадикардии, сердечной ресинхронизирующей терапии, а также больных с тахиаритмиями, которые могут быть прекращены с помощью антитахикардической стимуляции. Носимые дефибрилляторы теперь могут использоваться для пациентов с кратковременным риском ВСС, у которых не могут быть применены ИКД.

Катетерная абляция рекомендуется для пациентов с непрерывной желудочковой тахикардией или «электрическим штормом», обусловленными рубцовыми изменениями миокарда, при ИБС и повторных соответствующих разрядах ИКД в связи с рецидивирующей устойчивой желудочковой тахикардией. В новые рекомендации добавили положение о выполнении абляции после первого эпизода устойчивой желудочковой тахикардии у больных ИБС с ИКД.

Ресинхронизирующая терапия в настоящее время рекомендуется для первичной профилактики ВСС у отобранных пациентов с синусовым ритмом и хронической сердечной недостаточностью II, III функционального класса (NYHA) и амбулаторных больных IV класса.

В тексте содержится отдельная таблица рекомендаций по лечению больных с кардиомиопатиями с целью предупреждения ВСС.

Обновлены диагностические критерии и рекомендации по лечению наследственных первичных синдромов аритмии. При синдроме удлиненного интервала QT подтверждено использование ИКД у выживших после остановки сердца; профилак-

тическое использование ИКД может рассматриваться у пациентов высокого риска. Пережившие остановку сердца при синдроме короткого интервала QT должны получать терапию ИКД для вторичной профилактики. ИКД используют у реанимированных при остановке сердца при синдроме Бругада или катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Дифференцированная медикаментозная терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы и антиаритмические препараты I класса) также можно рекомендовать для пациентов с этими синдромами.

### **Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда**

Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда подготовила группа экспертов Европейского общества кардиологов при поддержке Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии [3]. Предыдущий текст рекомендаций по этой проблеме опубликован в 2004 г. В центре внимания новых рекомендаций диагностические мероприятия и лечебные стратегии при болезнях перикарда.

Предлагается простая этиологическая классификация заболеваний перикарда, согласно которой они делятся на инфекционные и неинфекционные. Основными причинами заболеваний перикарда являются вирусы (в развитых странах), а также бактерии (чаще микобактерия туберкулеза), реже встречаются опухолевый перикардит и перикардит, связанный с системным (обычно аутоиммунным) заболеванием. Классические перикардальные синдромы включают перикардит, выпот в полость перикарда, тампонаду сердца и констриктивный перикардит. Выпот в полость перикарда и тампонада сердца возможны и без перикардита.

Острый перикардит определяется при наличии, по меньшей мере, двух из следующих критериев: типичная для перикардита боль в груди, шум трения перикарда, новые распространенные подъемы сегмента ST или депрессия PR на ЭКГ, перикардальный выпот. Непрекращающийся перикардит определяют как перикардит продолжительностью > 4 (до 6) нед., но < 3 мес. без ремиссии. Рецидивирующим называют перикардит, новый эпизод которого возникает после документально зарегистрированного первого эпизода острого перикардита и бессимптомного интервала от 4 до 6 нед. Перикардит продолжительностью > 3 мес. определяют как хронический.

Авторы рекомендаций перечисляют предикторы плохого прогноза перикардита, разделяя их на



большие: лихорадка > 38 °С, подострое начало, большой перикардиальный выпот, тампонада сердца, отсутствие реакции на аспирин или нестероидные противовоспалительные препараты после по крайней мере, 1 нед. их применения, и малые: миоперикардит, снижение иммунитета, травма, антикоагулянтная терапия *per os*.

При подозрении на перикардит на первом уровне диагностики во всех случаях необходимы определение маркеров воспаления – лейкоцитоз, С-реактивный белок и др., функции почек, печени и щитовидной железы, маркеров поражения миокарда – сердечные тропонины, креатинкиназа, регистрация ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография. На втором уровне диагностики, при недостаточной информативности исследований первого уровня, могут выполняться компьютерная томография или магнитно-резонансная томография сердца, а также анализ перикардиальной жидкости с целью определения бактерий, клеток опухолей при большом выпоте, не реагирующем на стандартную противовоспалительную терапию. Дополнительные исследования для выяснения этиологии перикардита следует проводить с учетом клинической картины при наличии предикторов высокого риска неблагоприятного исхода.

Перикардиальный выпот классифицируют в соответствии с особенностями развития – острый, подострый или хронический, размером – малый < 10 мм, умеренный – 10–20 мм или большой > 20 мм, распределения – круговой или разделенный на фрагменты, и состава – трансудат или экссудат. В соответствии с этиологией идентифицируют следующие варианты перикардита – идиопатический, при злокачественном новообразовании, инфекционный, ятрогенный при заболеваниях соединительной ткани. Комплексная оценка предполагаемого перикардиального выпота должна включать рентгенографию органов грудной клетки, оценку уровней маркеров воспаления, трансторакальную эхокардиографию, компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию сердца у пациентов с выпотом, разделенным на фрагменты, утолщениями перикарда, аномалиями грудной клетки.

К наиболее частым причинам тампонады сердца относят перикардит, туберкулез, ятрогенные воздействия, травмы и новообразования. Эхокардиография рекомендуется в качестве визуализирующего метода первого выбора для оценки размера, локализации и степени гемодинами-

ческих последствий перикардиального выпота. Выявленная тампонада сердца требует срочного перикардиоцентеза или хирургического дренирования.

Констриктивный перикардит может возникать после практически любой болезни перикарда, но редко является следствием рецидивирующего перикардита. Наиболее часто встречается идиопатический констриктивный перикардит, другие распространенные его причины – вирусная инфекция, кардиальная хирургия, лучевая терапия, заболевания соединительной ткани, перенесенная инфекция, не связанная с вирусами. Трансторакальная эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки рекомендуются для всех пациентов с подозрением на констриктивный перикардит. Компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца показаны в качестве методов визуализации второго уровня для оценки кальцификации, толщины и степени расширения перикарда. Катетеризация сердца целесообразна, когда неинвазивные методы диагностики не позволяют точно диагностировать констрикцию.

Лечение острого и рецидивирующего перикардита у пациентов высокого риска следует проводить в стационаре (I B). Колхицин по 0,5 мг 2 раза в сут. (1 раз в сут. пациентам с массой тела < 70 кг или непереносимостью высоких доз) рекомендуется в качестве терапии первой линии в дополнение к аспирину или нестероидным противовоспалительным препаратам в течение 3 мес. при остром и 6 мес. при рецидивирующем перикардите (I A). Кортикостероиды не рекомендуются в качестве терапии первой линии при остром и рецидивирующем перикардитах (III C). Уровень С-реактивного белка в плазме крови можно использовать для определения продолжительности лечения и оценки ответа на терапию (IIa C). При экссудативном перикардите аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты или колхицин рекомендуют для лечения, если перикардиальный выпот ассоциируется с системным воспалением (I C). Перикардиоцентез или хирургическое дренирование целесообразно использовать при тампонаде сердца или симптоматическом умеренном/большом перикардиальном выпоте, не реагирующем на медикаментозную терапию, и подозрении на неизвестную бактериальную или опухолевую этиологию (I C). Рекомендуется целенаправленная терапия перикардиального выпота при установлении его этиологии (I C). Основным методом лечения хро-

нического констриктивного перикардита является перикардэктомия (I C). Медикаментозная терапия конкретных причин перикардита показана для предотвращения прогрессирования констрикции (I C). Эмпирическая противовоспалительная терапия может рассматриваться в случаях транзиторной или впервые диагностированной констрикции при наличии доказательств сопутствующего воспаления перикарда (IIb C).

## **Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ**

Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по ЛГ подготовлены при поддержке Европейской ассоциации педиатрической и врожденной кардиологии, Международного общества по трансплантации сердца и легких [4]. Предыдущий документ по данной проблеме был опубликован в 2009 г.

Указано, что ЛГ может включать несколько клинических состояний и осложнять ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. ЛГ определяется как увеличение среднего давления в легочной артерии в покое до  $\geq 25$  мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца. Определения ЛГ и прекапиллярной ЛГ в новых рекомендациях не изменились, но определение посткапиллярной ЛГ было пересмотрено.

Предложенная клиническая классификация ЛГ включает в себя новые состояния, недавно выявленные генные мутации и несколько других изменений. Теперь основные пункты классификации:

- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- ЛГ вследствие болезней левых отделов сердца;
- ЛГ из-за легочных заболеваний или гипоксии;
- хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другая обструктивная патология легочной артерии;
- ЛГ с неясными или многофакторными механизмами.

Диагноз ЛГ основывается на оценке симптомов, физикальном обследовании, анализе исследований, определяющих гемодинамические критерии, этиологию и тяжесть функционального и гемодинамического состояния. Основная причина ЛГ должна быть идентифицирована в соответствии с клинической классификацией.

Катетеризация правых отделов сердца рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ и обоснования решения по выбору лечения. Она также

рекомендуется пациентам с ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца, болезней легких или хронической тромбоэмболической ЛГ. Тестирование реактивности сосудов во время катетеризации правых отделов сердца рекомендуется у пациентов с идиопатической, наследственной, индуцированной лекарством или токсином ЛАГ для выявления больных, которых можно лечить с помощью высоких доз блокаторов медленных кальциевых каналов. Тяжесть ЛАГ должна оцениваться по клиническим данным, результатам нагрузочных тестов, биохимических маркеров, эхокардиографического и гемодинамических исследований с последующим динамическим контролем у стабильных пациентов через каждые 3–6 мес. Пациенткам с ЛАГ следует избегать беременности.

В начале лечения ЛАГ рекомендуется монотерапия или комбинация препаратов для больных, ранее не получавших терапии и пациентов с низким или промежуточным риском. Начальная комбинированная терапия, включающая внутривенное введение аналога простаглицина, рекомендуется больным с высоким риском. Утвержденные методы лечения ЛАГ не рекомендуются пациентам с ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца или легких. Для пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ рекомендуется хирургическая легочная эндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения.

## **Рекомендации по лечению ИЭ**

Рекомендации по ИЭ подготовлены группой экспертов Европейского общества кардиологов при поддержке Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии и Европейской ассоциации ядерной медицины [5]. Предыдущие рекомендации по этой проблеме были опубликованы в 2009 г. Авторы нового текста сосредоточились на повышении роли профилактики, принципах работы многопрофильной команды врачей, мультимодальности визуализирующих методик диагностики, новых диагностических критериях и раннем хирургическом лечении ИЭ.

В новых рекомендациях подчеркивается ключевая роль общей профилактики ИЭ, а не только антибиотикопрофилактики. Использование профилактики по-прежнему рекомендуется у пациентов с предрасполагающими кардиологическими состояниями, направляющихся на процедуры, связанные с риском развития ИЭ. К больным высокого риска ИЭ относятся лица с протезом клапана,

ИЭ в анамнезе или врожденным пороком сердца. Антибиотикопрофилактику следует рассматривать только при проведении стоматологических процедур, требующих манипуляций с десневой или периапикальной областями зубов или перфорации слизистой оболочки полости рта. Хорошая гигиена полости рта и регулярные стоматологические осмотры более важны для снижения риска ИЭ. Уязвимые пациенты, подвергающиеся высоко-рискованным стоматологическим процедурам, должны получать амоксициллин или ампициллин, или клиндамицин при аллергии на пенициллин. Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при процедурах на дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, мочеполовой системе, коже и мягких тканях.

Работа многопрофильной хирургической бригады, использующей стандартизированный протокол лечения ИЭ, обеспечивает значительное снижение смертности. Пациентов с осложненным ИЭ рекомендуется обследовать и лечить на ранней стадии болезни в центре с возможностями хирургического вмешательства и наличием квалифицированной команды, включающей инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалистов по визуализирующим методам исследования, кардиохирурга и, при необходимости, врача, специализирующегося в лечении ИБС.

Трансторакальная эхокардиография рекомендуется в качестве визуализирующего исследования первой линии для диагностики предполагаемого ИЭ и ее можно дополнить проведением чреспищеводной эхокардиографии. Последняя должна быть первоначальным методом визуализации у пациентов с протезом клапана или имплантированным внутрисердечным устройством. В тексте рекомендаций представлены алгоритм диагностики и модифицированные диагностические критерии ИЭ.

В обновленных рекомендациях одобряется раннее хирургическое вмешательство для лечения ИЭ. Сердечная недостаточность является наиболее частым осложнением ИЭ и распространенным показанием к проведению операции на клапанах сердца. Вторым и третьим показаниями к операции служат неконтролируемая инфекция и необходимость профилактики эмболии, соответственно.

Ограниченный объем настоящей статьи не позволяет изложить все важные положения новых клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2015 года. Полные их тексты доступны на сайте <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Clinical-Practice-Guidelines-list/listings>.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].
3. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36 (42): 2921–64.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].
5. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29. [Epub ahead of print].



# Ишемическая болезнь сердца у женщин

Стародубова А.В.<sup>1,2\*</sup>, Кисляк О.А.<sup>1</sup>, Червякова Ю.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт питания».  
109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14

## Авторы:

**Стародубова Антонина Владимировна**, д.м.н., в.и.о. зав. отделом лечебного и профилактического питания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт питания». Доцент кафедры факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;  
**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;  
**Червякова Юлия Борисовна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.

## Резюме

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти у женщин, также как у мужчин, причем в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает больше женщин, чем мужчин. Существуют гендерные особенности формирования и течения ССЗ. Об особенностях формирования и течения ИБС у женщин известно меньше, чем у мужчин. Существует необходимость в разработке российских критериев для формирования групп повышенного риска возникновения ССЗ у женщин, в дальнейшем изучении особенностей течения ИБС, в поиске эффективных методов лечения и профилактики ССЗ у женщин.*

## Ключевые слова

*Ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, гендерные особенности, женщины.*

## Coronary heart disease in women

Starodubova AV, Kislyak OA, Chervyakova YB

### Authors:

**Antonina V. Starodubova**, MD, Head of Department of therapeutic and preventive nutrition, Federal State Scientific Institution «Research Institute of Nutrition». Associate Professor of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;

**Oksana A. Kislyak**, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;

**Julia B. Chervyakova**, MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov.

## Summary

*Cardiovascular disease (CVD) represents the leading cause of death among women as well as men. The number of deaths due to CVD in women are greater than in men. There are significant gender-related differences concerning CVD. It is less known about CHD in women than in men. There is a need to develop a risk score scale for women in Russia, and for further investigations in the field of treatment and prevention of CVD in women.*

## Key words

*coronary heart disease, cardiovascular disease, gender differences, women*

## Список сокращений

АБ	– атеросклеротическая бляшка
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ОКС	– острый коронарный синдром
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ	– ультразвуковое исследование

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти у женщин, также как у мужчин, причем в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает больше женщин, чем мужчин [1, 2]. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин [3]. Но в последнее время в ряде развитых стран отмечается снижения риска развития ССЗ у мужчин на фоне повышения риска ССЗ у женщин [4].

Список традиционных факторов риска у мужчин и у женщин одинаков, но некоторые из них – курение, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия, у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [5]. У молодых женщин при отсутствии 5 основных факторов риска: курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела, ИБС и ССЗ встречаются редко. Но только 20% женщин < 40 лет удовлетворяют этим критериям низкого риска, в то время как 48% женщин имеют  $\geq 3$  метаболических фактора риска ИБС [6]. В РФ распространенность факторов риска, в т.ч. метаболических, среди женщин несколько выше, чем среди мужчин: повышенное артериальное давление (АД) 48,4% и 46,6%, избыточная масса тела 62,8% и 56,2%, ожирение 32,9% и 18,6%, уровень общего холестерина  $>5$  ммоль/л 56,4% и 47,8%, соответственно [7].

Известно, что увеличение числа и сочетание нескольких факторов риска оказывает кумулятивный эффект на риск возникновения ССЗ как у мужчин,

так и у женщин [8]. В исследовании, длившемся  $> 30$  лет, с участием женщин в возрасте 18–39 лет, исходно не имевших ССЗ, было установлено, что наиболее низкая заболеваемость ИБС была у женщин без факторов риска ССЗ. В то же время у женщин с одним фактором риска заболеваемость была выше в 2,4 раза, а у женщин с наличием  $\geq 2$  факторов риска – в 5,4 раза [6]. В Европе и в РФ наиболее распространена шкала оценки риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), а в США – Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score). Показано, что при использовании Фремингемской шкалы, учитывающей возраст, артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет и гиперлипидемию, большинство людей среднего возраста классифицируется как пациенты с низким или умеренным риском, и  $> 3/4$  женщин до 80 лет имеют 10-летний Фремингемский риск ССЗ  $< 10\%$ , что недостаточно точно отражает ситуацию [9]. Поэтому эксперты все чаще заявляют о необходимости кардиологических исследований с более широким включением женщин, и, что нужно учитывать специфические для женского пола факторы риска при прогнозе ССЗ у женщин. Специально для оценки сердечно-сосудистого риска у женщин в США был разработан алгоритм оценки риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score). Основным отличием этой шкалы от Фремингемской является включение данных о семейном анамнезе по ССЗ и об уровнях высоко-чувствительного С-реактивного белка, а также учет уровня глики-



рованного гемоглобина у пациенток с сахарным диабетом. При использовании этой шкалы в исследовании Women's Health Study 15% женщин с умеренным риском были переквалифицированы в пациенток с высоким риском [10].

### Гендерные особенности ИБС

Существуют половые различия жалоб и симптомов при стабильной ИБС, более частое «атипичное» предъясвление жалоб у женщин, особенно < 55 лет, но в связи с низкой настороженностью в отношении ССЗ у женщин, имеющиеся жалобы часто неверно трактуются и диагноз острого коронарного синдрома (ОКС) может быть не поставлен или выставлен поздно [11]. Во всех возрастных группах при ОКС у женщин типичные боли за грудиной встречаются реже, а вазомоторные и вегетативные симптомы чаще, чем у мужчин [12–14].

Оказалось, что прогноз у женщин с рецидивирующими болями и неокклюзионным поражением сосудов менее благоприятный, чем считали ранее, и он сильно зависит от количества имеющихся сердечно-сосудистых факторов риска. 5-летний риск сердечно-сосудистых событий у женщин, предъясвляющих жалобы, с неокклюзионным поражением коронарных артерий на ~ 50% выше, чем у женщин, предъясвляющих жалобы, но с нормальными коронарными артериями [15].

У женщин во всех возрастных группах реже встречается и в меньшей степени выражено обструктивное поражение коронарных артерий, чем у мужчин [16]. Описано, что морфология атеросклеротических бляшек (АБ) у мужчин и у женщин различается [17]. Состав АБ изменяется при наступлении менопаузы. У женщин в большей степени выражены воспалительные процессы в коронарных артериях, чем у мужчин. Тем не менее, считается, что прогрессирование атеросклероза у женщин среднего возраста происходит медленнее, наблюдается более диффузный характер атеросклероза, характерно поверхностное ремоделирование [18]. Эрозия АБ чаще встречается у женщин с ОКС в более молодом возрасте, в то время как у мужчин и у пожилых женщин чаще наблюдается классический разрыв АБ и последующее тромбообразование [19]. Эрозии АБ могут приводить к дистальной эмболизации микроэмболами и дисфункции микроваскулярной коронарной системы. У женщин чаще наблюдается ОКС без окклюзии коронарных артерий. По-видимому, микроваскулярная дисфункция и субэндокардиальная ишемия при неокклюзиро-

ванных коронарных артериях играют более важную роль у женщин, чем у мужчин. В сонных артериях у женщин также реже возникают АБ, и они более стабильные, чем у мужчин [20]. Одновременно, в небольшой проспективной части исследования WISE (Women's Ischaemia Syndrome Evaluation) нарушение эндотелиальной функции у женщин с ИБС оказалось неблагоприятным прогностическим фактором [21]. Существует мнение, что микроваскулярное повреждение – нарушение вазомоторной и метаболической регуляции мелких коронарных артериол является одним из важных факторов риска ИБС у женщин, и определяет наличие стенокардии при отсутствии значимой окклюзии коронарных артерий [23–25].

Прогрессирование ССЗ зависит от соотношения между процессами повреждения и репарации. Эндогенная мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников, играющих важную роль в процессах репарации, ассоциирована с улучшением процессов восстановления эндотелия, улучшением эндотелиальной функции, снижением атеросклеротического поражения сосудов. У здоровых женщин в репродуктивном возрасте стабильное число этих клеток (CD34+KDR+) было выше, чем у мужчин, а у женщин в постменопаузе не отличалось от их содержания у мужчин того же возраста. Эти различия отражают половые особенности сердечно-сосудистого профиля, сосудистой функции (эндотелиальной дисфункции) и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Эндотелиальные клетки-предшественники у женщин активируются в соответствии с фазами менструального цикла, синхронизировано с уровнями циркулирующего 17-бетаэстрадиола, и, возможно, активно участвуют в защитных процессах у женщин до менопаузы. Экспериментальные работы на животных подтверждают важную роль эстрогена в стимуляции сосудистого восстановления [26].

Важная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы отводится вегетативной нервной системе. Считается, что у мужчин выше активность симпатической нервной системы, а у женщин – парасимпатической. Различия могут быть обусловлены типом распределения жировой ткани, гормональными различиями, а также возрастом, наличием ожирения, воспаления, психосоциальных особенностей. Нарушения деятельности вегетативной нервной системы, измеряемые с помощью вариабельности сердечного ритма, также ассоциированы с протромбогенными изменениями у женщин с ИБС [27].

Коронарная ангиография является золотым стандартом в диагностике заболеваний коронарных артерий, но недостаточно хорошо подходит для диагностики у женщин среднего возраста, поскольку нарушения реакции сосудов, сосудистой реактивности могут играть более важную роль в появлении жалоб, чем наличие стеноза. В исследованиях было показано, что дополнительное измерение резерва коронарного кровотока может выявить нарушение коронарной вазореактивности у женщин с ангинальными жалобами и неокклюзирующим поражением коронарных артерий. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) позволило обнаружить повышенную тромботическую активность у женщин со стабильной и нестабильной ИБС. Таким образом, для улучшения диагностики ИБС у женщин необходимо использование не только коронарной ангиографии, а также определение резерва коронарного кровотока и внутрисосудистого УЗИ, но это не всегда возможно. Рассматриваются возможности более широкого применения неинвазивных методов (перфузионной магнитно-резонансной томографии, радиосцинтиграфических исследований, компьютерной томографии-ангиографии) для выявления ИБС у женщин [28, 29].

Описаны гендерные различия в лечении и в исходах ОКС. В то время как при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST имеются равные преимущества ранних чрескожных коронарных вмешательств у мужчин и у женщин, то у пациентов с низким уровнем риска, с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, терапевтические стратегии различаются. В исследованиях FRISCII (The Framingham and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) и RITA 3 (The Third Randomised Intervention Treatment of Angina trials) у пациентов с нестабильной стенокардией и отрицательными биомаркерами или у пациентов с низким уровнем риска с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST раннее инвазивное вмешательство приводило к снижению смертности у мужчин, но не у женщин [30, 31]. В исследовании WISE, повышенные уровни воспалительных биомаркеров были связаны с неблагоприятными исходами ИБС у женщин, независимо от наличия традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Женщины с ОКС, как правило, старше и у них больше факторов риска. Кроме того, у женщин меньше развита сеть коллатералей, меньше резервный коронарный кровоток, более

выражена микрососудистая дисфункция, что негативно сказывается на прогнозе. Смертность при неокклюзионном поражении коронарных артерий выше у женщин [32, 33]. Госпитальная смертность молодых женщин с ОКС также значительно выше, чем у мужчин того же возраста [34]. Кроме того, у женщин после коронарного вмешательства, особенно при использовании ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, чаще бывают геморрагические осложнения, чем у мужчин [37–38].

## Заключение

Таким образом, проблема сердечно-сосудистого и метаболического риска у женщин в РФ является актуальной. Несомненно, что имеются гендерные особенности формирования и течения ССЗ. При этом следует констатировать, что об особенностях формирования и течения ИБС у женщин известно значительно меньше, чем у мужчин. Существует необходимость в разработке российских критериев для формирования групп повышенного риска возникновения ССЗ у женщин, в дальнейшем изучении особенностей течения и лечения ИБС у пациентов женского пола, в поиске эффективных методов профилактики и лечения ССЗ у женщин.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Geneva: World Health Organization 2009; 91p.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129: e28–292.
3. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1243–62.
4. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1762–6.
5. Maas A, van der Schouw Y, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J*. 2011; 32:1362–8.
6. Daviglius ML, Stamler J, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA*. 2004; 292:1588–92.
7. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2012: European Society

- of Cardiology. Brussels: European Heart Network, Sophia Antipolis; 2012. 122 p.
8. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk 2013: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:S49–73.
  9. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014; 371 (9): 818–27.
  10. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation*. 2004; 109: 2993–9.
  11. Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1561–75.
  12. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009; 95:20–6.
  13. Kisyak OA, Starodubova AV, Hautieva FM, Kopelev AA. Myocardial infarction in overweight women and women with obesity. *Consilium Medicum*. 2010; 10:26–31. Russian (Кисляк О.А., Стародубова А.В., Хаутиева Ф.М., Копелев А.А. Инфаркт миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением. *Consilium Medicum*. 2010; 10:26–31).
  14. Kotova DP, Starodubova AV. Age related changes of arteries in obese females. *Lechebnoe delo*. 2010; 4: 82–7. Russian (Котова Д.П., Стародубова А.В. Особенности возрастных изменений артерий у женщин с ожирением. *Лечебное дело*. 2010; 4: 82–7).
  15. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009; 302:874–82.
  16. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1546–51.
  17. Heer T, Schiele R, Schneider S, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol*. 2002; 89: 511–7.
  18. Frink RJ. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. *J Invasive Cardiol*. 2009; 21: 270–7.
  19. Shaw LJ, Bugiardini R, BaireyMerz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1561–75.
  20. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome. A prognostic study. *Circulation*. 2010; 121:1941–50.
  21. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women. *Circulation*. 2004;109: 722–5.
  22. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010; 121: 2317–25.
  23. Nugent L, Mehta PK, BaireyMerz CN. Gender and microvascular angina. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:37–46.
  24. Wang J, Bingaman S, Huxley VH. Intrinsic sex-specific differences in microvascular endothelial cell phosphodiesterases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298:H1146–54.
  25. Podzolkov V, Vasilyeva L, Matveev V. Gender-specific microcirculatory features in healthy individuals. *Vrach (The Doctor)*. 2013; 3: 55–7. Russian (Подзолков В., Васильева Л., Матвеев В. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц. *Врач*. 2013; 3: 55–7).
  26. Lemieux C, Cloutier I, Tanguay JF. Menstrual cycle influences endothelial progenitor cell regulation: a link to gender differences in vascular protection? *Int J Cardiol*. 2009; 136:200–10.
  27. Von Känel R, Orth-Gomér K. Autonomic function and prothrombotic activity in women after an acute coronary event. *J Womens Health*. 2008; 17:1331–7.
  28. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 3:1030–6.
  29. Shaw LJ, Min JK, Narula J, et al. Sex differences in mortality associated with computed tomographic angiographic measurements of obstructive and nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:473–81.
  30. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA3 trial. *Eur Heart J*. 2004; 25:1641–50.
  31. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 71–80.
  32. Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia. *Clin Cardiol*. 2009; 32: 244–50.
  33. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 843–50.
  34. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1999; 341:226–32.
  35. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation*. 2006; 114:1380–7.
  36. Kruk M, Pregowski J, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasonic study of gender differences in ruptured coronary plaque

- morphology and its associated clinical presentation. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 185–9.
37. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update. *Circulation.* 2006; 113:898–918.
38. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. Impact of the inflammatory and ischemic heart disease markers into the overall cardiovascular mortality in senile citizens of a large city (the data from SAHR trial). *Russ J Cardiol* 2015; 6 (122): 7–13. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR). *Российский кардиологический журнал.* 2015; 6 (122): 7–13).



# Взаимосвязь между общим объемом эпикардимального жира по данным компьютерной томографии сердца и наличием фибрилляции предсердий

**Mohammed Abdelshafy\*<sup>1</sup>, Ahmad Torky<sup>2</sup>, Ahmad Farid<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра кардиологии, <sup>2</sup> кафедра радиологии Университета Бенха, Египет.

## Авторы:

**Mohamed Abdelshafy Tabl**, доктор медицины, преподаватель кардиологии, Медицинский факультет Университета Бенха, Египет;

**Ahmad Torky**, доктор медицины, преподаватель кардиологии, Медицинский факультет Университета Бенха, Египет;

**Ahmad Farid**, доктор медицины, профессор радиологии, Медицинский факультет Университета Бенха, Египет.

## Резюме

### Введение

*Ожирение представляет собой важный фактор риска возникновения фибрилляции предсердий (ФП). Предполагают, что локальные отложения эпикардимальной жировой ткани, отграниченные висцеральным листком перикарда, могут оказывать местное патогенное воздействие на сердечные структуры.*

### Цель

*Определить взаимосвязь между общим объемом эпикардимального жира, измеренного при компьютерной томографии (КТ) без введения контраста, и ФП.*

### Материал и методы

*Данное исследование методом случай-контроль проводили с мая 2013 г по декабрь 2014 г в кардиологическом и радиологическом отделениях больницы Университета Бенхи. В нем приняли участие 50 пациентов с ранее диагностированной ФП, а также контрольная группа из 50 человек без ФП в анамнезе. Всем участникам выполняли КТ-визуализацию сердца с целью измерения общего объема эпикардимального жира (ООЭЖ), наряду с измерением таких показателей для оценки избыточной массы тела путем определения индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и общей массы тела. Пациентам выполняли эхокардиографию с измерением таких*



параметров, как индекс объема левого предсердия (ЛП) и фракция выброса левого желудочка. Кроме того, все участники исследования обследовались на предмет наличия и хронического течения ФП.

### Результаты

Была выявлена статистически значимая связь между ООЭЖ и наличием ФП ( $p < 0,05$ ). Отмечалась статистически значимая положительная корреляция между ООЭЖ и хроническим течением ФП. У пациентов с постоянной формой ФП ООЭЖ был статистически значимо больше по сравнению с таковым у лиц, страдающих пароксизмальной формой ФП ( $p = 0,002$ ). Положительная корреляция отмечена между ООЭЖ и индексом объема ЛП ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,001$ ). Модель множественной логистической регрессии для факторов риска ФП показала, что ООЭЖ является наиболее сильным независимым фактором риска ФП с самым высоким отношением шансов (2,13, 95% доверительный интервал: 1,01–3,06), опережая такие предикторы данного заболевания, как индекс объема ЛП, окружность талии и ИМТ, отношение шансов для которых составило 1,81, 1,55 и 0,80, соответственно.

### Заключение

Эпикардиальный жир повышает вероятность наличия ФП и предрасполагает к ее хроническому течению. Эти взаимосвязи не зависят ни от показателей общего ожирения, ни от чувствительных эхокардиографических параметров, таких как индекс объема ЛП. Полученные результаты согласуются с гипотезой о локальном патогенном влиянии эпикардиального жира на аритмогенные механизмы, приводящие к ФП.

### Ключевые слова

Фибрилляция предсердий, КТ-визуализация сердца, ожирение, эпикардиальный жир.

## The relation between Total Epicardial Fat Volume assessed by Cardiac CT and the presence of Atrial Fibrillation.

Mohammed Abdelshafy MD<sup>1</sup>, Ahmad Torky MD<sup>2</sup>, Ahmad Farid MD<sup>2</sup>

Cardiology department<sup>1</sup>, Radiology department<sup>2</sup>, Benha University, Egypt.

### Authors:

**Mohamed Abdelshafy Tabl**, MD, Lecturer of cardiology, Benha faculty of medicine, Benha University, Benha city, Egypt;

**Ahmad Torky**, MD, Lecturer of radiology, Benha faculty of medicine, Benha University, Benha city, Egypt;

**Ahmad Farid**, MD, Professor of radiology, Benha faculty of medicine, Benha University, Benha city, Egypt.

### Abstract

#### Background

Obesity is an important risk factor for atrial fibrillation (AF). Local epicardial fat enclosed by the visceral pericardial sac has been hypothesized to exert local pathogenic effects on cardiac structures. We aimed to characterize the relationship between total epicardial fat volume assessed by non contrast cardiac CT and AF.

#### Methods

This case control study conducted from May 2013 to December 2014 in cardiology and radiology departments of Benha University Hospitals. Fifty patients with a history of AF were taken up plus control group of 50 reference patients without history of AF. All patients underwent cardiac CT imaging to measure total epicardial fat volume (EFV), together with systemic obesity indices as body mass index (BMI), waist circumference and body weight plus echocardiographic parameters as left atrium (LA) volume index, left ventricular ejection fraction. All these were examined in relation to the presence and chronicity of AF.

#### Results

EFV was significantly associated with the presence of AF ( $p$  values  $< 0.05$ ). Significant positive correlation between EFV and AF chronicity was denoted. Patients with persistent AF had significantly larger EFV versus patients with paroxysmal AF ( $p$  value = 0.002). EFV was positively correlated with LA volume index ( $r = +0.45$ ,  $p < 0.001$ ) Multivariate logistic

regression model for AF risk factors revealed that EFV was the strongest independent risk factor for AF with highest odds ratio (2.13, 95% CI: 1.01 to 3.06) followed by odds ratio (1.81, 1.55 and 0.8) for LA volume index, waist circumference and BMI respectively.

## Conclusion

Epicardial fat is associated with the presence of AF and predicts chronicity. These associations are independent to systemic measures of adiposity and sensitive echocardiographic parameters as LA volume index. These findings are consistent with the hypothesis of a local pathogenic effect of epicardial fat on the arrhythmogenic substrate supporting AF

## Key Words

Atrial fibrillation, cardiac CT imaging, obesity, epicardial fat.

## Список сокращений

ДИ	— доверительный интервал	ООЭЖ	— общий объем эпикардального жира
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ОТ	— окружность талии
ИМТ	— индекс массы тела	ОШ	— отношение шансов
КТ	— компьютерная томография	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛП	— левое предсердие	ФП	— фибрилляция предсердий
МТ	— масса тела	ФР	— факторы риска
ОЛП	— объем левого предсердия	ЭхоКГ	— эхокардиография

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее часто диагностируемую форму аритмии [1]. Она также служит причиной ~ 1/3 госпитализаций [2]. Системное ожирение является распространенным модифицируемым фактором риска (ФР) возникновения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в т.ч. ФП. Помимо опасных эффектов системного ожирения, на состояние сердечно-сосудистой системы оказывает влияние эпикардальный жир, представляющий собой отложения жировой ткани, отграниченные висцеральным листком перикарда. Эпикардальная жировая ткань имеет те же источники кровоснабжения, что и расположенные рядом зоны миокарда, а также выполняет паракринные функции. Эпикардальные жировые отложения могут представлять угрозу за счет метаболической активности; была выдвинута гипотеза о том, что они оказывают местное патологическое провоспалительное воздействие на близлежащие структуры сердца [3]. В последние годы некоторые исследования показали, что увеличение общего объема эпикардального жира (ООЭЖ), измеренного неинвазивным способом при помощи компьютерной томографии (КТ)- или магнитно-резонансной томографии (МРТ)- визуализации, тесно связано с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) или ФП, а также с повышением риска развития осложнений со стороны сердечно-сосуди-

стой системы [4]. В связи с тем, что наличие большого количества эпикардального жира связано с множеством факторов, возник вопрос о том, может ли этот факт быть независимо ассоциирован с риском развития ФП после того, как будет введен поправочный коэффициент на ряд факторов, потенциально связанных с накоплением эпикардального жира. Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между ООЭЖ и наличием и течением ФП с учетом факторов, связанных с эпикардальной жировой тканью.

## Материал и методы

**Исследуемая выборка:** данное исследование методом случай-контроль проводилось с мая 2013 г. по декабрь 2014 г. в кардиологическом и радиологическом отделениях больницы Университета Бенха, а также в местных частных клиниках. 100 участников были отобраны из числа пациентов, наблюдающихся в кардиологическом отделении больницы Университета Бенха. Их возраст варьировал от 45 до 65 лет, а индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах 25–32 кг/м<sup>2</sup>. Участники были распределены по двум группам: группа ФП включала 50 пациентов с ранее диагностированной ФП, контрольная группа включала 50 пациентов с умеренным риском ФП и отсутствием этого заболевания в анамнезе. Контрольная группа соответствовала по возрасту и полу группе с ФП.

Всем участникам в обеих группах была выполнена КТ-визуализация сердца без введения контраста с целью измерения ООЭЖ. Это исследование было одобрено этическим комитетом медицинского факультета Университета Бенха.

### Методы обследования у всех пациентов

- **сбор анамнеза** — были собраны данные о возрасте, половой принадлежности, курении, наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, тиреотоксикоза, а также диагностируемой ранее ФП;
- **антропометрия** — измерение массы тела (МТ) в кг, рост в м, окружность талии (ОТ) в см, а также вычисление индекса МТ (ИМТ), который варьировал от 25 до 32 кг/м<sup>2</sup>;
- **физикальный осмотр** — полный общий осмотр, включая обследование на предмет изменений со стороны сердца;
- **эхокардиография (ЭхоКГ)** — трансторакальную ЭхоКГ проводили с использованием оборудования серийного производства (Vivid Seven, General Electric, Milwaukee, WI). Объем левого предсердия (ОЛП) вычисляли при помощи модифицированного двухпроекционного метода Симпсона, на основании результатов измерений в 2- и 4-камерной апикальных проекциях (рис. 1). Индекс ОЛП рассчитывали как ОЛП в мл / площадь поверхности тела в м<sup>2</sup>. Дилатация ЛП была определена как увеличение индекса ОЛП до  $>22 \pm 6$  мл/м<sup>2</sup> для мужчин и женщин. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) оценивали при помощи метода Симпсона. Снижение ФВ ЛЖ  $<50\%$  было признано считать патологией. Структурные патологические изменения со стороны сердца были определены как умеренная или выраженная клапанная регургитация, или гипертрофия ЛЖ [5];
- **КТ без введения контраста — техника визуализации:** все исследования при помощи КТ были выполнены в различных местных центрах лучевой ди-

агностики, включая отделение КТ в больнице при Университете Бенхи; в последнем случае исследование проводилось при помощи компьютерного томографа The Aquilion ONE ViSION (Toshiba America Medical Systems, USA). Все изображения описывались одним радиологом, имеющим  $> 15$ -летний опыт интерпретации КТ-изображений и не обладающим информацией о наличии у пациентов ФП в анамнезе. Томографию выполняли на участке от бифуркации трахеи до диафрагмы, в кранио-каудальном направлении в момент задержки дыхания. Верхней границей сердца был отмечен срез, соответствующий месту среза легочной артерии. Анатомическим ориентиром нижней границы сердца обычно выбирали самый последний срез миокарда или самый последний срез с участком задней нисходящей артерии [6]. Изображения создавали посредством спирального КТ-сканирования с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией. Поскольку эпикардиальная жировая ткань является сжимаемой структурой, для построения изображения использовали срезы, полученные на момент окончания систолы, что позволяло избежать занижения результатов измерений в момент диастолы за счет компрессии жира тканью миокарда. Для ретроспективного создания трехмерного изображения на необходимом участке на основе аксиальных срезов использовали 3D-преобразователь. Анализ результатов визуализации проводили при помощи многоплоскостного переформатирования изображений (в серии двухмерных изображений в вертикальной, длинноосевой и короткоосевой проекциях), многоплоскостного переформатирования изображений в кривых плоскостях, визуализации тонкостенных структур в проекции максимальной интенсивности и объемной визуализации [6];

- **измерение ООЭЖ** — после получения 5,0-миллиметровых аксиальных срезов париетального перикарда на каждом четвертом срезе его контур

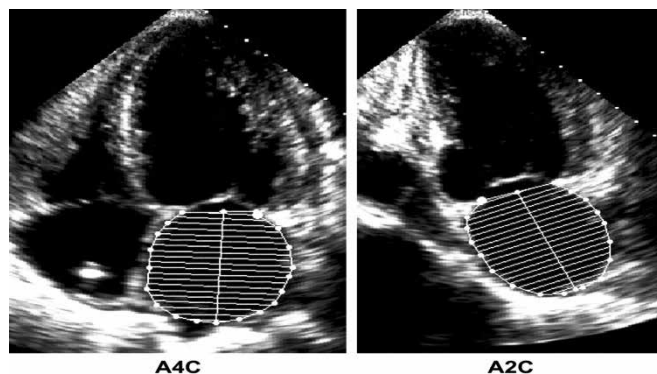


Рис. 1. Объем левого предсердия вычислялся при помощи модифицированного двухпроекционного метода Симпсона.

прорисовывался вручную, начиная от бифуркации легочной артерии и до диафрагмы. После этого при помощи программного обеспечения (Toshiba — Aquilion ONE 640) проводилась автоматическая интерполяция и прорисовка контура париетального перикарда на всех срезах, находящихся между прорисованными вручную срезами, для измерения ООЭЖ в см<sup>3</sup>. Общее число срезов сердца составило 30–40. Все автоматически прорисованные срезы просматривались на предмет точности разметки. Для обеспечения синхронизации изображений по сердечному ритму и минимизации артефактов, вызванных движением, пациенты с ФП получали β-адреноблокаторы, а КТ-исследование проводили им только в том случае, если желудочковые сокращения составляли <80 уд./мин. Среднее время обработки результатов этого исследования составляло 7–10 мин. Затухание рентгеновского луча в жировой ткани на КТ оценивалось в соответствии со стандартными значениями для жировой ткани (при выполнении КТ без введения контраста затухание рентгеновского луча в жировой ткани обычно составляет -30, -190 единиц Хаунсфилда). Участки жировой ткани, попавшие в этот диапазон и находящиеся в пределах висцерального листка перикарда, были обозначены как эпикардиальный жир, а находящиеся в пределах внутренней поверхности грудной клетки — внутригрудной жир [7] (рис. 2).

**Статистический анализ полученных данных** — репортирование, обработка и статистический анализ результатов исследования были проведены с использованием статистического пакета SPSS версии 11 в Университетском отделе научных компьютерных технологий (Американский университет в Каире). Для обработки данных использовались два основных статистических метода:

- *описательная статистика* — количественные переменные представлены в виде среднего, стандартного отклонения и размаха выборки, качественные переменные представлены в виде числа и процентного (%) соотношения;

- *аналитическая статистика* — проводили оценку возможной взаимосвязи между различными факторами и исследуемым заболеванием. Использовались следующие статистические тесты:  $\chi^2$ , точный тест Фишера, t-тест Стьюдента, тест Манна-Уитни; корреляция: корреляционный анализ — статистическая техника, демонстрирующая наличие и силу взаимосвязей между переменными; бинарная логистическая регрессия — статистическая методика, позволяющая оценить выраженность связи между зависимой переменной (обычно обозначаемой Y) и рядом других переменных (независимых переменных). При  $p < 0,05$  различия признавались статистически значимыми.

## Результаты

### Характеристики исследуемой выборки

Группа ФП и контрольная группа соответствовали друг другу по возрастному и гендерному составу ( $p=0,15$ ). Средний возраст участников из группы ФП и контрольной группы составил  $58,56 \pm 8,79$  лет и  $55,80 \pm 7,13$  лет, соответственно.

По данным анамнеза, число участников с сахарным диабетом и тиреотоксикозом было значительно больше ( $p=0,03$  и  $0,01$  соответственно) в группе ФП. Не было выявлено статистически значимых отличий распространенности артериальной гипертензии и курения между группами ( $p > 0,05$ ). Что касается результатов измерений, характеризующих системное ожирение, у пациентов из группы ФП



Рис. 2. Измерение ООЭЖ и внутригрудного жира при помощи КТ без введения контраста

были статистически выше МТ, ИМТ и ОТ ( $p=0,038$ ,  $p=0,01$  и  $p=0,001$ , соответственно).

Что касается различных ЭхоКГ параметров, в группе ФП имели место статистически значимо большие индекс ОЛП и диаметр ЛП ( $p<0,001$ ). В то же время различия ФВ ЛЖ и толщины стенки ЛЖ между группами были статистически незначимыми ( $p=0,2$  и  $p=0,59$ , соответственно).

### Взаимосвязь между ООЭЖ и другими параметрами

В группе ФП ООЭЖ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе —  $170,34 \pm 44,58$  см<sup>3</sup> и  $107,28 \pm 40,08$  см<sup>3</sup>, соответственно ( $p<0,001$ ) (табл. 1).

Таблица 1

#### Сравнение демографических, ЭхоКГ данных и результатов КТ между исследуемыми группами (M±SD)

Показатели	Группа ФП	Контрольная группа	p
Возраст (лет)	58,56±8,79	55,80±7,13	0,15
Мужской пол	35 (70%)	33 (68%)	0,15
МТ (кг)	89,48±10,94	89,48±10,94	0,038
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,21±4,76	27,02±3,60	0,01
ОТ (см)	103,20±7,94	98,10± 6,94	0,001
Артериальная гипертензия	25%	20%	>0,05
Сахарный диабет	20%	6%	0,03
Тиреотоксикоз	12%	0%	0,01
Курение	30%	25%	>0,05
Диаметр ЛП (мм) Размах выборки	43,36±7,11 31–59	31,26±6,66 20–42	<0,001
Индекс ОЛП (мл/м <sup>2</sup> ) Размах выборки	33,5±6,11 29–36	22,56±6,8 20–24	<0,001
ФВ ЛЖ (%) Размах выборки	50,36±8,19 32–62	63,32±6,33 54–75	0,20
Толщина ЛЖ (см) Размах выборки	1,08±0,31 0,60–1,90	1,03±0,37 0,60–1,60	0,59
ООЭЖ Размах выборки	170,34±44,58 см <sup>3</sup> 90–259	107,28±40,08 см <sup>3</sup> 45–211	<0,001

Была выявлена положительная корреляция ООЭЖ с ИМТ ( $r=0,38$ ,  $p=0,007$ ), и индексом ОЛП ( $r=0,39$ ,  $p=0,005$ ), и отрицательная корреляция

с возрастом ( $r=-0,32$ ,  $p=0,02$ ). Отсутствовала корреляция между ООЭЖ и МТ ( $r=0,25$ ,  $p=0,08$ ), ОТ ( $r=0,01$ ,  $p=0,95$ ), ФВ ЛЖ ( $r=0,16$ ,  $p=0,27$ ) и толщиной стенки ЛЖ ( $r=0,21$ ,  $p=0,14$ ) (табл. 2).

Таблица 2

#### Взаимосвязь между объемом перикардиального жира и другими параметрами в группе с ФП

	Объем перикардиального жира (группа с ФП)	
	Коэффициент корреляции, r	p
Возраст (лет)	-0,32	0,02
МТ (кг)	+ 0,25	0,08
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	+ 0,38	0,007
ОТ (см)	+ 0,01	0,95
Индекс ОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	+ 0,39	0,005
ФВ ЛЖ (%)	+ 0,16	0,27
Толщина стенки ЛЖ (см)	+ 0,21	0,14

### Модель множественной логистической регрессии для ФР ФП

При проведении теста Вальда для множественных параметров было выявлено, что ООЭЖ и индекс ОЛП являются независимыми ФР развития ФП с наиболее высоким отношением шансов (ОШ) — 2,13 и 1,81, соответственно, и наиболее высоким значением критерия Вальда — 10,34 и 11,94, соответственно. В то же время такие характеристики системного ожирения, как ИМТ, ОТ и МТ, имели более низкое ОШ — 0,87, 1,55 и 1,02, соответственно, и более низкое значение критерия Вальда — 1,11, 5,65 и 0,18, соответственно (табл. 3). Полученные данные подтверждают, что ООЭЖ, вычисляемый при помощи КТ, и индекс ОЛП, определяемый по данным ЭхоКГ, являются наиболее значимыми независимыми ФР развития ФП.

### Влияние ООЭЖ на течение ФП

У 66% участников из группы ФП была диагностирована пароксизмальная форма заболевания, а у 34% — постоянная форма. Что касается возраста пациентов, отсутствовали статистические различия между подгруппами с пароксизмальной

Таблица 3

#### Модель множественной логистической регрессии для ФР ФП

ФР	Критерий Вальда	p	ОШ (экспоненциальный коэффициент)	Границы 95% ДИ	
				Нижняя	Верхняя
Сахарный диабет	0,03	0,85	0,88	0,07	9,13
Тиреотоксикоз	0,06	0,81	0,91	0,13	8,70
МТ	0,18	0,67	1,02	0,93	1,12
ИМТ	1,11	0,29	0,87	0,66	1,13
ОТ	5,65	0,02	1,55	1,02	1,99
Индекс ОЛП	11,94	0,001	1,81	1,11	2,45
ООЭЖ	10,34	0,001	2,13	1,01	3,06



и постоянной ФП ( $p=0,34$ ). Отмечалась статистически значимая связь между постоянной формой ФП и мужским полом: мужчинами были 88,2% пациентов с постоянной формой ФП и 60% — с пароксизмальной. Между подгруппами с пароксизмальной и постоянной ФП не было выявлено статистически значимых различий распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и тиреотоксикоза ( $p>0,05$ ). У пациентов с постоянной формой ФП имели место большие МТ и ИМТ по сравнению с лицами с пароксизмальной ФП ( $p<0,05$ ).

У участников с постоянной ФП определяется статистически значимо более высокий индекс ОЛП по сравнению с лицами с пароксизмальной формой ФП ( $p=0,005$ ). В то же время статистически значимых различий ФВ ЛЖ и толщины стенки ЛЖ между подгруппами выявлено не было ( $p>0,05$ ). У лиц с постоянной формой ФП отмечался статистически значимо больший ООЭЖ по сравнению с пациентами, страдающими пароксизмальной формой ФП —  $196,29\pm 49,48$  см<sup>3</sup> и  $156,97\pm 35,88$  см<sup>3</sup>, соответственно ( $p=0,002$ ) (табл. 4).

## Обсуждение

В настоящем исследовании участникам выполнялись детальная ЭхоКГ и КТ-исследование без введения контраста с целью получения новой информации о возможной взаимосвязи между местными жировыми отложениями и ФП. Результаты показали, что у лиц с ФП ООЭЖ был статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ) (табл. 1). Отмечали сильную корреляцию между ООЭЖ и хроническим течением

ФП. Пациенты с постоянной формой ФП имели статистически значимо больший ООЭЖ по сравнению с лицами, страдающими пароксизмальной ФП ( $p=0,002$ ) (табл. 4). Полученные результаты согласуются с данными [8], где изучали связь между эпикардальной жировой тканью и хроническим течением ФП при помощи КТ без введения контраста/ Прослежена статистически значимая связь между ООЭЖ с обеими формами ФП. ООЭЖ был ассоциирован как с пароксизмальной ФП — ОШ 1,11, 95% ДИ: 1,01–1,23 ( $p=0,04$ ), так и с постоянной ФП — ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,05–1,33 ( $p=0,004$ ). В этом исследовании наличие эпикардального жира оказалось в значительной степени ассоциированным с наличием ФП — ОШ 2,13; 95% ДИ: 1,01–3,06 ( $p=0,04$ ), причем эта связь не зависела от наличия у участников сахарного диабета, тиреотоксикоза, а также от их МТ, ОТ и ИМТ (табл. 2). Наконец, получена сильная положительная корреляция между ООЭЖ и индексом ОЛП ( $r=+0,39$ ,  $p=0,005$ ). В то же время для показателей, характеризующих наличие системного ожирения, таких как ОТ и МТ, такая положительная корреляция с ООЭЖ была существенно слабее ( $r=+0,01$  и  $+0,25$ ;  $p=0,95$  и  $p=0,08$ , соответственно) (табл. 2). Полученные данные подтверждают, что эпикардальные жировые отложения могут негативно влиять на область предсердий, усугубляя эффекты, вызванные системным ожирением. Такое влияние может влиять на аритмогенные механизмы, приводящие к возникновению ФП.

Несмотря на то, что полученные результаты согласуются с полученными во многих предыдущих исследованиях, представленное исследование является уникальным в данной области, по-

Таблица 4

Сравнение между подгруппами с пароксизмальной и постоянной формами ФП с учетом различных ФП ( $M\pm SD$ )

Показатели	Пароксизмальная ФП n=33	Постоянная ФП n=17	T-критерий	p
Возраст (лет)	59,42±8,22	56,88±9,85	0,97	0,34
Размах выборки	38–78	40–74		
Мужской пол	20 (60%)	15 (88%)	4,02	0,04
Артериальная гипертензия	17 (51,5%)	8 (47,1%)	0,09	0,76
Сахарный диабет	4 (12,1%)	6 (35,5%)	3,77	0,07
Тиреотоксикоз	5 (15,2%)	1 (5,9%)	0,91	0,65
Курение	14 (32,4%)	10 (58,9%)	1,46	0,48
МТ (кг)	85,51±10,40	97,18 ±7,38	4,58	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,68±2,99	34,13±3,55	7,82	<0,001
ОТ (см)	101,97±6,94	105,59±9,37	1,41	0,17
Индекс ОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	31,39±6,25	37,18±7,28	2,93	0,005
ФВ ЛЖ (%)	50,51±8,72	50,06±7,29	0,18	0,85
Толщина ЛЖ (см)	1,10±0,32	1,04±0,29	0,70	0,49
ООЭЖ	156,97±35,88 см <sup>3</sup>	196,29±49,48 см <sup>3</sup>	U-тест Манна-Уитни 3,23	0,002

скольку в нем участникам с ФП выполнялась как КТ для оценки ООЭЖ, так и ЭхоКГ для измерения индекса ОЛП. В работе впервые сообщается о выраженной связи между эпикардиальными жировыми отложениями, индексом ОЛП и возникновением ФП. В предыдущих исследованиях, например, [9], в которой рассматривались результаты Фремингемского исследования сердца и была выявлена связь между эпикардиальным жиром и возникновением ФП ( $p=0,02$ ), не проводилось измерение параметров ЛП в качестве ковариаты для многофакторной модели. В то же время при проведении настоящего исследования была поставлена задача включить параметры ЛП, а также показатели системного ожирения в многофакторную модель, и было показано, что ООЭЖ и индекс ОЛП являются независимыми ФР развития ФП. Изучалась связь [10] между эпикардиальной жировой тканью и размером предсердий с помощью ЭхоКГ у пациентов с морбидным ожирением, получена выраженная корреляция между наличием эпикардиального жира и размером ЛП у больных с ФП. В то же время эта работа имела два недостатка. Во-первых, в ней измерялась толщина эпикардиальной жировой прослойки при помощи ЭхоКГ, а не использовали КТ сердца для определения ООЭЖ, являющаяся, как известно, более точным способом оценки. Во-вторых, в ней применяли такую характеристику, как ОЛП, вместо индекса ОЛП, что может ограничивать генерализацию результатов такого исследования и выводов на их основании [10].

### **Гипотеза о локальном патогенетическом эффекте эпикардиального жира**

На местном уровне наличие перикардиальной жировой ткани связано с повышенным уровнем экспрессии множества маркеров воспаления [11–12]. Также отмечается, что повышение внутрисердечных маркеров воспаления при этом выражено в большей степени, чем повышение уровня периферических маркеров. Особенно высокий уровень воспалительных маркеров отмечается в ЛП, играющем ключевую роль в развитии ФП [13]. Также было показано, что выработка цитокинов провоцирует активацию фибробластов с отложением внеклеточного матрикса и развитием фиброза, вызывающими электро-анатомическое ремоделирование [14]. Таким образом, результаты представленного исследования позволяют подтвердить наблюдение, что эпикардиальная жировая ткань может оказы-

вать негативное воздействие на область предсердий и способствовать аритмогенезу.

Учитывая повышение распространенности и доступности КТ-исследований, оценка ООЭЖ при помощи КТ-визуализации может быть показана для выявления пациентов с ранее недиагностированной или бессимптомной ФП.

Относительно небольшое число пациентов может ограничить возможности генерализации результатов данного исследования и выводов на их основании.

### **Заключение**

Таким образом, было установлено, что эпикардиальный жир повышает вероятность наличия ФП и предрасполагает к ее хроническому течению. При этом и в том, и в другом случае выявленные взаимосвязи не зависели от результатов измерения показателей общего ожирения. ООЭЖ и индекс ОЛП являются независимыми ФР возникновения ФП. Взаимосвязи между изменениями ООЭЖ и ОЛП могут объяснить механизм развития ФП. Полученные результаты согласуются с гипотезой о локальном патогенном влиянии эпикардиального жира на аритмогенные механизмы, приводящие к возникновению ФП.

### **Благодарности**

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам отделений кардиологии и радиологии больницы Университета Бенхи.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### **Литература**

1. Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001 285 (18): 2370–5.
2. Friberg L, Hammar N, Pettersson H and Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). Oxford Journals- Medicine. Euro Heart J. 2007 Vol. 28 (19): 2346–53.
3. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005; 2 (10): 536–43.
4. Damini Dey, Ryo Nakazato, Debiao Liand, Daniel S Berman. Epicardial and thoracic fat — Noninvasive measurement and clinical implications. Cardiovasc Diagn Ther. 2012; 2 (2): 85–93.

5. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, Task Force on Chamber Quantification, American College of Cardiology Echocardiography Committee, American Heart Association, European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Mar; 7 (2): 79–108.
6. Shmilovich H, Damini D, Victor Y, Ronak R, Nakazato R, Otaki Y, et al: Threshold for the Upper Normal Limit of Indexed Epicardial Fat Volume Derivation in a Healthy Population and Validation in an Outcome-Based Study. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 1; 108 (11): 1680–5.
7. Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Invest Radiol.* 2008; 43:145–53.
8. Al Chekakie M, Welles Christine C, Raymond M, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *JACC.*2010; 56 (10): 784–8.
9. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3 (4): 345–50.
10. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115:272–3.
11. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *JACC.* 2007; 50:2021–8.
12. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108: 2460–6.
13. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7:149–54.
14. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm.* 2009; 6:454–60.



# Возможности коррекции сосудистой жесткости с использованием двух режимов терапии

**Дроздецкий С.И., Кучин К.В.\***

ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России.  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

## **Авторы:**

**Кучин Кирилл Владимирович**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА.

**Дроздецкий Сергей Ильич**, д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА.

## **Резюме**

### **Цель**

*Определить наиболее оптимальный режим антигипертензивной терапии, с точки зрения воздействия на состояние эластических свойств сосудистой стенки.*

### **Материал и методы**

*Целевой группой исследования явились мужчины в возрасте 20–70 лет с артериальной гипертензией без тяжелой соматической патологии. В ходе исследования сравнивалась васкулопротективная активность режима терапии основанного на ретардированной форме метопролола тартрат vs режима терапии, основанном на фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла.*

### **Результаты**

*Несмотря на сопоставимый антигипертензивный эффект двух схем лечения, наиболее благоприятный эффект на состояние сосудистой стенки оказывала фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла в качестве базисного препарата.*

### **Заключение**

*Результаты исследования позволяют рекомендовать фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла как приоритетную при лечении пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, имеющих нарушения эластичности сосудистой стенки.*

**Ключевые слова**

*Артериальная гипертензия, индекс аугментации, скорость пульсовой волны в аорте, сосудистая стенка.*

**Possibilities of using two treatment regimen for vascular stiffness correction**

Drozdetsky S.I., Kuchin K.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

**Authors:**

**Kirill V. Kuchin**, M.D. Ph.D., assistant of the department of hospital and outpatient therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

**Sergei I. Drozdetsky**, M.D., Ph.D, professor of the department of hospital and outpatient therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

**Summary****Objective**

*To find the optimal regimen of antihypertensive therapy with the most evident effect on elastic properties of blood vessels.*

**Materials and methods**

*This study involved male patients 20-70 years old with arterial hypertension without severe somatic diseases and compared vasculoprotective activity of two therapeutic regimens based either on long acting metoprolol tartrate or on fixed combination of amlodipine and lisinopril.*

**Results**

*Although both treatment regimen had comparable antihypertensive effect, using fixed combination of amlodipine and lisinopril as a basis therapy demonstrated better vasculoprotective activity.*

**Conclusion**

*The results of this study allow to recommend fixed drug combination of amlodipine and lisinopril as the preferable one for the treatment of male patients with arterial hypertension and abnormalities of vessel wall elasticity.*

**Keywords**

*Arterial hypertension, augmentation index, aortic pulse wave velocity, vessel wall*

**Список сокращений**

АГ	— артериальная гипертензия	ИА <sub>ао24</sub>	— среднесуточное значение индекса аугментации в аорте
АД	— артериальное давление	ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
АК	— антагонисты кальция	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
АРА	— антагонисты ангиотензиновых рецепторов 2 типа	ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
β-АБ	— β-адреноблокаторы	ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ГЛЖ	— гипертрофия миокарда левого желудочка	ММР-9	— матриксная металлопротеиназа-9
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ДАД <sub>24</sub>	— среднесуточное диастолическое артериальное давление	ОХ	— общий холестерин
ДАДА <sub>ао24</sub>	— среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте	ПАД <sub>24</sub>	— среднесуточное пульсовое артериальное давление
ИА	— индекс аугментации	ПАДА <sub>ао24</sub>	— среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте
ИА <sub>24</sub>	— среднесуточное значение индекса аугментации		



Пульс<sub>24</sub> — среднесуточная частота пульса  
САД — систолическое артериальное давление  
САД<sub>24</sub> — среднесуточное систолическое артериальное давление  
САДа<sub>024</sub> — среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СМ АД — суточное мониторирование артериального давления

СПВа<sub>0</sub> — скорость распространения пульсовой волны в аорте  
СПВа<sub>024</sub> — среднесуточная скорость распространения пульсовой волны в аорте  
ТГ — триглицериды  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Замедление, а в лучшем случае обратное развитие, процесса увеличения сосудистой жесткости, как патологического процесса при артериальной гипертензии (АГ), представляет несомненный практический интерес. В различных исследованиях показано положительное влияние таких немедикаментозных методов воздействия, как физические упражнения, снижение массы тела, низкосолевая диета, умеренное употребление алкоголя, употребление в пищу чеснока, рыбьего жира и  $\alpha$ -линолевой кислоты [1].

Среди лекарственных средств доказанным эффектом замедления ремоделирования сосудов обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты ангиотензиновых рецепторов 2 типа (АРА), антагонисты кальция (АК), некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), индапамид, нитраты и статины [2–4]. При этом, обязательным условием влияния терапии указанными классами препаратов на состояние эластических свойств сосудов является достижение целевого уровня артериального давления (АД) [3]. Тем не менее, в исследовании COMPLIOR (расшифровка д.б.) [5] впервые был поставлен вопрос о наличии дополнительных (плейотропных) эффектов различных классов антигипертензивных препаратов на жесткость сосудистой стенки, не связанных со снижением АД. Оказалось, что на фоне терапии ИАПФ в сочетании с индапамидом удалось снизить скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВа<sub>0</sub>) на 9%, при этом не было выявлено корреляции между степенью снижения АД и СПВа<sub>0</sub>. Эти данные позволяют судить о наличии дополнительных факторов, влияющих на эластичность сосудов, кроме степени снижения АД у пациентов с АГ на фоне терапии ИАПФ. В другом исследовании [6], несмотря на сопоставимое снижение АД в группах пациентов, принимавших ИАПФ, АК и АРА, значимого снижения СПВа<sub>0</sub> удалось достичь только в группе, принимавшей ИАПФ. Кроме того, еще в одном ис-

следовании [7], подтверждающем высокую васкулопротективную активность ИАПФ, проводилось сравнение четырех классов антигипертензивных препаратов (ИАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ, АК). Оказалось, что пациенты, принимавшие ИАПФ и АРА, имели значительно лучшие показатели эластичности сосудов по истечении 4 мес. антигипертензивной терапии в сравнении с пациентами, получавшими  $\beta$ -АБ. При этом группа больных АГ, получавшая АК, занимала промежуточное положение.

Лизиноприл является одним из наиболее изученных представителей класса ИАПФ [8]. Его эффективность изучена в > 50 многоцентровых исследованиях с участием > 30 тыс. пациентов. В частности, было показано достоверное положительное влияние комбинированной терапии лизиноприл/симвастатин на СПВа<sub>0</sub> и индекс аугментации (ИА) [9]. Необходимо заметить, что целевые значения АД и показателей липидного спектра в этом исследовании были достигнуты у большинства пациентов в течение первых 2 мес. лечения, тогда как нормализация СПВа<sub>0</sub> и ИА отмечалась лишь к 6 или 12 мес. Эти данные доказывают необходимость проведения длительной терапии с целью замедления или обратного развития морфологической перестройки сосудистой стенки. В работе [10] назначение лизиноприла взамен любому другому ИАПФ в схеме лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ходе 6-месячной терапии приводило к достоверному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации, а также имелись положительные тенденции в отношении СПВа<sub>0</sub> и ИА.

АК при лечении пациентов с АГ также доказали свою эффективность в плане достижения целевых уровней АД и органопroteкции [11]. Васкулопротективный эффект препаратов этого класса, обусловлен прямым расслабляющим действием на сосуды, а также их способностью регулировать метаболизм коллагена в гладкомышечных клетках [12]. Наиболее применяемым в настоящее

время представителем дигидропиридиновых АК является амлодипин. Монотерапия амлодипином позволяет достигать целевых уровней АД у 75–87% пациентов [13]. В крупном исследовании [14] показано, что амлодипин наряду с ИАПФ обладает наилучшей способностью вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Исследование PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) [15] показало возможность амлодипина уменьшать толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. В небольшом исследовании [16] показана возможность амлодипина в ходе 6-месячной терапии значительно уменьшать СПВао.

Комбинация амлодипина и лизиноприла при лечении пациентов с АГ способствует потенцированию антигипертензивных и плейотропных эффектов, а также снижению риска развития нежелательных реакций. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [17] отмечено достоверное снижение общей смертности на 11%, сердечно-сосудистой смертности на 24%, риска развития мозгового инсульта на 23% у пациентов, получавших комбинацию ИАПФ/АК в сравнении с пациентами, получавшими  $\beta$ -АБ/тиазидный диуретик. В исследовании CAFÉ (The Conduit Artery Functional Endpoint Study) [18] было установлено, что причиной такого различия может служить меньшее снижение центрального давления у пациентов, получавших комбинацию  $\beta$ -АБ/тиазидный диуретик и отсутствие ее влияния на эластические свойства сосудов. Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [19] также продемонстрировало преимущество комбинации ИАПФ/АК над комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик. В группе ИАПФ/АК удалось снизить риск развития смешанной первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, процедуры по восстановлению проходимости коронарных артерий, на 19% в сопоставлении с комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик.

Фиксированная комбинация амлодипин + лизиноприл позволяет достичь целевого уровня АД у 77–99% пациентов с АГ 1–3 степеней по данным различных исследований [20–22]. Обсуждаемая комбинация продемонстрировала также и хорошую васкулопротективную активность. В ходе 6-месячной терапии [23] она превзошла комбинацию эна-

лаприл/гидрохлортиазид по способности снижать СПВао.

Несмотря на то, что  $\beta$ -АБ также являются препаратами первого ряда в лечении АГ, в настоящее время отсутствует однозначное мнение в отношении влияния  $\beta$ -АБ на жесткость сосудистой стенки. В некоторых исследованиях [24] было показано отсутствие влияния этого класса препаратов на показатели эластичности сосудов и центральное АД или даже их отрицательный эффект — увеличение ИА. Отдельные авторы [18, 25] ассоциировали с этим некоторое ухудшение прогноза у пациентов с АГ без коморбидной ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения  $\beta$ -АБ в сравнении с другими классами антигипертензивных средств. Тем не менее, в исследовании [26] с использованием метопролола ретардированного действия, показано достоверное снижение центрального АД и СПВао.

С учетом приведенных данных режим терапии пациентов с АГ, в основе которого лежит комбинация ИАПФ и АК представляется оптимальной для «сосудистой органопroteкции», однако это требует дальнейшего подтверждения, в частности в сопоставлении с метопрололом тартрат ретардированного действия.

**Цель исследования** — оценить васкулопротективную активность двух режимов терапии: фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла vs метопролола тартрат ретардированного действия, в качестве базисных схем лечения.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов мужского пола с АГ, подтвердивших свое добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исключали больных с обострением любых хронических или наличием острых заболеваний давностью < 3 мес.; острым коронарным синдром, декомпенсацией ХСН или острой сердечно-сосудистой недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) давностью < 1 года; сахарным диабетом; фибрилляцией предсердий; стабильной стенокардией напряжения III–IV функциональных классов; ХСН III–IV функциональных классов (NYHA).

Путем стратифицированной блоковой рандомизации пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы (n=30 в каждой). Первая группа («Группа 1») в качестве базисной антигипертензивной терапии получала фиксиро-



Рис. 1. Дизайн исследования

ванную комбинацию амлодипина/лизиноприла в стартовой дозе 5+10 мг соответственно. Режим терапии во второй группе («Группа 2») пациентов был основан на ретардированной форме метопролола тартрат в начальной дозе 50 мг 2 раза в сут. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Обследование и лечение пациентов осуществлялось согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [27]. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) центрального артериального давления (АД) и оценка показателей ригидности сосудистой стенки осциллометрическим методом с помощью суточного монитора артериального давления МнСДП-2 и программного комплекса Vasotens, производства компании ВРLab (Нижний Новгород) [28]. В программу обследования также входило определение в крови уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), фермента, участвующего в расщеплении остатков коллагеновых и эластиновых волокон [29].

При статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей (М [25; 75]). Качественные и порядковые данные представлены как доля, выраженная в процентах. Для определения достоверности различий между двумя независимыми группами количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, между тремя и более — критерий Кроскала-Уоллиса, меж-

ду группами качественных и порядковых признаков — критерий  $\chi^2$ . Достоверность различий между одной группой пациентов до и после лечения определялась в случае количественных признаков с помощью критерия Мак-Нимара, в случае качественных признаков — критерия  $\chi^2$ . При необходимости производилась поправка на множественное сравнение. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении  $p < 0,05$ . В качестве программного обеспечения статистического анализа использовался программный комплекс IBM SPSS Statistics 22.

## Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика пациентов двух групп исследования до начала активной терапии представлена в табл. 1. Группы исследования оказались сопоставимы по возрасту пациентов, стажу АГ, окружности талии, индексу массы тела, систолическому АД (САД) и частоте пульса, количеству курящих респондентов и индексу курящего человека, распространенности у пациентов употребления алкоголя и малоподвижного образа жизни, а также частоте регистрации ГЛЖ, ИБС и ОНМК в анамнезе. При этом, в «Группе 2» диастолическое АД (ДАД) составило 98 [90; 102] мм рт. ст. (здесь и далее указана медиана, 25-й и 75-й квартили), а в «Группе 1» — 100 [93; 104] мм рт. ст. ( $p=0,037$ ). Группы исследования оказались сопоставимы по всем изучаемым лабораторным показателям — об-

Таблица 1

**Сравнение групп исследования (мужчины с АГ) по основным параметрам до начала активной терапии**

Параметр	«Группа 1» (n=30)	«Группа 2» (n=30)	p
Возраст (лет)	50 [42;59]	50 [39;58]	0,359
Стаж АГ (лет)	8 [5;10]	5 [3;15]	0,386
Окружность талии (см)	105 [100;118]	106 [96;119]	0,882
Индекс массы тела	29,4 [28,4;34,7]	29,7 [26,3;34,5]	0,515
САД (мм рт. ст.)	154 [148;170]	152 [146;158]	0,358
ДАД (мм рт. ст.)	100 [93;104]	98 [90;102]	0,037
Пульс (уд/мин)	72 [62;75]	70 [65;78]	1,000
Частота курения	6 (20%)	10 (33%)*	0,191
Индекс курящего человека (пачка/лет)	22 [5;38,3]	30 [18,5;38,8]	0,408
Частота употребления алкоголя	24 (80%)	20 (67%)	0,191
Частота регулярных занятий физической культурой	0 (0%)	2 (7%)	0,246
Частота регистрации ГЛЖ	22 (73%)	16 (53%)	0,090
Частота регистрации ИБС	12 (40%)	14 (47%)	0,397
Частота регистрации ОНМК	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 [3,8;5,5]	4,9 [4,4;5,4]	0,614
ОХС (ммоль/л)	5,8 [4,9;6,7]	5,1 [3,9;6,3]	0,123
ЛВП (ммоль/л)	1 [0,9;1,3]	1,04 [0,9;1,4]	0,572
ЛНП (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,6]	2,8 [2,2;4,2]	0,836
ТГ (ммоль/л)	2,2 [1,6;3,2]	1,8 [1,47;2,6]	0,328
Креатинин (мкмоль/л)	92 [76;105]	85 [68;100]	0,076
СКФ (мл/мин)	77,5 [64,4;101,5]	89,7 [65;112,9]	0,391
ММР-9 (нг/мл)	93,2 [65,1;125,4]	64 [42,4;100]	0,051
САД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	139 [132;156]	138 [128;145]	0,700
ДАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	92 [80;104]	87 [83;100]	0,745
ПАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	52 [46;63]	51 [44;57]	0,574
Пульс <sub>24</sub> (уд/мин.)	67 [64;73]	72 [66;73]	0,389
ИА <sub>24</sub> (%)	-13 [-20;7]	-16 [-37;-4]	0,110
САД <sub>ао24</sub> (мм рт. ст.)	131 [124;146]	128 [119;134]	0,359
ДАД <sub>ао24</sub> (мм рт. ст.)	94 [80;105]	88 [85;102]	0,813
ПАД <sub>ао24</sub> (мм рт. ст.)	41 [35;47]	39 [32;45]	0,359
ИА <sub>ао24</sub> (%)	22 [14;35]	25 [10;33]	0,407
СПВ <sub>ао24</sub> (м/с)	9,44 [9,1;9,9]	9,34 [8,7;10,7]	0,953

\* Здесь с абсолютным значением человек в скобках представлена доля в % от общего их числа в изучаемой группе.

щий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), ММР-9. Исходное СМ периферического и центрального АД, а также показателей ригидности сосудистой стенки не выявило различий в изучаемых группах пациентов.

Обращает на себя внимание отсутствие в схемах предшествующей терапии регулярного приема препаратов из группы АК, несмотря на высокую антигипертензивную активность и большую доказательную базу, имеющуюся у препаратов этого класса. В целом предшествующая антигипертензивная терапия не имела достоверных различий в группах исследования.

Пациентам из «Группы 1» назначалась стартовая доза 5+10 мг амлодипина и лизиноприла,

с возможностью увеличения до 10+20 мг, соответственно. Режим терапии «Группы 2» подразумевал назначение стартовой дозы ретардированного метопролола тартрат 50 мг 2 раза в сут. с дальнейшей титрацией дозы до 200 мг в сут. В течение первой недели терапии (стационарный период лечения) проводилась коррекция доз и добавление при необходимости других антигипертензивных средств. Характеристика назначенной терапии представлена в табл. 2. Как видно, достоверные различия между группами имеются только по базисной терапии, предусмотренной протоколом исследования.

В результате 6 мес. лечения в «Группе 2» удалось достоверно снизить уровень офисного САД со 152 [146; 158] мм рт. ст. до 138 [128; 144] мм рт. ст. (p=0,008). Уровень ДАД удалось снизить с 98 [90; 102] мм рт. ст. до 82 [80; 90] мм рт. ст. При этом достоверное изменение частоты пульса с 70 [65;

Таблица 2

**Терапия, назначенная пациентам с АГ, включенным в исследование**

Параметр	«Группа 1» (n=30), абс.	«Группа 2» (n=30), абс.	р
АК	30	0	0,000
В-АБ	0	30	0,000
Диуретики	6	8	0,753
ИАПФ	30	0	0,016
Статины	30	26	0,112
Препараты центрального действия	1	2	0,862

78] уд/мин до 64 [63; 74] уд/мин ( $p=0,035$ ) наблюдалось только в течение первого месяца терапии. Наибольший антигипертензивный эффект отмечался через 1 мес. после начала активной терапии. Тогда как между третьим и четвертым визитами отмечалось некоторое уменьшение антигипертензивного эффекта, а именно уровень САД увеличился со 128 [120; 138] мм рт. ст. до 138 [128; 144] мм рт. ст. ( $p=0,006$ ), но не превысил уровня САД в 140 мм рт. ст.

В «Группе 1» за 6 мес. терапии уровень САД снизился со 154 [148; 170] мм рт. ст. до 138 [126; 154] мм рт. ст. ( $p=0,034$ ), уровень ДАД — со 100 [93; 104] мм рт. ст. до 82 [80; 96] мм рт. ст. Достоверного изменения частоты пульса не произошло. Как и в «Группе 2», использующей в качестве базисного антигипертензивного препарата ретардированную форму метопролола тартрат, максимальное снижение САД произошло от первого ко второму визиту. Однако от третьего к четвертому визиту отмечалась некоторая «потеря» антигипертензивного эффекта. В этот временной отрезок САД увеличилось со 120 [118; 136] мм рт. ст. до 138 [126; 154] мм рт. ст. Уровень ДАД в указанной группе достоверно снизился от первого ко второму визиту и в дальнейшем оставался стабильным в зоне нормотензии.

Частичная «потеря» антигипертензивного эффекта по САД от третьего к четвертому визиту в обеих группах исследования, может быть связана с нарушением режимов терапии и недостаточным соблюдением других немедикаментозных рекомендаций.

Необходимо отметить, что при сравнении степени снижения АД между визитами в группах исследования (табл. 3) достоверные различия отсутствовали, что говорит о сопоставимой эффективности ретардированной формы метопролола тартрат и комбинации амлодипин/лизиноприл в качестве базисных препаратов по влиянию на офисное АД в течение 6 мес. активной терапии.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика динамики антигипертензивного эффекта в изучаемых терапевтических группах**

Параметр	«Группа 1» (n=30) (мм рт. ст.)	«Группа 2» (n=30) (мм рт. ст.)	р
Снижение САД между 1 и 2 визитом	27 [16;40]	28 [10;42]	0,554
Снижение САД между 2 и 3 визитом	0 [-4;10]	4 [0;8]	0,744
Снижение САД между 3 и 4 визитом	-12 [-28; -4]	-6 [-16;0]	0,103
Снижение САД между 1 и 4 визитом	16 [-4;38]	18 [4;24]	0,882
Снижение ДАД между 1 и 2 визитом	18 [14;24]	18 [12;24]	0,406
Снижение ДАД между 2 и 3 визитом	0 [-2;8]	2 [-8;10]	0,882
Снижение ДАД между 3 и 4 визитом	-4 [-17;0]	-4 [-10;4]	0,744
Снижение ДАД между 1 и 4 визитом	18 [10;23]	12 [8;20]	0,172

Результаты воздействия в течение 6 мес. избранного режима терапии в «Группе 2» на показатели СМ АД, состояние сосудистой стенки, центральное АД и некоторые лабораторные маркеры представлены в табл. 4. В этой группе удалось снизить среднесуточные значения САД и ДАД, как в плечевой артерии, так и в аорте. Уровень периферического среднесуточного АД достоверно снизился со 138 [128; 145] / 87 [83; 100] мм рт. ст. до 129 [125; 136]/

Таблица 4

**Влияние 6-месячной терапии в «Группе 2» на результаты СМАД и некоторые лабораторные показатели (n=30)**

Параметр	1-й визит	4-й визит	р
САД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	138 [128;145]	129 [125;136]	0,000
ДАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	87 [83;100]	82 [79;93]	0,003
ПАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	51 [44;57]	47 [44;54]	0,243
Пульс <sub>24</sub> (уд/мин)	72 [66;73]	68 [64;74]	0,041
ИА <sub>24</sub> (%)	-16 [-37; -4]	-21 [-38; -6]	0,194
САДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	128 [119;134]	119 [116;128]	0,000
ДАДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	88 [85;102]	84 [81;94]	0,005
ПАДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	39 [32;45]	36 [33;40]	0,135
СПВао <sub>24</sub> (м/с)	9,34 [8,7;10,7]	11,02 [9,7;11,4]	0,003
ИАао <sub>24</sub> (%)	25 [10;33]	21 [10;28]	0,105
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 [4,4;5,4]	4,8 [4,5;5,4]	0,403
ОХС (ммоль/л)	5,1 [3,9;6,3]	4,8 [4,3;5,6]	0,873
ТГ (ммоль/л)	1,8 [1,5;2,6]	1,4 [1,2;3]	0,000
ЛВП (ммоль/л)	1,04 [0,9;1,4]	1,2 [1,1;1,9]	0,016
ЛНП (ммоль/л)	2,8 [2,2;4,2]	2,7 [2;3]	0,005
Креатинин (мкмоль/л)	87 [70;100]	98 [90;106]	0,096
СКФ (мл/мин)	89,7 [65;112,9]	76,5 [67,5;88,6]	0,289
ММР-9 (нг/мл)	64 [42,4;100]	72,76 [42,5;132,5]	0,232

Примечание: выраженность показателя ИА24 в отрицательном диапазоне свидетельствует о более благоприятном состоянии сосудистой стенки.

82 [79; 93] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Уровень центрального среднесуточного АД достоверно снизился со 128 [119; 134]/ 88 [85; 102] мм рт. ст. до 119 [116; 128]/ 84 [81; 94] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Также достоверно снизилась среднесуточная частота пульса с 72 [66; 73] уд/мин до 68 [64; 74] уд/мин ( $p = 0,041$ ). Вместе с тем, в этой группе пациентов не удалось повлиять на такие показатели жесткости сосудистой стенки как пульсовое АД (ПАД<sub>24</sub>), ИА<sub>24</sub> и ИА<sub>ао24</sub>. Более того, СПВао<sub>24</sub> достоверно ( $p = 0,003$ ) увеличилась с 9,34 [8,7; 10,7] м/с до 11,02 [9,7; 11,4] м/с (норма до 10 м/с). Таким образом, несмотря на достаточный антигипертензивный эффект 6-месячная терапия ретардированной формой метопролола тартрат в настоящем исследовании не оказала положительного влияния на состояние сосудистой стенки. Это подтверждают данные других авторов [24, 25] о недостаточной эффективности метопролола тартрат в коррекции артериальной ригидности по сравнению с другим классами антигипертензивных средств, в т.ч.  $\beta$ -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами [30].

В «Группе 1» в течение 6 мес. терапии удалось достичь достоверного снижения периферического и центрального АД (табл. 5). Уровень периферического среднесуточного АД достоверно снизился со 139 [132; 156]/ 92 [80; 104] мм рт. ст. до 133 [123; 141]/ 81 [79; 89] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Уровень

Таблица 5

**Влияние 6-месячной терапии в «Группе 1» на результаты СМАД и некоторые лабораторные показатели (n=30)**

Параметр	1-й визит	4-й визит	p
САД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	139 [132;156]	133 [123;141]	0,000
ДАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	92 [80;104]	81 [79;89]	0,001
ПАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	52 [46;63]	47 [40;64]	0,038
Пульс <sub>24</sub> (уд/мин)	67 [64;73]	63 [58;68]	0,212
ИА <sub>24</sub> (%)	-13 [-20;7]	-16 [-20; -7]	0,006
САДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	131 [124;146]	126 [115;127]	0,001
ДАДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	94 [80;105]	83 [80;90]	0,001
ПАДао <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	41 [35;47]	37 [31;46]	0,042
СПВао <sub>24</sub> (м/с)	9,44 [9,1;9,9]	9,69 [9,3;10,6]	0,094
ИАао <sub>24</sub> (%)	22 [14;35]	20 [7;32]	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 [3,8;5,5]	5,4 [4,7;5,7]	0,101
ОХС (ммоль/л)	5,8 [4,9;6,7]	5,5 [4,7;6]	0,314
ТГ (ммоль/л)	2,2 [1,6;3,2]	2,2 [1,1;3,4]	0,584
ЛВП (ммоль/л)	1 [0,9;1,25]	1,6 [1,31;1,95]	0,000
ЛНП (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,6]	2,9 [2,6;3,2]	0,112
Креатинин (мкмоль/л)	92 [76;105]	106 [91;122]	0,102
СКФ (мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> )	77,5 [64,4;101,5]	68,5 [58,1;78,1]	0,110
ММР-9 (нг/мл)	93,2 [65,1;125,4]	54,79 [43,2;100,9]	0,015

Примечание: выраженность показателя ИА<sub>24</sub> в отрицательном диапазоне свидетельствует о более благоприятном состоянии сосудистой стенки.

центрального среднесуточного АД снизился со 131 [124; 146]/ 94 [80; 105] мм рт. ст. до 126 [115; 127]/ 83 [80; 90] мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Достоверного влияния на частоту пульса терапия комбинацией лизиноприл/амлодипин не оказывала. В этой группе пациентов в лучшую сторону изменились показатели состояния сосудистой стенки. ПАД<sub>24</sub> снизилось с 52 [46; 63] мм рт. ст. до 47 [40; 64] мм рт. ст. ( $p = 0,038$ ). ПАДао<sub>24</sub> снизилось с 41 [35; 47] мм рт. ст. до 37 [31; 46] мм рт. ст. ( $p = 0,042$ ).

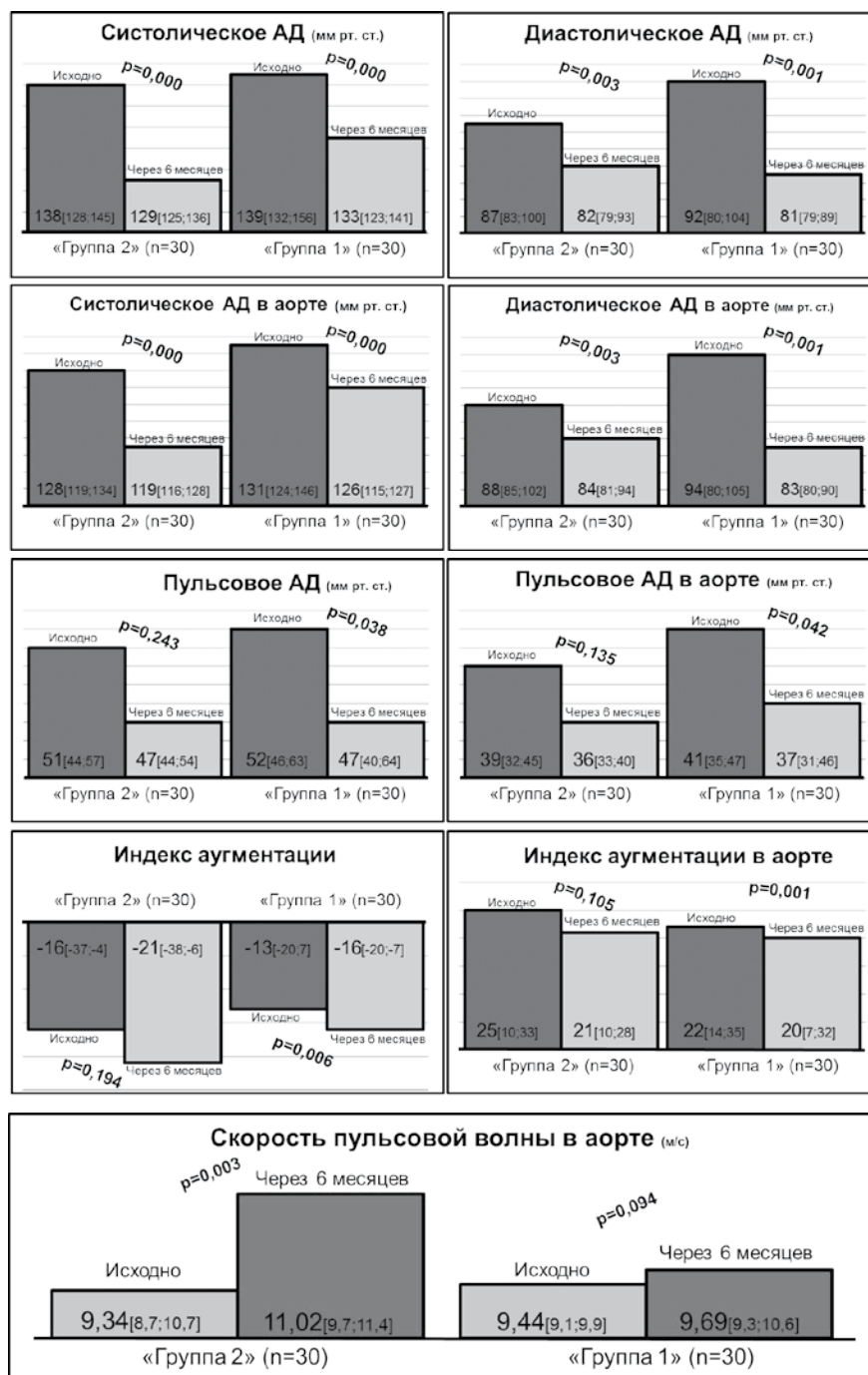
Достоверно снизился и среднесуточный ИА в аорте с 22 [14; 35]% до 20 [7; 32]% ( $p = 0,001$ ). Среднесуточный ИА в плечевой артерии снизился с (минус) — 13 [-20; 7]% до (минус) — 16 [-20; -7]% ( $p = 0,006$ ). Тем не менее, достоверного изменения СПВао достичь не удалось, что может быть связано с недостаточным сроком активной терапии (6 мес.). Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла в течение 6-месячной терапии способна приводить к достоверному снижению периферического и центрального среднесуточного АД и улучшению некоторых среднесуточных показателей состояния сосудистой стенки, а именно ПАД и ИА.

Сравнительное влияние 6 мес. терапии обоих режимов антигипертензивной терапии на показатели СМАД, в т.ч. показатели сосудистой жесткости, представлено на рис. 2.

За время лечения в обеих группах было зарегистрировано достоверное улучшение показателей липидного спектра (табл. 4 и 5). Следует отметить, что часть пациентов принимала по показаниям статины, что не запрещалось по протоколу исследования и рекомендовано клиническими руководствами [27].

Дополнительно необходимо отметить, что в группе пациентов, принимающих метопролола тартрат ретардированного действия («Группа 2»), достоверного изменения концентрации ММР-9 на фоне проводимой терапии не произошло, тогда как в «Группе 1» (амлодипин/лизиноприл) удалось достичь снижения уровня ММР-9 с 93,2 [65,1; 125,4] до 54,79 [43,2; 100,9] ( $p = 0,015$ ). Что ассоциируется и с результатами положительного влияния указанной фиксированной комбинации на состояние сосудистой стенки (табл. 5 и рис. 2).

Немаловажно отсутствие зарегистрированных негативных метаболических эффектов в обеих группах исследования при 6-месячном лечении больных АГ избранными препаратами. В частности, не произошло достоверного негативного изме-



**Рис. 2.** Влияние 6-месячной терапии на показатели СМ центрального и периферического АД, а также показатели ригидности сосудистой стенки у больных АГ в обеих группах

нения концентраций глюкозы натощак, креатинина и СКФ (табл. 4 и 5).

При количественном сравнении зарегистрированных клинически значимых побочных эффектов, развившихся в результате терапии, оказалось, что в «Группе 1» они развивались чаще, чем в «Группе 2». В частности, у двух пациентов из «Группы 1» на фоне увеличения дозы фиксированной комбинации амлодипин+лизиноприл (до 10+20 мг/сут.) для достижения целевого уровня АД появились отеки голеней, потребовавшие снижения дозы до стар-

товой (5+10 мг/сут.). Один пациент из этой группы предъявлял жалобы на ощущение сердцебиения, которые, однако, прошли самостоятельно спустя 2 недели терапии без изменения дозы препарата. Еще один пациент отмечал появление дискомфорта в эпигастрии после приема препарата, эти явления также не потребовали отмены терапии и прошли самостоятельно. Тогда как в группе ретардированной формы метопролола тарترات неблагоприятных клинически значимых реакций за 6 мес. терапии не отмечено.



Фатальных исходов за полгода терапии не зафиксировано ни в одной из групп лечения. В то же время было зафиксировано 16 суррогатных конечных точек, которые по протоколу исследования включали в себя: госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний; смерть от сердечно-сосудистых причин; развитие острого коронарного синдрома, в т.ч. ОИМ, ОНМК, фибрилляции предсердий. Из них 15 случаев были связаны с так называемой «плановой» госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и в одном случае с развитием пароксизма фибрилляции предсердий (в «Группе 2»). Во второй группе за 6 мес. терапии были зафиксированы 12 конечных точек, тогда как в первой — только 4 ( $p=0,020$ ).

## Заключение

В целом проведенное исследование позволяет говорить о большей эффективности режима антигипертензивной терапии, основанной на фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина, в сравнении с монотерапией ретардированной формой метопролола тартрат в качестве базисного антигипертензивного средства, которая, наряду с сопоставимым достижением целевого уровня АД, проявилась в позитивном влиянии на эластические свойства сосудов и более редком развитии «суррогатных» конечных точек. В частности, в группе фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла отмечено положительное влияние на MMP-9, сопряженное со снижением ИА. Результаты нашего исследования, учитывая в т.ч. литературные данные, позволяют рекомендовать фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла как приоритетную при лечении пациентов мужского пола с АГ, имеющих нарушения эластичности сосудистой стенки.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

- Lopatin YM, Ilyukhin OV. Control of vascular stiffness. The clinical significance and methods of correction. *Heart*. 2007;6 (3): 128–32. Russian (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце*. 2007;6 (3): 128–32).
- Nedogoda SV, Chalabi TA. Vascular stiffness and the propagation velocity of the pulse wave: emerging risk factors for cardiovascular disease and targets for drug therapy. *Current issues diseases of the heart and blood vessels*. 2006;4:33–49. Russian (Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2006;4:33–49).
- Ichihara A, Hayashi M, Koyra Y, et al. Long-term effects of intensive blood pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16 (11): 959–65.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *Eur Heart J*. 2006;27 (21): 2588–605.
- Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior study. *J Hypertens*. 2001;19 (4): 813–8.
- Rajzer M, Klocek M, Rawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (6): 439–44.
- Polonia J, Barbosa L, Silva JA, et al. Different influences on central and peripheral pulse pressure, aortic wave reflections and pulse wave velocity of three different types of antihypertensive drugs. *Rev Port Cardiol*. 2003;22 (12): 1485–92.
- Kutishenko NP, Martsevich SY. Lisinopril in cardiology practice: evidence-based data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007;5:79–82. Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;5:79–82).
- Isakova VN, Garbuzova OG, Klinkova EV, et al. Parameters of arterial stiffness in patients with medium/high risk for cardiovascular disease during therapy with lisinopril and simvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;3:14–8. Russian (Исакова В.Н., Гарбузова О.Г., Клинова Е.В. и др. Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;3:14–8).
- Kosheleva NA, Rebrov AP. Peculiarities of the processes of remodeling of heart and vessels in patients with heart failure on a background of 6-month therapy with lisinopril. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6 (3): 323–8. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6 (3): 323–8).
- Shilova EV, Martsevich SY. Dihydropyridine calcium antagonists: their role in modern therapy of cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2008;2:53–7. Russian

- (Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;2:53–7).
12. Kharkevich DA. Pharmacology. Tutorial. The tenth edition. Moscow.: GEOTAR-Media; 2010. Russian [Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. Издание десятое. Москва: Гэотар-Медиа; 2010].
  13. Runchina NK, Tkacheva ON. Amlodipine: the ability to reduce the risk of complications of hypertension. Systemic hypertension. 2009;4:15–20. Russian [Пунихина Н.К., Ткачева О.Н. Амлодипин: возможность снижения риска осложнений артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2009;4:15–20].
  14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–97.
  15. Walter MF, Jacob RF, Bjork RE, et al. Circulating lipid hydroperoxides predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the PREVENT study. JACC. 2008;51 (12): 1196–202.
  16. Karoli NA, Rebrov AP, Roshchina AA. Efficacy and safety of amlodipine maleate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma with concomitant arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6 (2): 173–8. Russian [Кароли Н.А., Ребров А.П., Рощина А.А. Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (2): 173–8].
  17. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906.
  18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. Circulation. 2006;113 (9): 1213–25.
  19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–28.
  20. Boytsov SA, Linchak RM. Combination antihypertensive therapy: ACE inhibitor plus calcium antagonist. New advantages of the known combination. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6 (1): 89–94. Russian [Бойцов С.А., Линчак Р.М. Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (1): 89–94].
  21. Zadionchenko VS, Shehan GG, Timofeeva NY, et al. Results of clinical studies of the drug Equator in the treatment of hypertension. Russian medical J. 2012;11:554–9. Russian [Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Результаты клинических исследований препарата Экватор в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский ж. 2012;11:554–9].
  22. Ostroumova OD, Smolyarchuk EA, Hvorostianaya IV. New approaches to the treatment of arterial hypertension: the choice of the optimal preparation to the selection of optimal combinations. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2010;6 (5): 709–16. Russian [Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Хворостяная И.В. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (5): 709–16].
  23. Kobalava JD, Kotovskaya JV, Troitskaya EA. Combination of the blocker Renin-Angiotensin system and of the dihydropyridine calcium antagonist in the treatment of hypertension. Russian medical J. 2010;18 (3): 123–6. Russian [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский ж. 2010;18 (3): 123–6].
  24. Luca ND, Asmar RG, London JM, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide in hypertensive patients: a comparison with atenolol. Hypertension. 2001;38:922–6.
  25. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH, et al. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. JACC. 2008;52:1482–9.
  26. Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, et al. Influence of treatment with metoprolol on arterial stiffness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7 (6): 685–9. Russian [Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние терапии метопрололом на артериальную жесткость. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7 (6): 685–9].
  27. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova Yu.V, et al. Diagnosis and treatment of hypertension (clinical practice guidelines). Kardiologicheskij vestnik. 2015;1:3–30. Russian [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лече-

- ние артериальной гипертонии (клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;1:3–30).
28. Rogoza AN, Kuznetsov AA. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2012;3:27–33.
29. Rogova LN, Shesternina NV, Zamecnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, and their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18 (2): 86–9. Russian (Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18 (2): 86–9).
30. Sirenko YN, Recovec OL, Kushnir SN, et al. Comparative efficacy of nebivolol and bisoprolol in terms of influence on Central blood pressure, and elastic-elastic properties of arteries in patients with mild and moderate arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2013;1 (27): 9–19. Russian (Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Кушнир С.Н. и др. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Артериальная гипертония*. 2013;1 (27): 9–19).



# Нарушение регуляции стабильности генома может быть ключевым механизмом развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии

Минушкина Л.О.<sup>1\*</sup>, Бражник В.А.<sup>2</sup>, Никитин А.Г.<sup>3</sup>, Носиков В.В.<sup>3</sup>, Затейщиков Д.А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

<sup>2</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы.

<sup>3</sup> ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва.

## Авторы:

**Минушкина Лариса Олеговна**, д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

**Бражник Виктория Алексеевна**, к.м.н., гл. врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы» доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

**Никитин Алексей Георгиевич**, к.б.н., зав. лабораторией генетики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России.

**Носиков Валерий Вячеславович**, д.б.н., профессор, зав. лабораторией генетики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России.

**Затейщиков Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор, зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ, профессор кафедры терапии, кардиологии и ФД с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, в.н.с. лаборатории генетики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России.

## Резюме

### Цель

*Изучить ассоциацию полиморфизма генов семейства PPAR, а также генов PARP, PARG и NOS3, с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у больных артериальной гипертензией (АГ).*

## Материал и методы

В исследование были включены 212 больных, 127 из них имели ГЛЖ. Проводились: трансторакальная ЭхоКС, а также определение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов путем выделения геномной ДНК из венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Для амплификации полиморфных участков генов использовали амплификатор Терцик («ДНК-Технология», Россия). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS.

## Результаты

Была показана ассоциация ГЛЖ с носительством аллеля 4а гена NOS3 (OR 1,68,  $p=0,016$ ), и генотипа GG гена PARG (OR 3,61,  $p=0,024$ ). В многофакторном регрессионном анализе независимую связь с ГЛЖ показали аллель 4а гена NOS3, генотип GG гена PARG, возраст пациента и уровень максимального систолического артериального давления.

## Заключение

Таким образом, одним из механизмов развития ГЛЖ у больных АГ может быть нарушение равновесия процессов, приводящих к дестабилизации/стабилизации генома.

## Ключевые слова

PARG, NOS3, артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка.

## Impaired regulation of genome stability may be the key mechanism of left ventricular hypertrophy development in arterial hypertension.

Minushkina L.O.<sup>1</sup>, Brazhnik V.A.<sup>2</sup>, Nikitin A.G.<sup>3</sup>, Nosikov V.V.<sup>3</sup>, Zateishchikov D.A.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №51, Moscow

<sup>3</sup> Federal Clinical Research Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

### Authors:

**Larisa O. Minushkina**, M.D., doctor of sciences, professor of therapy, cardiology and functional diagnostics department of Central State Medical Academy of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Victoria A. Brazhnic**, M.D., Ph.D., head of City Clinical Hospital №51, Moscow, assistant professor of therapy, cardiology and functional diagnostics department of Central State Medical Academy of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Alexei G. Nikitin**, Ph.D., head of the laboratory of genetics of Federal Clinical Research Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

**Valery V. Nosikov**, doctor of sciences, professor, head of the laboratory of genetics of Federal Clinical Research Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

**Dmitry A. Zateishchikov**, M.D., doctor of sciences, professor, head of primary vascular department of City Clinical Hospital №51, Moscow, professor of therapy, cardiology and functional diagnostics department of Central State Medical Academy of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, leading researcher of the laboratory of genetics of Federal Clinical Research Center of Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

## Summary

### Objective

To investigate association between PPAR gene family polymorphisms and PPAR, PARG and NOS3 genes with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods

*This study involved 2012 patients, 127 of them had LVH. We performed transthoracic echocardiography and used determination of alleles and genotypes of polymorphic candidate genes using phenol-chloroform DNA extraction from venous blood of patients. Amplificator "Tercic" ("DNA-technology, Russia) has been used for polymorphic genetic loci amplification. Statistical analysis has been performed with SPSS software.*

## Results

*We demonstrated the association of LVH with 4a allele of NOS3 (OR 1,68, p=0,016) and GC genotype of PARG gene (OR 3,61, p=0,024). Multiple regression analysis demonstrated independent relationship of left ventricular hypertrophy with 4a NOS3 allele, GG genotype of PARG gene, patient's age and maximal levels of systolic blood pressure.*

## Conclusion

*Impaired balance of processes that lead to genome destabilization/stabilization may be one of the mechanisms responsible for LVH developing in patients with AH*

## Keywords

*PARG, NOS3, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy*

## Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ADPRT1	— ген поли (АДФ-рибоза) - полимеразы 1
АД	— артериальное давление	CI	— доверительный интервал
ГЛЖ	— гипертрофия миокарда левого желудочка	NAD <sup>+</sup>	— никотинамидадениндинуклеотид
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	NOS3	— NO-синтетаза 3 типа
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	OR	— Odds ratio (отношение шансов)
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	PARG	— ген поли (АДФ-рибоза) гидролазы
КДР	— конечный диастолический размер	PARP1	— ген поли (АДФ-рибоза) полимеразы первого типа
КСР	— конечный систолический размер	PPARA	— ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа альфа
ЛЖ	— левый желудочек	PPARD	— ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом типа дельта
ММЛЖ	— масса миокарда левого желудочка	PPARG2	— ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа гамма 2
нд	— недостоверно	PPARG3	— ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа гамма 3
САД	— систолическое артериальное давление	PPARGC1A	— ген коактиватора 1альфа рецептора, активируемого пролифератором пероксисом типа гамма
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации		
ТЗСЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка		
ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки		
ФВ	— фракция выброса		

Современные рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией (АГ) выделяют бессимптомные поражения органов-мишеней — гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), гипертоническую нефропатию и др., в отдельную проблему, и предлагают потратить значительные диагностические усилия на их выявление [1]. Эти поражения относят к дополнительным факторам риска, неблагоприятно влияющим на прогноз больных. Отсутствие строгой корреляции между уровнем, тяжестью, длительностью АГ и началом формирова-

ния поражения органов-мишеней делает очевидным наличие дополнительных условий для формирования этих осложнений. В последнее время появились экспериментальные данные, указывающие на то, что процессы регуляции стабильности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) могут иметь для этого решающее значение. Считается, что гиперпродукция оксида азота (NO) приводит к активации процессов перекисного окисления, результатом которых является синтез перекиси азота (пероксинитрита). Одной из мишеней для действия пероксини-

трита является ДНК. Экспрессия NO-синтазы, в свою очередь, регулируется ядерными рецепторами семейства PPAR. Обратный процесс — репарация ДНК, запускается с участием поли (аденозиндифосфат рибоза (АДФ-рибоза)) полимеразы первого типа (PARP1) [2] и поли (АДФ-рибоза) гидролазы (PARG). Изменение стабильности генома активно исследуется в качестве потенциального механизма развития многих заболеваний. Есть основания предполагать их участие в развитии осложнений АГ [3]. Ассоциативные генетические исследования позволяют проверить гипотезу о значимости участия того или иного белка в развитии заболевания, изучая больных с генотипами определенного белка, определяющими его различную активность.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучить возможную ассоциацию полиморфных маркеров генов ядерных рецепторов семейства PPAR и ядерных белков PARP и PARG и эндотелиальной NO-синтазы с развитием ГЛЖ при АГ.

### **Характеристика больных и методы исследования**

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. В исследование включены 212 больных АГ. Критериями исключения были отсутствие согласия на участие, наличие рубцовых изменений миокарда и выраженные клапанные пороки сердца.

#### **Клиническая характеристика больных**

По гендерному составу: мужчин — 94 (44,3%) и женщин — 118 (55,7%). Средний возраст больных составил  $60,23 \pm 0,74$  лет, длительность АГ на момент обследования —  $14,2 \pm 0,79$  лет. 22 (10,4%) больных имели на момент включения в исследование АГ 1 степени, 67 (31,6%) — АГ 2 степени и 123 (58%) — АГ 3 степени. У 115 (54,2%) диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 35 (16,5%) — сахарный диабет 2 типа, 17 (8,1%) — имели в анамнезе инсульт. Индекс массы тела составил в среднем  $29,2 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>, 168 (79,2%) имели избыточную массу тела. 37 (17,4%) больных имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин.

#### **Методы обследования.**

При трансторакальной эхокардиографии определялись конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегород-

ки (ТМЖП) и толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Измерение проводилось в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца. Фракция выброса (ФВ) определялась с помощью вычисления объемов по формуле Симпсона в апикальной 4-камерной позиции. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г.) рассчитывалась по формуле Devereux RB [5]:  $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ .

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ считали ИММЛЖ >95 г/м<sup>2</sup> для женщин и ИММЛЖ >110 г/м<sup>2</sup> для мужчин.

Для определения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов выделяли геномную ДНК из венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Для амплификации полиморфных участков генов использовали амплификатор Терцик («ДНК-Технология», Россия). Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные — нитратом серебра. В табл. 1 представлены изученные гена-кандидаты.

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Для оценки достоверности их различия использовали тест Mann-Whitney и Kruskal-Wallis. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было < 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину p для двухстороннего его варианта. Оценка независимости влияния клинических и генетических показателей на степень ГЛЖ проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь которых с особенностями течения АГ носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе ( $p < 0,05$ ), включали в многофакторный регрессионный анализ. В качестве многофакторного анализа использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Wilks. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ . Соответствие распределения частот генотипов уравнению Харди-Вайнберга проверяли с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.oege.org/software/hardyweinberg.html>).



Таблица 1

## Изученные гены-кандидаты

Ген-кандидат	Полиморфные маркеры	Распределение частот генотипов		$\chi^2$ р
		Наблюдаемое	Ожидаемое (по Харди-Вайнбергу)	
Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3)	4a/4b Glu298Asp	4b4b-68 4a4b-101 4a4a-5	80,7 57,6 17,7	19,65 <0,001
Ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа $\alpha$ (PPARA)	C24313G	CC-150 CG-56 GG-6	149,4 57,1 5,5	0,08
Ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа $\gamma$ 2 (PPARG2)	Pro12Ala	Pro/Pro-149 Pro/Ala-53 Ala/Ala-8	146,6 57,6 5,67	1,37
Ген рецептора активируемого пролифератором пероксисом типа $\gamma$ 3 (PPARG3)	C (-681) G	CC -104 CG -48 GG -12	99,9 56,2 7,9	3,49
Ген коактиватора $1\alpha$ рецептора, активируемого пролифератором пероксисом типа $\gamma$ (PPARGC1A)	Gly482Ser	Gly/Gly -71 Gly/Ser- 83 Ser/Ser-10	77,2 70,6 16,2	5,01 <0,05
Ген рецептора, активируемого пролифератором пероксисом типа $\delta$ (PPARD)	T (-87) C	CC -59 CT -26 TT -79	31,6 80,8 51,6	75,4 <0,001
Ген поли (АДФ-рибоза) - полимеразы 1 (ADPRT1)	Leu54Phe Val762Ala	Leu/Leu -44 Leu/Phe -62 Phe/Phe- 58 Ala/Ala-127 Ala/Val-28 Val/Val-9	34,3 81,4 48,3 121,2 39,5 3,2	9,32 <0,005 13,98 <0,001
Ген поли (АДФ-рибоза) - гидролазы (PARG)	A (-431) G	AA-97 AG-48 GG-19	89,3 68,5 11,2	9,72 <0,005

## Результаты

Среди обследованных больных АГ, у 127 выявлена ГЛЖ, у 85 пациентов признаки ГЛЖ отсутствовали. Пациенты с ГЛЖ были старше, женщин среди них было больше чем мужчин, эти больные имели большую длительность АГ, более высокие цифры максимального систолического артериального давления (САД) (табл. 2).

Достоверные различия в частотах аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов PPARG2, PPARG3, PPARA, PPARGC1A, PPAR1 в группах боль-

ных с наличием и отсутствием ГЛЖ отсутствовали (табл. 1).

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов PPARA, PPARG2, PPARG3 соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Для остальных маркеров было выявлено отклонение от ожидаемого распределения (табл. 1).

Частоты генотипов полиморфных маркеров генов PPARG2, PPARG3, PPARA, PPARGC1A, PPAR1, ADPRT1 достоверно не отличались у больных с ГЛЖ и без ГЛЖ (табл. 3). У больных с ГЛЖ была

Таблица 2

## Клиническая характеристика больных

Параметры	Все больные (n=212)	Больные без ГЛЖ (n=85)	Больные с ГЛЖ (n=127)	р
Пол, муж/жен	94/118	49/36	45/82	0,001
Возраст, годы	60,2±0,74	54,8±1,04	63,8±0,93	0,01
Сахарные диабет 2 типа, n (%)	35 (16,5)	9 (10,6)	26 (20,5)	нд
Длительность АГ, лет	14,2±0,79	10,9±0,92	16,7±1,15	0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,2±0,34	28,7±0,44	29,5±0,22	нд
Избыточная масса тела, n (%)	168 (79,2)	63 (74,1)	105 (82,7)	нд
САД максим, мм рт. ст.	198,3±1,53	186,9±3,27	205,9±1,71	0,01
ДАД максим, мм рт. ст.	110,9±0,79	108,3±1,84	112,8±0,86	нд
СКФ, мл/мин	81,36±1,43	83,5±2,63	77,2±1,69	нд
СКФ < 60 мл / мин, n (%)	37 (17,4)	12 (14,1)	25 (19,6)	нд
Инсульт, n (%)	17 (8,1)	4 (4,7)	13 (10,2)	нд
ИБС, n (%)	115 (54,2)	40 (47,1)	75 (59,1)	нд

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, нд — недостоверно.

достоверно выше частота носительства аллеля 4а полиморфного маркера 4a\4b гена NOS3 ( $p=0,016$ , OR 1,68 [1,07–2,62]). У этих больных достоверно выше оказалась и частота генотипа GG полиморфного маркера A (-431) G гена PARG ( $p=0,024$ ) [OR 3,61 CI 1,21–12,91]. Частота аллеля A оказалась достоверно ниже [OR 0,27 CI 0,07–0,98], а аллеля G достоверно выше [OR=1,64 [1,01–2,67]] по сравнению с группой больных без ГЛЖ. Для полиморфного маркера T (-87) C гена PPARD в группе больных с ГЛЖ достоверно реже встречались носители гетерозиготного генотипа.

Было проведено также сравнение основных характеристик миокарда левого желудочка у больных с разными генотипами изученных полиморфных маркеров. Достоверные различия были получены только для генов NOS3, PARG и PPARG (табл. 4).

Для полиморфного маркера A (-431) G гена PARG было показано, что больные носители редкого генотипа GG имеют достоверно большую ММЛЖ и ИММЛЖ, по сравнению с носителями аллеля A. Ассоциации этого маркера с параметрами систолической и диастолической функций ЛЖ выявлено не

Таблица 3

**Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, продукты экспрессии которых участвуют в регуляции метаболизма у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ**

	Нет ГЛЖ n= 85	Есть ГЛЖ n= 127	p	OR [95%CI]
<b>Полиморфный маркер C24313G гена PPARG</b>				
Генотипы				
CC	61 (71,8%)	89 (70,1%)	нд	1,01 [0,59–2,04]
CG	23 (27,1%)	33 (26,0%)	нд	0,94 [0,51–1,76]
GG	1 (1,2%)	5 (3,9%)	нд	3,34 [0,39–30,00]
Аллели:				
C	145 (85,3%)	211 (83,1%)	нд	0,84 [0,49–1,84]
G	25 (14,3%)	43 (16,9%)	нд	1,18 [0,69–2,02]
<b>Полиморфный маркер Pro12Ala гена PPARG2</b>				
Генотипы				
Pro/Pro	64 (75,3%)	85 (67,5%)	нд	0,68 [0,36–1,86]
Pro/Ala	18 (21,2%)	36 (28,6%)	нд	1,48 [0,77–2,84]
Ala/Ala	3 (3,5%)	5 (4,0%)	нд	1,04 [0,44–4,48]
Аллели:				
Pro	146 (85,9%)	206 (81,7%)	нд	0,73 [0,23–1,45]
Ala	24 (14,1%)	46 (18,3%)	нд	1,35 [0,79–2,32]
<b>Полиморфный маркер C (-681) G гена PPARG3</b>				
Генотипы				
CC	44 (64,7%)	69 (63,3%)	нд	0,94 [0,50–1,76]
CG	19 (27,9%)	33 (30,3%)	нд	1,12 [0,57–2,18]
GG	5 (7,4%)	7 (6,4%)	нд	0,84 [0,26–2,84]
Аллели: C	107 (77,5%)	171 (78,4%)	нд	0,98 [0,58–1,66]
G	29 (22,5%)	47 (21,6%)	нд	1,01 [0,60–1,70]
<b>Полиморфный маркер T (-87) C гена PPARD</b>				
Генотипы				
CC	23 (33,8%)	39 (35,8%)	нд	1,09 [0,57–0,06]
CT	18 (26,5%)	13 (11,9%)	0,012	0,36 [0,16–0,81]
TT	27 (39,7%)	57 (52,3%)	нд	1,66 [0,90–3,07]
Аллели				
C	64 (47,1%)	91 (41,7%)	нд	0,80 [0,52–1,24]
T	72 (52,9%)	127 (58,3%)	нд	1,24 [0,80–1,90]
<b>Полиморфный маркер Gly482Ser гена PPARGC1A</b>				
Генотипы				
Gly/Gly	29 (42,6%)	47 (43,1%)	нд	1,01 [0,55–1,88]
Gly/Ser	36 (52,9%)	54 (49,5%)	нд	0,87 [0,47–1,60]
Ser/Ser	3 (4,4%)	8 (7,3%)	нд	1,71 [0,44–6,70]
Аллели:				
Gly	94 (69,1%)	148 (64,9%)	нд	0,94 [0,59–1,49]
Ser	42 (30,9%)	70 (35,1%)	нд	1,05 [0,67–1,66]
<b>Полиморфный маркер Leu64Phe гена ADPRT1</b>				
Генотипы				
Leu/Leu	16 (23,5%)	31 (28,4%)	нд	1,54 [0,77–3,06]
Leu/Phe	25 (36,8%)	42 (38,5%)	нд	1,32 [0,72–2,45]
Phe/Phe	27 (39,7%)	36 (33,0%)	нд	0,74 [0,39–1,40]
Аллели				
Leu	57 (41,9%)	104 (47,7%)	нд	1,26 [0,82–1,94]
Phe	79 (58,1%)	114 (52,3%)	нд	0,79 [0,51–1,21]

	Нет ГЛЖ n= 85	Есть ГЛЖ n= 127	р	OR [95%CI]
<b>Полиморфный маркер Val762Ala гена ADPRT1</b>				
Генотипы Ala/Ala Ala/Val Val/Val	50 (73,5%) 15 (22,1%) 3 (4,4%)	87 (79,8%) 16 (14,7%) 6 (5,5%)	нд нд нд	1,42 [0,69–2,90] 0,60 [0,27–1,32] 1,26 [0,30–5,22]
Аллели Ala Val	115 (84,6%) 21 (15,4%)	180 (86,5%) 28 (13,5%)	нд нд	1,17 [0,63–2,16] 0,85 [0,47–1,57]
<b>Полиморфный маркер A (-431) G гена PARG</b>				
Генотипы AA AG GG	44 (64,7%) 21 (30,9%) 3 (4,4%)	61 (56,0%) 32 (29,4%) 16 (14,7%)	нд нд 0,024	0,69 [0,27–1,29] 0,93 [0,48–1,79] 3,61 [1,21–12,91]
Аллели A G	109 (80,1%) 27 (19,9%)	154 (70,6%) 64 (29,4%)	0,03 0,03	0,27 [0,07–0,98] 1,64 [1,01–2,67]
<b>Полиморфный маркер 4a/4b гена NOS3</b>				
Генотипы 4b/4b 4b/4a 4a/4a	36 (53,7%) 30 (44,8%) 1 (1,5%)	38 (33,3%) 72 (63,2%) 4 (3,5%)	0,005 0,012 нд	0,43 [0,23–0,79] 2,10 [1,14–3,86] 2,36 [0,26–23,53]
Аллели 4b 4a	102 (76,1%) 32 (23,9%)	148 (64,9%) 80 (35,1%)	0,016 0,016	0,59 [0,37–0,93] 1,68 [1,07–2,62]
<b>Полиморфный маркер Glu298Asp гена NOS3</b>				
Генотипы Glu/Glu Glu/Asp Asp/Asp	41 (62,1%) 24 (36,4%) 1 (1,5%)	62 (52,5%) 52 (44,1%) 4 (3,4%)	нд нд нд	0,67 [0,36–1,24] 1,37 [0,74–2,56] 2,24 [0,24–20,84]
Аллели Glu Asp	106 (80,3%) 26 (19,7%)	176 (74,6%) 60 (25,4%)	нд нд	0,72 [0,42–1,21] 1,39 [0,82–2,33]

Таблица 4

**Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) в зависимости от генотипов PARG, PPARA и NOS3**

Параметры ЭхоКГ	4a 4b гена NOS3		C24313G гена PPARA		A (-431) G гена PARG	
	Генотип 4b/4b (n=74)	Генотипы 4a 4a и 4a 4b (n=107)	Генотип CC (n=150)	Генотипы CG и GG (n=62)	Генотипы AA и AG (n=158)	Генотип GG (n=19)
ТЗСЛЖ, см	1,10±0,050	1,22±0,025	1,19±0,020	1,11±0,024	1,16±0,016	1,23±0,051
р	0,017		0,045		нд	
ТМЖП, см	1,12±0,023	1,21±0,022	1,17±0,017	1,09±0,024	1,14±0,015	1,21±0,048
р	0,004		0,014		нд	
КДР, см	4,79±0,077	4,85±0,058	4,82±0,047	4,81±0,063	4,82±0,044	5,00±0,154
р	нд		нд		нд	
ФВ, %	58,5±0,89	56,5±1,04	56,3±0,77	58,5±1,11	55,50±0,72	57,3±02,92
р	нд		нд		нд	
ММЛЖ, г	245,3±9,25	270,6±9,09	262,3±7,54	236,8±9,25	251,9±6,46	298,6±26,50
р	0,053		0,051		0,025	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	127,4±4,65	144,6±4,44	138,5±3,70	125,5±4,33	133,8±3,24	157,6±20,02
р	0,032		0,044		0,023	

было. Различия в состоянии систолической функции ЛЖ также отсутствовали.

Для полиморфного маркера C24313G гена PPARA было показано, что носители генотипа CC имеют достоверно более толстые стенки миокарда ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ.

Для полиморфного маркера 4a|4b гена NOS3 показано, что больные, имеющие в генотипе аллель 4a, имеют достоверно большую толщину стенок миокарда ЛЖ и достоверно больший ИММЛЖ.

Для оценки независимости влияния клинических и генетических факторов на риск ГЛЖ был проведен регрессионный анализ (таблица 5). В однофакторном регрессионном анализе мужской пол, возраст, уровень САД, а также полиморфизм гена NOS3 оказались связаны с развитием ГЛЖ. Факторы, достоверно связанные с ГЛЖ при однофакторном анализе, включались в многофакторный анализ.

Таблица 5

**Клинические и генетические факторы, независимо влияющие на риск развития ГЛЖ**

Фактор	OR (однофакторный анализ)	p	OR (многофакторный анализ)	p
Мужской пол	2,59 [1,86–5,72]	0,0001		нд
Возраст	1,09 [1,02–1,14]	0,0001	1,12 [1,07–1,17]	0,0001
Максимальный уровень САД	1,03 [1,01–1,06]	0,001	1,18 [1,02–1,58]	0,023
Аллель 4a полиморфного маркера 4a/4b гена NOS3	2,32 [1,34–4,11]	0,008	2,58 [1,09–6,09]	0,031
Генотип GG полиморфного маркера A (–431) G гена PARG	3,72 [1,04–13,72]	0,043	8,52 [1,71–42,38]	0,028

При многофакторном анализе оказалось, что независимо ассоциированными факторами с ГЛЖ у больных АГ оказались наличие в генотипе аллеля 4a полиморфного маркера 4a/4b гена NOS3, генотип GG полиморфного маркера A (–431) G гена PARG, возраст больных и максимальный уровень САД.

**Обсуждение**

Стабильность генома, по современным представлениям, связана с сразу несколькими, идущими одновременно процессами. Во-первых, активностью факторов, дестабилизирующих ДНК, к которым относится пероксинитрит, а во-вторых, от активности репарационных процессов, во главе которых стоит взаимодействие PARP1 и PARG. Кроме того, определяющим фактором может быть регуляторное звено.

В представленном исследовании показана ассоциация полиморфных маркеров генов NOS3, PPARG и PARG с развитием ГЛЖ у больных АГ. Выявленная ассоциация подтверждает, что развитие ГЛЖ не является только лишь прямым следствием увеличения гемодинамической нагрузки на миокард, а служит следствием дисбаланса факторов участвующих в регуляции стабильности генома.

Оксид азота с одной стороны рассматривают как один из ключевых эндотелиальных факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, с другой стороны — одним из токсических факторов, повреждающих ткани и запускающих развитие апоптоза [4]. NO синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз в ряде тканей. Образовавшись в эндотелии с помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (NOS3), оксид азота либо запускает систему гуанилатциклазы и работает как основной фактор релаксации эндотелия, либо взаимодействует с пероксидом, образуя пероксинитрид. Пероксинитрид в свою очередь является мощным генотоксическим веществом, и имеет очень существенное значение

в регуляции экспрессии фермента поли (АДФ) рибозо-полимеразы.

Ассоциация генотипов полиморфного маркера 4a/4b гена NO-синтазы с развитием ГЛЖ была показана ранее [7], а в настоящем исследовании была подтверждена на большей группе больных. Данный полиморфизм ассоциируется с увеличением уровня базальной секреции NO и со снижением его выброса в ответ на стимулы, активирующие NOS3, т. е. улучшаются условия образования пероксинитрита [8].

Рецепторы активаторов пролиферации пероксисом (PPAR) относятся к числу ядерных рецепторов, участвующих в регуляции транскрипции, кроме прочих зарегистрированных эффектов, их стимуляция может вести к изменению активности NO-синтаз. Эти рецепторы представлены в 3 изоформах — альфа, гамма и бета/дельта, каждая из которых кодируется своим геном (PPARA, PPARG, PPARD). Каждая из изоформ обладает тканевой и субстратной специфичностью. К функциям этой группы рецепторов относится регуляция процессов пролиферации, ангиогенеза, воспаления, липидного обмена и перекисного окисления липидов. Механизм кардиопротективного действия активации PPARA до настоящего времени не вполне ясен. В эксперименте на культуре клеток было показано, что активация PPARA способствует уменьшению пролиферации кардиомиоцитов в ответ на стимуляцию эндотелином [9]. Одной из гипотетических возможностей реализации такой защиты, в т. ч. от ГЛЖ, может быть включение механизма ингибирования апоптоза, стимулированного инсулиноподобным фактором роста, при активации PPARA [5, 10]. Еще один путь влияния на развитие ГЛЖ при активации PPARA может быть связан с ситрулином 1, важным участником энергетического метаболизма [11]. Последний участвует в деацетилляции белков, и, таким образом, вмешивается в активность самых разных процессов, в т. ч. регулирует NOS3 [12]. При этом важной особенностью его действия является тот факт, что субстрат (NAD+) использует

ся также для репарации ДНК. По некоторым данным эти два процесса конкурируют между собой из-за ограниченного количества NAD<sup>+</sup>. При применении блокаторов PPARA, эффекты белка SIRT-1 в отношении развития ГЛЖ, нивелируются [6]. Активация PPARA препятствует также развитию фиброза миокарда [13].

Одним из гипотетических механизмов кардиопротективного в отношении развития ГЛЖ действия PPARA является его взаимодействие с NO-синтазами. Агонист PPARA фенофибрат, используемый в качестве гиполипидемического средства, снижает чувствительность бронхов к метахолину, действие которого связано с недостаточной активностью NO-синтаз [14]. В сердце экспрессируется, в основном, рецептор типа альфа. Рецепторы типа гамма специфичны для жировой ткани, а рецепторы типа бета/дельта — в различных органах и тканях, причем основной их функцией является регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки. У рецепторов типа гамма есть ряд коактиваторов — протеинов, вызывающих конформационную трансформацию рецептора и участвующих в его активации. Коактиватор типа альфа 1 экспрессируется в основном в сердечной мышце и участвует в обеспечении энергетического обмена кардиомиоцита.

Роль PPARA в развитии ГЛЖ подтверждается клиническими данными. Ранее была показана ассоциация между развитием ГЛЖ и генотипом CC полиморфного маркера C24313G гена PPARA [15]. В настоящем исследовании эта ассоциация воспроизведена на большей выборке больных.

Значительное число работ, касающихся развития ГЛЖ проводилось для получения доказательств участия других ядерных рецепторов семейства PPAR, не удалось подтвердить такую взаимосвязь, что, возможно, объясняется тем, что функциональная значимость избранных полиморфизмов невелика.

PARP1 является сенсором повреждения ДНК, и начинает процесс ее репарации [16]. PARP1 интенсивно связывается с одиночными и двойными разрывами ДНК, образовавшимися при непосредственном повреждении ДНК или при ферментативном воздействии во время репарации ДНК. Дальнейший процесс синтеза поли (АДФ-рибозы) предшествует началу репарации поврежденной ДНК. Одновременно с этим поли (АДФ-рибозо) полимер является ускорителем апоптоза. Изменение активности поли (АДФ-рибозы) полимеразы может

приводить к развитию наследственной дистрофии сетчатки, а также предрасполагает к некоторым видам онкологических и аутоиммунных заболеваний [17]. Активация генов семейства PARP опосредует защиту клетки от генотоксических, окислительных и других воздействий. Возможно, PARP играет роль в некоторых метаболических процессах, в частности, в метаболизме жиров. Система поли (АДФ-рибозы) полимераз может быть ассоциирована с развитием гипертрофии миокарда [18]. Некоторые медиаторы развития гипертрофии миокарда, такие как ангиотензин II, интелейкин-6, являются активаторами ферментов семейства PARP и возможно именно активация этой системы опосредует развитие ГЛЖ. Это давало основания предполагать ассоциацию полиморфизма PARP с развитием ГЛЖ.

Ген PARP-1 картирован в хромосоме 13q34. Ген ADPRT1, кодирующий поли (АДФ-рибоза) — полимеразу PARP1, состоит из двух функционально различающихся частей: N-концевого ДНК-связывающего и C-концевого каталитического доменов. Между ними находится домен аутомодификации. Известен ряд полиморфизмов в этом гене, из которых наиболее изученными являются Leu54Phe, расположенный в экзоне 2, и Val762Ala, расположенный в экзоне 17 в начале каталитического домена. Полиморфный маркер Val762Ala ассоциирован с повышенным риском развития некоторых онкологических заболеваний [19], маркер Leu54Phe — с риском развития диабетической нефропатии [20]. В эксперименте показана возможность участия PARP-1 в развитии повреждения миокарда и его гипертрофии [21]. Показано, что блокаторы PARP-1 способны предотвращать развитие ГЛЖ у экспериментальных животных и в культуре клеток миокарда [22, 23]. Клинические данные, подтверждающие подобное предположение, до настоящего времени отсутствуют. Результаты, касающиеся наиболее изученных полиморфных маркеров, не показали их ассоциации между развитием ГЛЖ и полиморфизмом гена PARP1.

Фермент поли (АДФ-рибоза) гликогидролаза является физиологическим антагонистом поли (АДФ-рибозы) полимеразы. Поли (АДФ-рибоза) гликогидролаза разрушает поли (АДФ-рибозу) полимер, являющийся продуктом ферментов семейства PARP. Цепи полимера, синтезированные в ядрах в ответ на мутагенное воздействие, распадаются через 1–2 мин после завершения их синтеза, благодаря действию гидролазы.

Функция этого фермента также связана с системной апоптоза. Поли (АДФ-рибоза) гликогидролаза тормозит процессы апоптоза. Основной каталитический центр поли (АДФ-рибозы) гидролазы комплиментарен АДФ-рибозе. Ген поли (АДФ-рибозы) гликогидролазы картирован у человека в хромосоме 10q11.23. Известно, что активность PARG повышается в ответ на ишемию. Показано повышение экспрессии соответствующего гена в мозге ишемизированных мышей, в органах брюшной полости при ишемии в бассейне брыжеечной артерии. До настоящего времени данных об ассоциации полиморфных маркеров гена PARG с развитием заболеваний у человека получено не было. В представленном исследовании носительство аллеля G полиморфного маркера A (-431) G гена PARG предрасполагало к развитию ГЛЖ. Возможным механизмом этого эффекта может быть снижение активности PARG у носителей этого аллеля, нарушение разрушения АДФ-рибозы полимера, что делает клетки более чувствительными к воздействию факторов роста.

Ограничением настоящего исследования является относительно небольшое число больных. Однако полученные результаты дают основания для дальнейшего планирования исследований в указанной области.

Таким образом, одним из механизмов развития ГЛЖ у больных АГ может быть нарушение равновесия процессов, приводящих к дестабилизации/стабилизации генома.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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*. 2013; 34 (28): 2159–219.
- Ko HL, Ren EC. Functional Aspects of PARP1 in DNA Repair and Transcription. *Biomolecules*. 2012; 2 (4): 524–48.
- Feng X, Koh DW. Roles of poly (ADP-ribose) glycohydrolase in DNA damage and apoptosis. *International review of cell and molecular biology* 2013; 304:227–81.
- Nakagawa T, Guarente L: Sirtuins at a glance. *J Cell Science*. 2011; 124 (6): 833–8.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55 (4): 613–8.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007; 87 (1): 315–424.
- Minushkina LO, Zateishchikov DA, Zateishchikova AA, et al. NOS3 gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Cardiology*. 2002; 42 (3): 30–4.
- Wang XL, Mahaney MC, Sim AS, et al. Genetic Contribution of the Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene to Plasma Nitric Oxide Levels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997; 17 (11): 3147–53.
- Le K, Li R, Xu S, et al. PPARalpha activation inhibits endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy by prevention of NFATc4 binding to GATA-4. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012; 518 (1): 71–8.
- El Azzouzi H, Leptidis S, Bourajaj M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gene profiling uncovers insulin-like growth factor-1 as a PPARalpha target gene in cardioprotection. *The J Biol Chem*. 2011; 286 (16): 14 598–607.
- Planavila A, Iglesias R, Giralto M, Villarroya F. Sirt1 acts in association with PPARalpha to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*. 2011; 90 (2): 276–84.
- Canto C, Auwerx J. Targeting Sirtuin 1 to Improve Metabolism: All You Need Is NAD+? *Pharmacol Rev*. 2012; 64 (1): 166–87.
- Ares-Carrasco S, Picatoste B, Camafeita E, et al. Proteome changes in the myocardium of experimental chronic diabetes and hypertension: role of PPARalpha in the associated hypertrophy. *J of Proteomics*. 2012; 75 (6): 1816–29.
- Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate decreases airway reactivity to methacholine and increases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in mouse lung. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2012; 26 (3): 340–6.
- Minushkina LO, Brazhnik VA, Zateishchikov DA, et al. Genetic predictors of left ventricular hypertrophy: do polymorphisms of peroxisome proliferator activated nuclear receptor genes play any role? *Cardiology*. 2003; 43 (12): 71–5.
- Luo X, Kraus WL. On PAR with PARP: cellular stress signaling through poly (ADP-ribose) and PARP-1. *Genes & development*. 2012; 26 (5): 417–32.
- Rozsak A, Lianeri M, Sowińska A, et al. Involvement of PARP-1 Val762Ala Polymorphism in the Onset of Cervical Cancer in Caucasian Women. *Mol Diagn Ther* 2013; 17 (4): 239–45.
- Pillai JB, Russell HM, Raman J, et al. Increased expression of poly (ADP-ribose) polymerase-1 contributes to caspase-independent myocyte cell death during heart failure. *American Journal of Physiology — Heart Circulat Physiol*. 2005; 288 (2): H486–96.
- Ye F, Cheng Q, Hu Y, et al. PARP-1 Val762Ala polymorphism is associated with risk of cervical carcinoma. *PLoS one*. 2012; 7 (5): e37446.

20. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KM, et al. Association analysis of ADPRT1, AKR1B1, RAGE, GFPT2 and PAI-1 gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes. *BMC medical genetics*. 2010; 11:52.
21. Pacher P, Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007; 25 (3): 235–60.
22. Liu M, Li Z, Chen GW, et al. AG-690/11 026 014, a novel PARP-1 inhibitor, protects cardiomyocytes from AngII-induced hypertrophy. *Molec Cell Endocrinol*. 2014; 392 (1–2): 14–22.
23. Deres L, Bartha E, Palfi A, et al. PARP-Inhibitor Treatment Prevents Hypertension Induced Cardiac Remodeling by Favorable Modulation of Heat Shock Proteins, Akt-1/GSK-3beta and Several PKC Isoforms. *PLoS one*. 2014; 9 (7): e102148.



# Клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой гипокалиемией и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями

**Гринштейн Ю.И.,\* Шабалин В.В.**

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.  
660022, Россия, г. Красноярск, Партизана Железняка, 1.

## **Авторы:**

**Гринштейн Юрий Исаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования (ИПО) ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

**Шабалин Владимир Викторович**, к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

## **Резюме**

*Описан клинический случай синдрома Гительмана с тяжелой гипокалиемией и псевдоишемическими ЭКГ-изменениями. Представлен краткий обзор по данной форме первичной тубулопатии. Отмечена клиническая значимость для кардиолога возможных затруднений при ведении таких больных: псевдоишемические ЭКГ-изменения, удлинение интервала QT с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, риск миопатии и рабдомиолиза при назначении статинов, усугубления гипокалиемии при назначении диуретиков.*

## **Ключевые слова**

*Синдром Гительмана, гипокалиемия, тубулопатии.*

## **A case of Gitelman syndrome with severe hypokalemia and pseudoischemic ECG changes**

Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V.

Krasnoyarsk state medical university named by prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

## **Authors:**

**Greenstein Yu.I.**, MD, professor, head of the Institute of Postgraduate Education Therapy (IPT) Medical University «Krasnoyarsk State Medical University, prof. VF Voyno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health;



**Shabalín V.M.**, Ph.D, Associate Professor of Medical University therapy IPO «Krasnoyarsk State Medical University. prof. VF Voyno-Yasenetsky» Russian Ministry of Health.

## Resume

*A case of Gitelman syndrome with severe hypokalemia and pseudoischemic ECG changes is presented. A brief review on this kind of primary tubulopathy is also given. Clinical significance of possible difficulties for cardiologist is indicated (pseudoischemic ECG changes, QT-interval prolongation with life-threatening ventricular arrhythmias, risk of myopathy and rhabdomyolysis development after statin administration, hypokalemia worsening due to diuretics prescribing).*

## Key words

*Gitelman syndrome, hypokalemia, tubulopathy.*

## Список сокращений

АД	— артериальное давление	УЗИ	— ультразвуковое исследование
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
КТ	— компьютерная томография	ЧДД	— частота дыхательных движений
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	ЧСС	— частота сердечных сокращений
МРТ	— магнитно-резонансная томография	ЭКГ	— электрокардиография
ТТГ	— тиреотропный гормон		

Гипокалиемия, определяемая при уровне сывороточного калия <3,5 ммоль/л, является одним из самых частых электролитных нарушений, и встречается у > 20% госпитализированных больных, в т. ч. в практике кардиолога [1]. При этом наиболее частой причиной оказывается побочное действие лекарственных препаратов, прежде всего диуретиков. Весьма скромная роль в качестве этиологического фактора принадлежит первичным нарушениям канальцевых функций почек (тубулопатиям), что существенным образом сказывается на их своевременной диагностике и лечении.

Приводим собственное наблюдение одного из вариантов тубулопатии, клинически проявившей себя тяжелой гипокалиемией с псевдоишемическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ).

Больная Ш., 29 лет, поступила с жалобами на выраженную общую слабость, похудание, периодически обморочные состояния, сухость кожных покровов. Вышеуказанные жалобы появились, и нарастали постепенно, на протяжении 1,5 лет. Значительное ухудшение наступило в последние 2 мес. Амбулаторно обследовалась у терапевта, невропатолога, эндокринолога: фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, уровень кортизола, адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий

гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) — без отклонений от нормы. Диагноз оставался неясным, направлена в стационар. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отсутствуют, по профессии — педагог.

При физикальном обследовании обращали на себя внимание выраженный дефицит массы тела — при росте 161 см масса тела составляла 41 кг, признаки дисплазии соединительной ткани в виде гипермобильности суставов, сухость кожных покровов. Щитовидная железа, периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 60 уд./мин, артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги, почки, селезенка не пальпируются. Периферических отеков нет.

Лабораторные данные: в общем анализе крови — без особенностей: гемоглобин — 153 г/л, тромбоциты —  $255 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $6,1 \times 10^9$ /л, п/я — 4, с/я — 59, э — 1, л — 33, м — 3, СОЭ — 10 мм/час. В биохимическом анализе крови, помимо выраженной гипокалиемии, гипомagneмией и алкалоза, других отклонений не обнаружено: сахар — 3,0 ммоль/л, общий белок — 69 г/л, мочевины — 4,2 ммоль/л, креатинин — 73 мкмоль/л, билирубин — 16 мкмоль/л, прямого нет, аланин-



**Рис. 1.** «Псевдоишемические» изменения на ЭКГ при поступлении в стационар в виде горизонтальной депрессии сегмента ST в отведениях  $V_4$ - $V_6$



**Рис. 2.** УЗИ почек (почки обычных размеров, вокруг пирамидок — визуализируется гиперэхогенный ободок с нечеткими контурами различной степени выраженности).



**Рис. 3.** КТ почек (почки обычной формы, размеров и положения, с ровными четкими контурами. Конкрементов не выявлено. Полостная система почек не расширена. Плотность структур паренхимы неоднородна от 35 до 47 ед. Н).

трансфераза (АлТ) — 34 ед/л, аспартаттрансфераза (АсТ) — 32 ед/л, калий — 2,0 ммоль/л, магний — 0,53 ммоль/л (норма — 0,66–1,07 ммоль/л), натрий — 137 ммоль/л, кальций — 2,5 ммоль/л, рН плазмы — 8,0. В общем анализе мочи — гипостенурия (1004), белок — отрицательный, лейкоциты — 2–3 в п/зр. Анализ мочи по Зимницкому: уд. вес 1006–1008; дневной диурез — 800 мл, ночной — 900 мл. Суточная экскреция кальция с мочой — 0,302 ммоль (при норме 1,7–3,3 ммоль/сут.).

По ЭКГ — выраженное нарушение процессов реполяризации в виде «псевдоишемической» депрессии сегмента ST в отведениях  $V_4$ - $V_6$  (рис. 1).

Больная была детально обследована на предмет онкопатологии с применением рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. При этом как на УЗИ, так и на КТ обращала на себя внимание неоднородная структура почек, при нормальных линейных размерах (рис. 2 и 3).

Возникла диагностическая версия о тубулопатии: низкий удельный вес мочи, гипокалиемия, гипомagneмия. При дообследовании обнаружен алкалоз сыворотки, поэтому дифференциальный диагноз по поводу выявленного гипокалиемического алкалоза проводили между синдромом Барттера и Гительмана. Однако резко сниженная суточная экскреция кальция с мочой и дебют заболевания уже во взрослом периоде позволил выставить диагноз синдрома Гительмана — одного из вариантов дистальной тубулопатии — дистального канальцевого алкалоза. Редкая картина почек на УЗИ и КТ расценена как проявление нефрокальциноза, в литературе имеются описания отложения кальция во внутренних органах при данном синдроме. Больной были назначены препараты калия: калия хлорид 3% внутривенно, капельно по 50 мл в течение 10 сут., затем по 3 г/сут. per os, спиронолактон 100 мг/сут., коротким курсом — нимесулид 100 мг/сут. и соли магния, с отчетливым клиническим эффектом: прошла общая слабость, восстановилась работоспособность, начала поправляться — через 1 мес. прибавила 2 кг, обмороки не повторялись, АД повысилось до 110/70 мм рт. ст., нормализовалась рН сыворотки. Внутривенное введение хлористого калия привело к промежуточному повышению уровня калия до 3,0 ммоль/л, но сопровождалось неблагоприятными побочными эффектами — разбитость, парестезии, боли в коленных суставах. При переводе на пероральный

прием препаратов калия уровень последнего в сыворотке при очередном контроле вновь снизился до 2,3 ммоль/л, вследствие чего доза спиронолактона была увеличена до 150 мг/сут. Продолжается динамическое наблюдение за больной.

## Обсуждение

Гипокалиемия при уровне сывороточного калия < 3,5 ммоль/л является, пожалуй, самым частым электролитным нарушением в клинической практике. Встречаясь в < 1% в общей популяции, среди госпитализированных пациентов эта патология может быть обнаружена у > 20% [1].

Ввиду того, что наиболее частой причиной гипокалиемии является лекарственная терапия, прежде всего, диуретики и слабительные, то дифференциальную диагностику целесообразно начинать с тщательного сбора анамнеза о перечне принимаемых препаратов, а гипокалиемию, в связи с этим, логично подразделять на лекарственную и нелекарственную.

Поскольку больная отрицала прием каких-либо медикаментов, то становилась ясной нелекарственная природа гипокалиемии. Список немедикаментозных причин снижения уровня калия достаточно обширен [1–3] и включает в себя недостаточное поступление электролита с пищей, что встречается крайне редко, т.к. даже в условиях полного голодания организм обычно обладает достаточными компенсаторными механизмами для поддержания нормокалиемии, избыточные потери калия через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки, различные эндокринные заболевания, метаболический алкалоз, гипомагниемия, некоторые другие причины, в т.ч. хронический алкоголизм [4] и алкогольный делирий. Пациентка была довольно детально обследована на предмет эндокринной патологии на амбулаторном этапе, у нее не было клинических оснований заподозрить потерю калия через ЖКТ, благоприятный социальный статус позволял отвергнуть диетическую и алкогольную природу дефицита калия, а проведенный в стационаре объем инструментальных обследований сделал возможным отказаться и от паранеопластической версии гипокалиемии. Таким образом, методом исключения диагностический поиск сузился до первичных почечных причин, а именно тубулопатий.

Тубулопатиями (или канальцевыми дисфункциями) называются группа нефропатий, характеризующихся частичным или генерализованным нарушением канальцевых функций при нормальной

или несколько сниженной клубочковой фильтрации. Различают первичные и вторичные тубулопатии; последние развиваются в рамках другого системного заболевания, например при болезни Шегрена, болезни Коновалова-Вильсона, множественной миеломе, пароксизмальной ночной гемоглобинурии и др.

Первичные тубулопатии классифицируют по локализации дефекта (проксимальный, дистальный), по главному клиническому синдрому, среди которых особое значение придают наличию метаболического ацидоза или алкалоза, по основному механизму транспортных нарушений.

Среди тубулопатий, сопровождающихся гипокалиемией и метаболическим алкалозом, важнейшими являются синдром Барттера — тяжелая форма, клинически проявляющая себя с самого раннего возраста, порой антенатально, и имеющая неблагоприятный прогноз, и синдром Гительмана, характеризующийся более благоприятным, порой скрытым течением, манифестирующим не только в детском или подростковом возрастах, но также у взрослых и даже пожилых [5–7].

Существует еще два наследственных патологических состояния, связанные с аномалией ионных транспортеров в канальцах почек (синдром Лиддла и дефицит 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы), также способных вызвать гипокалиемию и метаболический алкалоз, однако для них характерно раннее развитие артериальной гипертонии и потому не применимы к представленному клиническому случаю.

Первое описание синдрома Гительмана относится к 1966 г. [8] и ввиду существенных отличий от синдрома Барттера этот синдром получил самостоятельное название по имени автора. Это врожденная тубулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, с мутацией гена SLC12A3, приводящего к снижению функции тиазид-чувствительного Na+Cl- ко-транспортера в дистальных канальцах. К настоящему времени идентифицировано не менее, чем 100 мутаций гена SLC12A3, а распространенность данной патологии может составлять 1:40 тыс. среди кавказской популяции [5, 6] и еще более высокий уровень среди японцев [9].

Синдром Гительмана характеризуется гипокалиемией, гипомагниемией, метаболическим алкалозом, гипокальциурией, повышением уровня ренина и альдостерона, слабостью, судорогами в мышцах, нормальным или сниженным АД, возможны слабовыраженные полиурия и никтурия. В литерату-

ре имеются описания развития рабдомиолиза при тяжелой гипокалиемии вплоть до формирования острой почечной недостаточности [10], случаев непереносимости статинов в виде развития миопатии у лиц с нераспознанным до этого синдромом Гительмана [11], рецидивирующих синкопальных состояний [12], возможность развития хронической нефропатии с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) [13], хориоидального и склерокальциноза [14], парестезий, депрессии [15], периодического гипокалиемического паралича [16]. Существуют многочисленные наблюдения сочетания синдрома Гительмана и хондрокальциноза (пирофосфатной артропатии) с типичным суставным синдромом и возможностью добиться прекращения острых приступов артрита посредством назначения препаратов магния [17]. Поскольку как гипокалиемия, так и гипомagneмия способны вызвать удлинение интервала QT, то неудивительно, что у больных с синдромом Гительмана имеется склонность к более частой регистрации удлиненного QT [18], а также возможность развития пароксизмальных желудочковых нарушений ритма [19] и внезапной смерти [20].

Что касается **подходов к терапии синдрома Гительмана**, то они в настоящее время оказываются весьма простыми и малозатратными [5]:

- назначение препаратов калия, предпочтительнее *per os* в виде калия хлорида по причине большей безопасности; внутривенное введение калия хлорида зачастую тяжело переносится больными, возможно, ввиду слишком быстрого повышения уровня калия в организме;
- назначение препаратов магния в виде сульфата или хлорида магния;
- при недостаточном эффекте — калий-сберегающие диуретики (обычно спиронолактон или триамтерен); имеется опыт успешного применения антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона [21], а также прямого ингибитора ренина — алискирена [7].
- нестероидные противовоспалительные препараты в целом менее эффективны, чем при классическом синдроме Барттера, однако имеются сообщения и об их успешном применении [5].

Возвращаясь к приведенному клиническому наблюдению, полагаем, что, несмотря на отсутствие верификации диагноза посредством генетического исследования, относительно поздний дебют заболевания, отчетливая гипокальциурия у больной со стойким гипокалиемическим алкалозом и склон-

ностью к гипотонии, позволяют диагностировать синдром Гительмана, а не иной вариант синдрома Барттера или другую первичную тубулопатию. Выявленные по УЗИ и КТ неоднородность структуры почек, наиболее вероятно, является проявлением нефрокальциноза вследствие отложения избыточно реабсорбируемого кальция.

В заключение необходимо отметить, что хотя до последнего времени синдром Гительмана считался относительно редкой патологией — в одной из работ 1988 г. распространенность этого синдрома в Швеции оценивалась как 19 на 1 млн жителей [22], однако японские исследователи [9], изучив частоту мутаций соответствующих генов на материале 1852 субъектов из общей популяции, полагают, что распространенность синдрома Гительмана в Японии должна составлять 10,3 на 10 тыс. населения или 1030 на 1 млн жителей! Даже если предположить, что истинная распространенность данного синдрома среди российских граждан на порядок ниже, то и в этом случае получается неутешительная картина наличия солидной группы пациентов, обращающихся в различные лечебные учреждения с вроде бы неспецифическими жалобами на общую слабость, утомляемость, парестезии, склонность к пониженному давлению и курируемые со стереотипным диагнозом «вегетососудистая дистония», а между тем диагностика синдрома несложна, лечебная тактика общедоступна. Важно отметить, что хотя в целом синдром Гительмана характеризуется склонностью к гипотонии или нормальным показателям АД, описаны случаи развития гипертонии у данной категории пациентов, особенно в пожилом возрасте [23].

Поэтому цель настоящей публикации — привлечь внимание практических врачей к этой мало известной, но явно недооцениваемой патологии. При этом алгоритм клинической диагностики синдрома Гительмана подразумевает биохимическое подтверждение стойкой гипокалиемии, исключение таких причин последней, как лекарственная, эндокринная, потери калия через ЖКТ, определение pH сыворотки (ожидаем щелочную реакцию), уровень сывороточного магния (закономерное снижение), уровень кальциурии (подтверждением диагноза является снижение мочевого экскреции кальция). В идеале требуется подтверждение диагноза исследованием мутаций гена SLC12A3.

В кардиологической практике о возможном наличии такой коморбидной патологии, как синдром Гительмана, важно помнить с точки зрения интер-

претации псевдоишемических изменений по ЭКГ, удлинения интервала QT, опасности развития миопатии и рабдомиолиза при назначении статинов, усугубления гипокалиемии при подключении диуретиков.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med.* 2000;160 (16): 2429–36.
2. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med.* 1998; 339: 451–458.
3. Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J.* 2001;77:759–64.
4. Elisaf M, Liberopoulos E, Bairaktari E, et al. Hypokalaemia in alcoholic patients. *Drug Alcohol Rev.* 2002; 21: 73–6.
5. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
6. Roser M, Eibl N, Eisenhaber B, et al. Gitelman syndrome. Hypertension. 2009;53 (6): 893–7.
7. Brambilla G, Perotti M, Perra S, et al. It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia. *J Nephrol.* 2013;26 (3): 594–8.
8. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221–35.
9. Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, et al. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens Res.* 2004;27 (5): 327–31.
10. Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, et al. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol.* 1998;50 (5): 330–2.
11. Freedman DB, Housley D. Gitelman's syndrome presenting as intolerance to statin therapy. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42 (Pt 3): 232–33.
12. Hashida T, Yamada M, Hashimoto K, et al. Loss of consciousness and hypokalemia in an elderly man with a mutation of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene. *Endocr J.* 2006;53 (6): 859–63.
13. Bonfante L, Davis PA, Spinello M, et al. Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38 (1): 165–8.
14. Vezzoli G, Soldati L, Jansen A, et al. Choroidal calcifications in patients with Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2000;36 (4): 855–8.
15. Enya M, Kanoh Y, Mune T, et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO<sub>4</sub> in Gitelman's syndrome. *Intern Med.* 2004;43 (5): 410–4.
16. Saiki S, Yoshioka A, Saiki M, et al. A case of Gitelman's syndrome presenting with the hypokalemic periodic paralysis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2002;42 (4): 317–9.
17. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, et al. Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32 (9): 1840–2.
18. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, et al. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1398–402.
19. Nakane E, Kono T, Sasaki Y, et al. Gitelman's syndrome with exercise-induced ventricular tachycardia. *Circ J.* 2004;68 (5): 509–11.
20. Scognamiglio R, Negut C, Calo' LA. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes. *Clin Nephrol.* 2007; 67 (3): 193–7.
21. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26 (2): 468–75.
22. Fava C, Montagnana M, Rosberg L, et al. Subjects heterozygous for genetic loss of function of the thiazide-sensitive cotransporter have reduced blood pressure. *Human Molecular Genetics.* 2008;17 (3): 413–8.
23. Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165 (4): 665–73.



# Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

## Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика

соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

### 1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com). Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов)

в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автор(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автор(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вно-

сить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, рецензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

## 2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials — CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в по-

рядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

### **3. Публикация результатов неконтролируемых исследований**

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

### **4. Этические аспекты**

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или

родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

### **5. Авторство**

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

### **6. Конфликт интересов / финансирование**

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).



## 7. Содержание рукописи

### 7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

### 7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

### 7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например,

АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

### 7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

### 7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

## 7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

## 7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

### Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications

for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

#### Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

### Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

#### Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер

издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

### **Книга**

#### **Источники на других языках с транслитерацией:**

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

### **Веб-сайты**

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

## **7.8. Графики, схемы, рисунки**

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заполнений). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

## **7.9. Таблицы**

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводят пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, ‡, §, ||, ¶, #, \*\*, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно\* указание на письменное разрешение от издателя.





135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

# XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

[www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

## «КАРДИОПРОГРЕСС»

*знание, наблюдение, движение*



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: [inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия