ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Факторы кардиометаболического риска
и их связь с геном рецептора ИЛ-6

Секвенирование нового поколения
при внезапной сердечной смерти

Риск развития инфаркта миокарда и ИЛ-18

Дилатационная кардиомиопатия
и ген матриксной металлопротеиназы 3 типа

Некомпактный миокард левого желудочка
и ген тайтина

Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии:
расширение клинико-генетического спектра,
новые критерии диагностики
левожелудочковых фенотипов

Биомаркеры фиброза миокарда
и их генетическое регулирование

Фиброзные изменения сердечно-сосудистой
и дыхательной систем после перенесенной COVID-19:
вклад факторов иммунной системы
и генетическая предрасположенность

В ФОКУСЕ:

Генетика в кардиологии

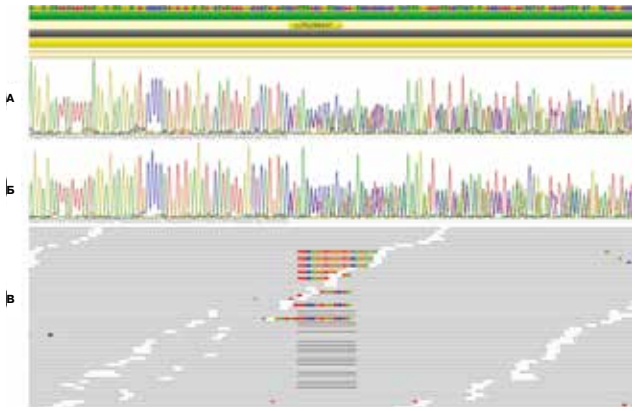


Рис. 1. Результаты секвенирования пациентов, показана зона делеции 13 нуклеотидов. **А**, **Б** — секвенирование по Сенгеру фрагмента гена *TTN*, **В** — высокопроцессивное массовое параллельное секвенирование образца ДНК в области гена *TTN*. См. на стр. 67.

№ 10 | 2020

Темы номеров Российского кардиологического журнала в 2021 году и приглашенные ответственные редакторы

1 — Острая и хроническая сердечная недостаточность (Козиолова Н. А., Михайлов Е. Н., Жиров И. В.); 2 — Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (Барбараш О. Л., Галявич А. С.); 3 — Сахарный диабет, Метаболический синдром (Арутюнов Г. П., Гринёва Е. Н., Чумакова Г. А.); 4 — Артериальная гипертония (Кобалава Ж. Д., Недогода С. В.); 5 –Эпидемиология и профилактика. Спортивная кардиология и кардиореабилитация (Лямина Н. П., Трубачева И. А.); 6 — Липиды и атеросклероз. Атеротромбоз (Гринштейн Ю. И., Явелов И. С.); 7 — Аритмии (Лебедев Д. С., Попов С. В.); 8 — Кардиохирургия (Чернявский А. М.) 9 — Конгресс. Психосоциальные факторы в кардиологии (Таратухин Е. О.); 10 — Кардиогенетика (Костарева А. А.); 11 — Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания (Благова О. В., Моисеева О. М.); 12 — Методы исследования в кардиологии (Атьков О. Ю.).

Ответственные редакторы РКЖ Образование на 2021 год

1) Загидуллин Н. Ш (март)
2) Затейщиков Д. А. (июнь)
3) Явелов И. С. (сентябрь)
4) Губарева И. В. (декабрь)

Российские рекомендации, планируемые к публикации в 2021 году

Легочная гипертензия
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
Хроническая сердечная недостаточность
Стабильная ишемическая болезнь сердца
Гипертрофическая кардиомиопатия
Миокардиты
Брадиаритмии
Желудочковые аритмии
Наджелудочковые нарушения ритма
Фибрилляция и трепетание предсердий
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Рекомендации Европейского общества кардиологов, планируемые к публикации в 2021 году

Рекомендации ЕОК по ОКСбпST 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по спортивной кардиологии и лечебной физкультуре у больных с ССЗ 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease

Рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 Atrial Fibrillation (Management of) Guidelines

Рекомендации ЕОК по врожденным порокам сердца у взрослых 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 25 (10) 2020
издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
импакт-фактор (2018) 1,082

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: *www.elibrary.ru*

Архив номеров: *www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm*

Правила публикации авторских материалов: *https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines*

Прием статей в журнал: *www.russjcardiol.elpub.ru*

Информация о подписке: *www.roscardio.ru/ru/subscription.html*

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография “OneBook”, ООО “Сам Полиграфист”, 129090, Москва, Протопоповский пер., 6. www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.
Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор
Таратухин Е. О. (Москва) доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:
ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Недогода С. В. (Волгоград)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбики (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панос Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина*,
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388 dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
Impact-factor (2018) 1,082

Complete versions of all issues are published: *www.elibrary.ru*

Instructions for authors: *https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines*

Submit a manuscript: *www.russjcardiol.elpub.ru*

Subscription: *www.roscardio.ru/ru/subscription.html*

Open Access

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

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd. 129090, Moscow, Protopopovsky per., 6. www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (10) 2020
founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS
Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS
Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS
Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor
Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS
Albert S. Galyavich (Kazan) Professor
Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS
Yuri A. Karpov (Moscow) Professor
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD
Natalya A. Koziolova (Perm) Professor
Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding member of RAS
Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor
Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor
Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD
Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor
Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)
Rafael G. Oganov (Moscow) Professor, Academician RAS
Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor
Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor
Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD
Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor
Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor
Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY
Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE
Anna A. Kostareva (St-Petersburg)

Editorial office:
119049, Москва,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)
Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
lgor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazahstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panos Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям 9

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бежанишвили Т. Г., Гудкова А. Я., Давыдова В. Г., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Кудрявцев Б. Н., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В.
Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией 11

Стрюкова Е. В., Максимов В. Н., Рагино Ю. И., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Каштанова Е. В.
Полиморфизмы в генах *F2*, *F7*, *PAI1* у мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях 18

Максимов В. Н., Иванощук Д. Е., Орлов П. С., Иванова А. А., Малютина С. К., Максимова С. В., Родина И. А., Хамович О. В., Новосёлов В. П., Воевода М. И.
Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование) 24

Королёва Ю. А., Марков А. В., Гончарова И. А., Слепцов А. А., Бабушкина Н. П., Валиахметов Н. Р., Шарыш Д. В., Зарубин А. А., Кузнецов М. С., Козлов Б. Н., Назаренко М. С.
Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в сосудах и клетках крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий 32

Понасенко А. В., Цепокина А. В., Хуторная М. В., Малышев И. Ю., Барбараш О. Л.
Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов *IL18RAP* и *IL18R1* и риском развития инфаркта миокарда 42

Костюнин А. Е., Глушкова Т. В.
Первые результаты изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ-1/-2/-9/-12 в ксеногенных тканях эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций 49

Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Чернова А. А., Максимов В. Н.
Результаты исследования ассоциативной связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3 типа — 11715A/6A (rs35068180) и дилатационной кардиомиопатии 56

Address to the readers 9

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news 10

ORIGINAL ARTICLES

Bezhanishvili T. G., Gudkova A. Ya., Davydova V. G., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Kudryavtsev B. N., Pyko S. A., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V.
Cardiometabolic risk factors and their relationship with the interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) in patients with hypertrophic cardiomyopathy 11

Stryukova E. V., Maksimov V. N., Ragino Yu. I., Polonskaya Ya. V., Murashov I. S., Volkov A. M., Kurguzov A. V., Chernyavsky A. M., Kashtanova E. V.
Polymorphisms in *F2*, *F7*, and *PAI1* genes in men with coronary atherosclerosis 18

Maksimov V. N., Ivanoshchuk D. E., Orlov P. S., Ivanova A. A., Malyutina S. K., Maksimova S. V., Rodina I. A., Khamovich O. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I.
Next generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study) 24

Koroleva Yu. A., Markov A. V., Goncharova I. A., Sleptsov A. A., Babushkina N. P., Valiakhmetov N. R., Sharysh D. V., Zarubin A. A., Kuznetsov M. S., Kozlov B. N., Nazarenko M. S.
Deoxyribonucleic acid methylation in the enhancer region of the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* genes in blood vessels and cells in patients with carotid atherosclerosis 32

Ponasenko A. V., Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Malyshev I. Yu., Barbarash O. L.
Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with *IL18RAP* and *IL18R1* gene polymorphism and the risk of myocardial infarction 42

Kostyunin A. E., Glushkova T. V.
Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction 49

Nikulina S. Yu., Kuznetsova O. O., Chernova A. A., Maksimov V. N.
Relationship of matrix metalloproteinase-3 -11715A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy 56

Вахрушев Ю. А., Вершинина Т. Л., Федотов П. А., Козырева А. А., Киселев А. М., Фомичева Ю. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А.
Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене тайтина (*TTN*)
63

Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В.
Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа
70

Иванова О. А., Игнатьева Е. В., Лелявина Т. А., Галенко В. Л., Комарова М. Ю., Борцова М. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Сергушичев А. А., Дмитриева Р. И.
Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
79

Марданов Б. У., Кокожева М. А., Мамедов М. Н.
Особенности биохимического профиля и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом
87

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевальде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В.
Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности от болезней системы кровообращения
94

Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР
Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР
104

Барбараш О. Л., Кашталап В. В.
Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана
116

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г.
Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов
123

Vakhrushev Yu. A., Vershinina T. L., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Kiselev A. M., Fomicheva Yu. V., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A.
Left ventricular noncompaction associated with titin-truncating variants in the *TTN* gene
63

Lebedev D. A., Lyasnikova E. A., Vasilyeva A. A., Vasilyeva E. Yu., Babenko A. Yu., Shlyakhto E. V.
Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes
70

Ivanova O. A., Ignatieva E. V., Lelyavina T. A., Galenko V. L., Komarova M. Yu., Bortsova M. A., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A., Sergushichev A. A., Dmitrieva R. I.
Transcriptome analysis of skeletal muscles revealed the effect of exercise on the molecular mechanisms regulating muscle growth and metabolism in patients with heart failure
79

Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Mamedov M. N.
Biochemical profile and prognosis of patients with heart failure and diabetes
87

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Villevalde S. V., Marin T. V., Gagarina Yu. V.
Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality in federal project on the prevention of cardiovascular diseases
94

Karpov Yu. A., Gorbunov V. M., Logunova N. A. on behalf of the TRICOLOR research team
Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR
104

Barbarash O. L., Kashtalap V. V.
Risk management in patients with atrial fibrillation and comorbid conditions: potentialities of edoxaban
116

PROBLEMATIC ARTICLE

Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G.
A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes
123

Печерина Т. Б., Кутихин А. Г.
Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью 139

Pecherina T. B., Kutikhin A. G.
Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure

Конради А. О., Маслянский А. Л., Колесова Е. П., Шляхто Е. В., Peter L. M. Kerkhof
Смысл расчетных показателей, основанных на соотношениях, в кардиологии 145

Konradi A. O., Maslyansky A. L., Kolesova E. P., Shlyakhto E. V., Peter L. M. Kerkhof
Role of ratio-based metrics in cardiology

ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ | **ORGANIZATION OF CARDIAC CARE**

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.
Перспективы реализации бакалаврской программы лечебного дела 154

Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Shlyakhto E. V.
Prospects for the implementation of a bachelor's degree in medicine

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА | **CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE**

Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Муллова И. С., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В.
Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре 159

Erlikh A. D., Atakanova A. N., Neeshpapa A. G., Cherepanova N. A., Mullova I. S., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V.
Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment

Ткачёва О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В., Остроумова О. Д., Черняева М. С., Силютина М. В., Чернов А. В., Тестова С. Г., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В.
Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ 168

Tkacheva O. N., Vorob'eva N. M., Kotovskaya Yu. V., Ostroumova O. D., Chernyaeva M. S., Silyutina M. V., Chernov A. V., Testova S. G., Ovcharova L. N., Selezneva E. V.
Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Сондуев Э. Л., Лукинов В. Л.
Сравнение радикального и ограниченного протезирования аорты при аневризме восходящего отдела: propensity score matching анализ 179

Kozlov B. N., Panfilov D. S., Sonduev E. L., Lukinov V. L.
Ascending aortic aneurysm: propensity score matching analysis of hemiarch and non-hemiarch replacement

Карась С. И., Гракова Е. В., Балахонова М. В., Аржаник М. Б., Кара-Сал Э. Э.
Дистанционное формирование компетенций врачей-кардиологов: использование мультимедийных клинико-диагностических задач 187

Karas S. I., Grakova E. V., Balakhonova M. V., Arzhanik M. B., Kara-Sal E. E.
Distance learning in cardiology: the use of multimedia clinical diagnostic tasks

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ | **CLINICAL OBSERVATION**

Шлык И. В., Стрельцова А. А., Теплов В. М., Гаврилова Е. Г., Куликов А. Н., Крутиков А. Н., Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Андреева С. Е., Бежанишвили Т. Г., Худяков А. А., Костарева А. А., Гудкова А. Я.
Кардиомиопатия со смешанным фенотипом, ассоциированная с вариантом в гене *DSP* (клинико-морфологическое наблюдение и обзор сведений литературы) 195

Shlyk I. V., Streltsova A. A., Teplov V. M., Gavrilova E. G., Kulikov A. N., Krutikov A. N., Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Andreeva S. E., Bezhanishvili T. G., Khudyakov A. A., Kostareva A. A., Gudkova A. Ya.
Mixed cardiomyopathy associated with a *DSP* gene variant: a case report and literature review

Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Климушина М. В., Дивашук М. Г., Курилова О. В., Пилюс П. С., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Ларина О. М., Синицын В. Е., Гандаева Л. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037) 205

Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Klimushina M. V., Divashuk M. G., Kurilova O. V., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Koretsky S. N., Larina O. M., Sinitsyn V. E., Gandaeva L. A., Barsky V. I., Basargina E. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M.
The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ | **LITERATURE REVIES**

Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В.
Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность 214

Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Dmitriev A. V., Kalinina O. V.
Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition

Великонивцев Ф. С., Головкин А. С.
Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения 221

Velikonivtsev F. S., Golovkin A. S.
Extracellular vesicle therapy: effectiveness, mechanisms and application potentials

Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В.
Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца 232

Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabov V. V.
Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Шляхто Е. В.
Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: “за” и “против” 240

Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Blood pressure telemonitoring and remote counseling of hypertensive patients: pros and cons

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, посвященный генетическим детерминантам развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). XXI век ознаменовался существенным прорывом в области понимания молекулярного патогенеза множества заболеваний ССС в связи с появлением прорывных технологий генетического анализа, возможностью анализа больших массивов данных и появлением общедоступных научных ресурсов об особенностях генетического профиля тех или иных популяций. Это позволило вывести на новый уровень исследования в области медицинской генетики во многих клинических областях, включая кардиологию. Новые технологии и новые возможности анализа больших массивов данных позволили пересмотреть значимость редких полиморфных вариантов в геноме человека в отношении их влияния на риск развития многофакторных заболеваний и вновь вернуться к концепции их значимости в качестве фона для формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Возможно, что именно в области мультифакториальных заболеваний, к которым относится большинство социальной-значимых сердечно-сосудистых нозологий, достигнутый прогресс в скором времени позволит широко использовать знание о генетических детерминантах в реальной клинической практике.

Особое значение новые методы генетического анализа, в частности, методы секвенирования нового поколения, включая секвенирование РНК и микроРНК, а также полногеномное секвенирование и секвенирование генома и транскриптома отдельных клеток, приобрели для определения причин врожденных и генетически-обусловленных заболеваний ССС. Сочетанное применение наиболее современных данных геномного, протеомного и метаболомного анализа позволило сформировать целое направление – системную биологию, которое изучает интегрально молекулярный патогенез заболевания и его реализацию на уровне систем органов и целого организма.

Данный номер Российского кардиологического журнала в полной мере иллюстрирует данные тенденции. В нем отражены основные направления развития молекулярно-генетических исследований в кардиологии как в области моногенных, так и в области мультифакториальных заболеваний. В номере представлен обширный материал, касающийся этиологии кардиомиопатий, включающий современный генетический и биоинформатический анализ, описание клинических случаев и новые данные о редких фенотипах наследственных заболеваний сердца. Обширно представлен материал о генетических детерминантах развития полигенных заболеваний, в частности, с опорой на данные полногеномных исследований и данные международных баз данных. Использованные методические подходы включают не только определение собственно генетических детерминант, но и комплексный анализ транскриптома, иммунофенотипирование и исследование клеточного метаболизма. Это наглядно отражает тенденцию к формированию комплексных исследований, сочетающих генетические, биохимические, метаболомные методы в больших когортах пациентов, а также верификацию полученных данных на экспериментальном уровне. Мы выражаем свою уверенность в том, что данный номер журнала будет очень интересен и полезен вам как в практической, так и в научной работе.

Д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
Института медицинского образования Центра Алмазова,
Директор Института молекулярной биологии и генетики
Костарева Анна Александровна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Британские авторы приводят данные мониторинга госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в период пандемии COVID-19. После введения локдауна 23 марта 2020г, по данным девяти стационаров, общее число обращений и госпитализаций снизилось на 58% и 53%, соответственно. Снижение началось за 2 недели до введения ограничений и упало в максимуме на 88%. Авторы подчёркивают, что такое снижение влияет существенно на непрямой ущерб, нанесённый пандемией.

(По данным: *Heart BMJ, 2020*)

……..

Греческие авторы, Bellos, et al. (2020), провели сетевой метаанализ пероральных антигипертензивных средств у беременных женщин. Включены данные 22 исследований, 4,5 тыс. женщин. Конечными точками были преэклампсия и недоразвитие плода. Атенолол был ассоциирован с существенным повышением риска недоразвития плода (в 26 раз) и был обозначен как худший вариант терапии. Тяжёлая гипертензия встречалась существенно реже при терапии нифедипином и метилдопой, хотя риск преэклампсии был одинаков при применении препаратов (включая пиндолол, фуросемид, кетансерин, амлодипин, а также плацебо).

(По данным: *Am J Obstet Gynecol, 2020*)

……..

Dagradi, et al. (2020), провели исследование особенностей реполяризации миокарда при физических тренировках. Авторы отмечают, на практике синдром удлинённого интервала QT ставят в качестве находки на ЭКГ и даже диагноза довольно часто, и это кажется вполне понятным. Авторы исследовали 310 спортсменов, у которых был заподозрен синдром удлинённого QT. У 199 из них было явное его удлинение или другие нарушения реполяризации. Из них у 121 синдром подтвердился по ЭКГ и методом генотипирования, однако ещё у 78 генотипирование не дало результатов, но синдром длинного QT всё же устанавливался. У оставшихся 33 показатели реполяризации вернулись в норму вскоре после прекращения тренировок. Авторы отмечают, что при отсутствии генетической предрасположенности почти у половины лиц с вызванным тренировками удлинением QT он нормализуется после прекращения тренировок, но вновь может удлиняться при их возобновлении.

(По данным: *Circulation, 2020*)

……..

Авторы из стран Европы приводят исследование 8 тыс. пациентов с ишемической болезнью сердца в 27 странах по поводу влияния социально-экономического статуса на развитие атеросклероза и на его факторы риска. В результате множественной регрессии показано, что низкий социально-экономический статус связан с поведенческими факторами риска: курением у мужчин (отношение шансов 1,63), низкой физической активностью у мужчин (ОШ 1,51) и женщин (ОШ 1,77), ожирением у мужчин (ОШ 1,28) и женщин (ОШ 1,65). Также при низком социально-экономическом положении чаще встречается повышенное артериальное давление (ОШ 1,24 для мужчин и 1,31 для женщин); такие пациенты реже принимают статины и менее привержены к их приёму. В целом вторичная сердечно-сосудистая профилактика протекает хуже в странах со средним доходом на душу населения.

(По данным: *Heart BMJ, 2020*)

……..

Рабочая группа протокола EAST-AFNET 4 приводит результаты исследования раннего (то есть менее 1 года от установления диагноза) начала терапии по стратегии контроля ритма в сравнении с традиционным подходом. Первая предполагала начало приёма антиаритмических средств или аблацию, вторая — контроль симптомов. Было рандомизировано 2,8 тыс. пациентов с медианой времени от диагностирования фибрилляции предсердий 36 дней. Показано, что стратегия раннего контроля ритма более ассоциирована со снижением риска нежелательных сердечно-сосудистых исходов, чем обычный подход, у пациентов с недавно установленной фибрилляцией предсердий.

(По данным: *NEJM, 2020*)

……..

Канадские авторы проанализировали, влияет ли на выживаемость женщин, как и мужчин, многососудистое шунтирование коронарных артерий в сравнении с односсудистым. Tam, et al. (2020), включили данные 11 тыс. женщин, из которых 3 тыс. подверглись шунтированию нескольких коронарных артерий ввиду многососудистого поражения, а 8 тыс. — одной. В группе нескольких сосудов женщины были моложе почти на 3 года и у них было меньше сопутствующих заболеваний. После псевдорандомизации (propensity score matching) в 2,5 тыс. хорошо сопоставимых пар не было показано различий в 30-дневной смертности. После наблюдения по медиане 5 лет и максимум — 11 лет, шунтирование нескольких сосудов было ассоциировано с более высокой выживаемостью и меньшей частотой MACCE (тяжёлых острых сердечных и мозговых событий).

(По данным: *Heart BMJ, 2020*)

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4098

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Бежанишвили Т. Г.[1], Гудкова А. Я.[1,2], Давыдова В. Г.[2], Андреева С. Е.[2], Крутиков А. Н.[2], Семернин Е. Н.[1,2], Кудрявцев Б. Н.[1], Пыко С. А.[3], Костарева А. А.[1,2], Шляхто Е. В.[1,2]

Цель. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 (*IL6R)* с особенностями клинического течения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в группах пациентов с различными факторами кардиометаболического риска.

Материал и методы. Группу исследования составили 123 пациента с ГКМП. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 18 до 91 года (59 [41;66,5]), из них 59 составляли мужчины, 64 — женщины. Выделены 2 возрастные группы: в первую группу вошли пациенты от 18 до 44 лет, во вторую — пациенты в возрасте 45 лет и старше. Контрольную группу в исследовании составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Для проведения генетического исследования ДНК выделялось из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Выявлено значимое преобладание генотипа CC полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов в возрасте ≥45 лет по сравнению с группой контроля, который встречался в 14,1% и 3,0% случаев, соответственно (CC:AC+AA, отношение шансов (ОШ)=0,885, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,051-0,691), p=0,006), и не достигающее уровня статистической значимости преобладание в этой группе аллеля C (A:C ОШ=0,870, 95% ДИ (0,427-1,02), p=0,06). Выявлено преобладание генотипа CC (15,1% vs 3,0%) и аллеля C (39,0% vs 29,0%) у пациентов с ГКМП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с контрольной группой (CC:AC+AA ОШ=0,174, 95% ДИ (0,047-0,650), p=0,004); (A:C, ОШ=0,638, 95% ДИ (0,406-1,002), p=0,05).

Заключение. Подтверждена связь полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП. Наличие генотипа CC и аллеля C полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* значимо чаще встречается у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте ≥45 лет, а наличие генотипа CC и аллеля C полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* ассоциировано с наличием АГ у пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, интерлейкин-6, ген рецептора интерлейкина-6, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; [3]Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ", Санкт-Петербург, Россия.

Бежанишвили Т. Г.* — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3167-6340, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Давыдова В. Г. — аспирант, ORCID: 0000-0002-0233-5555, Андреева С. Е. — клинический ординатор по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0001-7306-9525, Крутиков А. Н. — к.м.н., в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Семернин Е. Н. — к.м.н., зав. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики; доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-8447-6919, Кудрявцев Б. Н. — д.б.н., в.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ORCID: 0000-0002-1236-822X, Пыко С. А. — к.т.н., доцент кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6625-3770, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики; доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор; зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tinatin93@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖд — задняя стенка левого желудочка в диастолу, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, ОЖ — ожирение, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, IL6R — рецептор интерлейкина-6.

Рукопись получена 07.09.2020
Рецензия получена 24.09.2020
Принята к публикации 30.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Бежанишвили Т. Г., Гудкова А. Я., Давыдова В. Г., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Кудрявцев Б. Н., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В. Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4098. doi:10.15829/1560-4071-2020-4098

Cardiometabolic risk factors and their relationship with the interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Bezhanishvili T. G.[1], Gudkova A. Ya.[1,2], Davydova V. G.[2], Andreeva S. E.[2], Krutikov A. N.[2], Semernin E. N.[1,2], Kudryavtsev B. N.[1], Pyko S. A.[3], Kostareva A. A.[1,2], Shlyakhto E. V.[1,2]

Aim. To analyze associations of interleukin-6 receptor gene (*IL6R*) polymorphism (rs2228145) with the clinical course characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in groups of patients with various cardiometabolic risk factors.

Material and methods. The sample consisted of 123 patients with HCM. The age of the included patients ranged from 18 to 91 years (59 [41; 66.5]), of whom 59 were men, 64 — women. Two age groups were identified: the first group included patients from 18 to 44 years old, the second — 45 years and older. The control group consisted of 200 people without cardiovascular diseases and other severe comorbidities.

For genetic testing, DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes. Genotyping of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) was carried out by real-time polymerase chain reaction.

Results. A significant prevalence of CC genotype of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) was revealed in patients aged ≥45 years compared with the control group, which occurred in 14,1% and 3,0% of cases, respectively (CC:AC+AA, odds ratio (OR), 0,885, 95% confidence interval (CI), 1,051-0,691, p=0,006), and insignificant prevalence of C allele in this group, which does not reach the level of significance (A:C, OR, 0,870, 95% CI, 0,427-1,02, p=0,06). The prevalence of CC genotype (15,1% vs 3,0%) and C allele (39,0% vs 29,0%) was revealed in patients with HCM in combination with hypertension (HTN) compared with the control group (CC:AS+AA, OR=0,174, 95% CI, 0,047-0,650), p=0,004); (A:C, OR=0,638, 95% CI, 0,406-1,002), p=0,05).

Conclusion. The relationship between the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) and HTN in patients with HCM was confirmed. The presence of CC genotype and C allele of the rs2228145 *IL6R* gene polymorphism is significantly more common in patients with HCM with the disease onset ≥45 years of age. The presence of CC genotype and C allele of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) is associated with HTN in patients with HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, interleukin-6, interleukin-6 receptor gene, hypertension.

[1]First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [3]Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia.

Relationships and Activities: none.

Bezhanishvili T. G.* ORCID: 0000-0002-3167-6340, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Davydova V. G. ORCID: 0000-0002-0233-5555, Andreeva S. E. ORCID: 0000-0001-7306-9525, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Semernin E. N. ORCID: 0000-0001-8447-6919, Kudryavtsev B. N. ORCID: 0000-0002-1236-822X, Pyko S. A. ORCID: 0000-0001-6625-3770, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
tinatin93@rambler.ru

Received: 07.09.2020 **Revision Received:** 24.09.2020 **Accepted:** 30.09.2020

For citation: Bezhanishvili T. G., Gudkova A. Ya., Davydova V. G., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Kudryavtsev B. N., Pyko S. A., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V. Cardiometabolic risk factors and their relationship with the interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4098. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4098

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее распространенное генетически-обусловленное заболевание сердца с аутосомно-доминантным типом наследования без четкой географической, этнической и половой структуры распределения, которое может манифестировать в любом возрасте от младенчества до глубокой старости [1]. В последние годы механизмы патогенеза ГКМП рассматриваются с позиции вклада немодифицируемых детерминант (причинные мутации, возраст, пол) и потенциально модифицируемых факторов (коморбидность). Согласно данным метаанализа, приведенного в работе Finnochiaro G, et al. (2017), дебют и особенности течения ГКМП у взрослых в возрасте до 45 лет во многом определяется причинными генетическими вариантами, экстремальной гипертрофией миокарда (гипертрофией >3 см) и высоким риском внезапной смерти [2]. В то же время дебют заболевания в старших возрастных группах нередко происходит под влиянием коморбидной патологии, в особенности факторов кардиометаболического риска, частота которых значимо увеличивается с возрастом [3]. Особенности клинического течения ГКМП в старших возрастных группах также связаны с наличием у пациентов ишемической болезни сердца, дебют которой приходится на этот возраст [3, 4]. Актуальность проблемы коморбидной патологии у пациентов с ГКМП старшей возрастной группы определяется и большой частотой артериальной гипертензии (АГ) и ожирения (ОЖ) [5-8]. По данным Olivotto I, et al. (2013), нормальную массу тела имели только 25% пациентов с ГКМП, 38% — избыточную массу тела, 37% — ОЖ, 27% — АГ, 5% — сахарный диабет (СД) 2 типа [5]. Известны работы о влиянии ОЖ на особенности ремоделирования миокарда при ГКМП [9, 10].

Значение процессов системного воспаления в патогенезе метаболического синдрома (МС) и его компонентов в настоящее время продемонстрировано во многих исследованиях [11-14]. Роль сывороточных цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6), показана в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [15-20]. Так, в работе Buzas K, et al. (2004) выявлено повышение концентрации ИЛ-6 и растворимой формы рецептора ИЛ-6 в крови у пациентов с ГКМП [21].

ИЛ-6 — один из белков паракринной межклеточной коммуникации, "вездесущий" цитокин, который секретируется при воспалении и обладает разнообразным спектром действия, участвуя не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций

эндокринной системы и обмене веществ [22]. Широкий спектр действия ИЛ-6 обусловлен его трансмембранными рецепторами, которые располагаются в большинстве тканей организма: миокарде, селезенке, почках, легких, печени и головном мозге. Рецепторы ИЛ-6 прямого участия в передаче сигнала не принимают, но обеспечивают гомодимеризацию другого трансмембранного рецептора, gp130, который запускает внутриклеточный каскад передачи сигнала [22]. Рецептор ИЛ-6 существует и в растворимой форме и представляет собой внеклеточный домен мембранного рецептора. Посредством эффектов растворимой формы рецептора ИЛ-6, активация gp130 происходит даже в тех клетках, которые не имеют мембранного рецептора ИЛ-6 [23]. В частности, ИЛ-6 может вызывать гипертрофию миокарда путем воздействия на gp130, несмотря на то, что в кардиомиоцитах отсутствуют рецепторы ИЛ-6 [24].

По сравнению с исследованиями, касающимися плазменного уровня ИЛ-6, работы, посвященные полиморфным вариантам гена его рецептора (*IL6R*) и их связи с клинико-инструментальными и лабораторными показателями, в доступной литературе встречаются существенно реже и касаются, в основном, ишемической болезни сердца [25-27]. Единичные работы о частоте полиморфных вариантов гена *IL6R* посвящены МС [28, 29], АГ [30], дислипидемии [31, 32] и аортальному стенозу [33]. Распределение полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* и его связь с проявлениями заболевания при ГКМП на сегодняшний день практически не изучены. Целью данного исследования явилось изучение ассоциации полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с особенностями клинического течения ГКМП.

Материал и методы

Группу исследования составили 123 пациента с ГКМП. Диагноз был поставлен на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП 2014г [1]. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 18 до 91 года (59 [41;66,5]), из них 59 составляли мужчины, 64 — женщины. Выделены 2 возрастные группы: в первую группу вошли пациенты от 18 до 44 лет, во вторую — пациенты в возрасте 45 лет и старше. При наличии АГ толщина миокарда 15-20 мм представляет “серую зону”. Критерии ГКМП при сопутствующей АГ:

1. Указание на семейный анамнез ГКМП или внезапную сердечную смерть (ВСС) в молодом возрасте у родственников первой линии родства.

2. Несоответствие между выраженной гипертрофией левого желудочка (максимальная толщина стенок ⩾15 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ при адекватной приверженности пациента терапии, а также отсутствие других причин, способных вызвать подобную степень гипертрофии левого желудочка.

Контрольную группу в исследовании составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Для проведения генетического исследования ДНК выделялось из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование варианта rs2228145 гена *IL6R* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS и Jamovi. Данные при нормальном распределении были представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, данные представлены в виде медианы и квартилей. При анализе связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот как в абсолютных значениях, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2. Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была <5, то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2x2 при небольшом числе объектов (до 40-50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. Основную группу в исследовании составили пациенты с ГКМП в возрасте от 18 до 91 года (59 [41;66,5]). Из них мужчин — 48%, женщин — 52%. Самой частой сопутствующей патологией являлась АГ, она встречалась в 59,3% случаев и регистрировалась преимущественно у пациентов в возрасте ⩾45 лет (94,5%). АГ встречалась у 81,2% пациентов в возрасте ⩾45 лет, в то время как среди пациентов в возрасте <45 лет она выявлялась в 10,5% случаев ($p<0,001$). ОЖ выявлено у 50,6% пациентов в старшей возрастной группе и в 5,3% пациентов в младшей возрастной группе ($p<0,001$). У 27,1% пациентов в возрасте ⩾45 лет и у 2,6% пациентов в возрасте <45 лет выявлялся СД 2 типа ($p=0,002$). Фибрилляция предсердий встречалась у 29,4% пациентов старшей возрастной группы и у 2,6% пациентов в возрасте <45 лет ($p=108$). Желудочковые нарушения ритма были выявлены у 10,5% пациентов младшей возрастной группы, в то время как в старшей возрастной группе они выявлены у 3,5% пациентов ($p=0,122$). У молодых пациентов атриовентрикулярная блокада выявлена в 2,6% слу-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ГКМП, частота встречаемости коморбидной патологии и факторов кардиометаболического риска

Параметр	ГКМП (n=123), n (%)
Пол	
Мужской	59 (48%)
Женский	64 (52%)
Возраст	
<45 лет	38 (30,9%)
⩾45 лет	85 (69,1%)
ХСН I-II ФК	88 (71,5%)
ХСН III-IV ФК	35 (28,5%)
Фибрилляция предсердий	31 (25,2%)
Желудочковая тахикардия	7 (5,7%)
Желудочковая экстрасистолия V гр.	16 (13,0%)
Блокады	
Атриовентрикулярная блокада	1 (0,8%)
Синоатриальная блокада	4 (3,3%)
Обструкция ВТЛЖ	49 (39,8%)
ВСС	3 (2,4%)
Артериальная гипертензия	73 (59,3%)
Ожирение (ИМТ >30)	45 (36,6%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (19,5%)

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Характеристика эхокардиографических показателей у пациентов с ГКМП в разных возрастных группах

Показатель	<45 лет (n=38) Me [25%;75%]	⩾45 лет (n=85) Me [25%;75%]	p
Возраст, лет	26 [18,5;39,8]	63 [58;72]	<0,001
МЖПд, мм	22 [19;25]	20 [18;22]	0,016
ЗСЛЖд, мм	12 [10;17]	13 [11;15]	0,381
ЛП, мм	42,5 [38,3;50]	47 [43;52]	0,019
Индекс ЛП	26 [22;29]	25 [23;28]	0,982
ИММ	202 [153;259]	176 [150;215]	0,143
КДР, мм	42 [37;50]	48 [43;51]	0,015
Индекс КДР	25 [20,5;27]	25 [23;28]	0,236
ФВ, %	64,5 [60;71,5]	63 [57;68]	0,194

Сокращения: ЗСЛЖд — задняя стенка левого желудочка в диастолу, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3

Возрастные особенности распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП

	⩾45 лет (n=85)	Контроль (n=200)	p
AA	32 (37,6%)	90 (45,0%)	0,021
AC	41 (48,2%)	104 (52,0%)	
CC	12 (14,1%)	6 (3,0%)	
A	105 (61,8%)	284 (71,0%)	0,06
C	65 (38,2%)	116 (29,0%)	

чаев и синоатриальная блокада в 5,3% случаев, в то время как в старшей возрастной группе они составляли 0% и 2,4%, соответственно (p=0,223). Обструкция выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) выявлена у половины молодых пациентов и у 35,3% пациентов старшей возрастной группы. Таким образом, для пациентов в возрасте ⩾45 лет наиболее характерно наличие коморбидной патологии, в частности факторов кардиометаболического риска. У молодых пациентов отмечено преобладание нарушений ритма и проводимости и большая частота встречаемости обструктивной ГКМП. ВСС регистрировалась примерно с одинаковой частотой у пациентов обеих возрастных групп (2,4% vs 2,6%).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) у пациентов с АГ варьировала от 12 до 28 мм (20 [18;22]) и статистически не отличалась от таковой у пациентов без АГ, у которых толщина МЖПд варьировала от 13 до 45 мм (22 [18;25]) (p=0,144). Однако отмечалось значимое утолщение задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд) у пациентов с АГ (13 [12;16] и 11 [10;16], p=0,029). Конечно-диастолический размер (КДР) у пациентов с АГ был значимо больше по сравнению с пациентами, у которых АГ отсутствовала (49 [43;52] и 44 [38;49], p=0,004). Выявлено преобладание диаметра левого предсердия (ЛП) у пациентов с ГКМП и АГ по сравнению с пациентами с ГКМП без АГ (47 [43;53] и 44 [39,3;50], p=0,007).

Следует принимать во внимание то, что среди пациентов с ГКМП были единичные случаи развития дилатационной фазы заболевания, в данном случае диагноз был верифицирован на основании семейного анамнеза ГКМП и подтвержден наличием мутаций в генах сократительных белков миокарда.

У пациентов с нормальной массой тела выявлены более выраженная гипертрофия МЖПд по сравнению с пациентами с ОЖ (21 [18,3;25,0] и 20 [17;21], соответственно, p=0,042). Напротив, отмечено преобладание толщины ЗСЛЖд у пациентов с ОЖ по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (14 [12;16] и 12 [10;14], соответственно, p<0,001) и преобладание диаметра ЛП (48 [43;54] и 46 [41,3;50], соответственно, p=0,037)

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* в группе пациентов с ГКМП в сочетании с АГ и контрольной группе

	ГКМП и АГ (n=73)	Контроль (n=200)	P
AA	27 (37,0%)	90 (45,0%)	0,015
AC	35 (47,9%)	104 (52,0%)	
CC	11 (15,1%)	6 (3,0%)	
A	89 (61,0%)	284 (71,0%)	0,05
C	57 (39,0%)	116 (29,0%)	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП в сочетании с ОЖ и контрольной группе

	ГКМП и ОЖ (n=45)	Контроль (n=200)	P
AA	18 (40,0%)	90 (45,0%)	0,058
AC	21 (46,7%)	104 (52,0%)	
CC	6 (13,3%)	6 (3,0%)	
	(n=90)	(n=200)	
A	57 (63,3%)	284 (71,0%)	0,193
C	33 (36,7%)	116 (29,0%)	

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ОЖ — ожирение.

Обнаружено, что толщина МЖПд в группе пациентов в возрасте <45 лет преобладает по сравнению с группой пациентов в возрасте ⩾45 лет (22 [19;25] vs 20 [18;22], p=0,016). У пациентов в возрасте ⩾45 лет по сравнению с пациентами в возрасте <45 лет отмечено преобладание диаметра ЛП (47 [43;52] и 42,5 [38,3;50], соответственно, p=0,019) и КДР (48 [43;51] и 42 [37;50], p=0,015). Обструктивная ГКМП встречалась у 35,3% пациентов в возрасте ⩾45 лет и у половины пациентов в возрасте <45 лет (табл. 2).

Для пациентов с одновременным наличием АГ и ОЖ отмечались значимо большие значения толщины ЗСЛЖд по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и без АГ (14,5 [12,3;16] и 11 [10;15,8], соответственно, p=0,002), выявлено преобладание диаметра ЛП у пациентов с АГ и ОЖ по сравнению с группой пациентов без АГ и ОЖ (47,5 [43;53,8] vs 43 [39;49,5], p=0,008) и КДР (48,5 [43,3;52] vs 43,5 [38;49], p=0,012, соответственно).

Характеристика распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП. Выявлено значимое преобладание генотипа CC у пациентов с ГКМП в возрасте ⩾45 лет по сравнению с группой контроля, который встречался в 14,1% и 3,0% случаев, соответственно (CC:AC+AA отношение шансов (ОШ)=0,885, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,051-0,691), p=0,006), и не достигающее уровня статистической значимости преобладание в этой группе аллеля C (A:C ОШ=0,870, 95% ДИ (0,427-1,02), p=0,06) (табл. 3).

Выявлено преобладание генотипа CC (15,1% vs 3,0%) и аллеля C (39,0% vs 29,0%) у пациентов с ГКМП в сочетании с АГ по сравнению с контрольной группой (CC:AC+AA ОШ=0,174, 95% ДИ (0,047-0,650), p=0,004); (A:C, ОШ=0,638, 95% ДИ (0,406-1,002), p=0,05) (табл. 4).

Значимых различий в распределении генотипов и встречаемости аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП в сочетании с ОЖ выявлено не было (табл. 5).

Статистически значимых отличий в показателях эхокардиографии у пациентов с ГКМП в зависимости от генотипа r2228145 гена *IL6R* найдено не было.

Обсуждение

На естественное течение заболевания значимое влияние оказывает сопутствующая патология, встречаемость которой увеличивается с возрастом [3, 5-8, 34, 35]. В обследуемой нами группе пациентов с ГКМП встречаемость АГ, ОЖ, СД 2 типа, фибрилляция предсердий была выше у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе, чем частота аналогичных сопутствующих заболеваний у молодых пациентов, что согласуется с данными большинства исследований других авторов [5, 36]. Так, в работе Ingles J, et al. (2017) и в других многочисленных работах выявлено преобладание частоты АГ у пациентов старшего возраста с несемейной формой ГКМП [3, 5-8, 34, 35, 37]. Возраст дебюта является важной детерминантой особенностей клинического течения ГКМП [2, 38-41]. В результате проведенного исследования нами выявлена ассоциация генотипа CC и аллеля C полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте ⩾45 лет. Наши результаты согласуются с работой Топчиевой Л. В. и др.(2020), в которой также выявлена связь развития АГ с носительством CC-генотипа в гене *IL6R* [30]. Как известно, АГ сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов в плазме и тканях сосудов, в т.ч. ИЛ-6 [14]. Свои биологические эффекты, как отмечалось раннее, ИЛ-6 реализует путем взаимодействия либо с трансмембранным рецептором, либо с растворимым рецептором, которые связаны с другими компонентами рецепторного комплекса, гликопротеином 130 [41]. В нашей работе не найдено различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ОЖ и с нормальной массой тела, а достоверный анализ распределения генотипов и аллелей в группе пациентов с ГКМП при сочетании

ОЖ с АГ не представлялся возможным из-за малого числа пациентов в исследуемых группах. Однако Jiang CQ, et al. показали, что у носителей генотипа АА полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* чаще встречался МС, несмотря на более низкий уровень плазменного ИЛ-6, у носителей этого же генотипа белой расы чаще встречалось центральное ОЖ и данный феномен не распространялся на представителей монголоидной расы. В то же время генотип СС был ассоциирован с более высоким уровнем ИЛ-6, однако это не сопровождалось большой частотой развития АГ [29]. Роль сывороточного уровня ИЛ-6 и полиморфных вариантов гена *IL6R* в патогенезе ГКМП на фоне ОЖ и АГ требует дальнейшего уточнения. Возможно, эффекты данного цитокина и значение полиморфных вариантов гена его рецептора зависят от возраста пациента и модулируются наличием различных компонентов МС.

Заключение

В нашем исследовании подтверждена связь полиморфных вариантов гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП, однако их влияние на процесс ремоделирования миокарда, степень гипертрофии и параметры ЛП требуют проведения дополнительных исследований с включением большего количества пациентов. Наличие генотипа СС и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* значимо чаще встречается у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте ⩾45 лет, наличие генотипа СС и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* ассоциировано с наличием АГ у пациентов с ГКМП. Представляет несомненный интерес дальнейший анализ связи сывороточного уровня ИЛ-6 с полиморфными вариантами его гена и гена его рецептора, а также их влияние на течение ГКМП в различных возрастных группах. Последующий анализ клинического течения ГКМП у пациентов различных возрастных групп с включением большего количества пациентов позволит более детально раскрыть механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе ГКМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Elliot P, Zamorano JL, Anastasakis A, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2017;6(12):e007161. doi:10.1161/JAHA.117.007161.
3. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ⩾60 years of age. Circulation. 2013;127(5):585-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085.
4. Kaplunova VYu, Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease. Variants of Combination Pathology. Kardiologiia. 2017;57(12):16-24. (In Russ.) Каплунова В.Ю., Шакарьянц В.А., Кожевникова М.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца. Варианты сочетанной патологии. Кардиология. 2017;57(12):16-24. doi:10.18087/cardio.2017.12.10062.
5. Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2013;62(5):449-57. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.062.
6. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. N Engl J Med. 1985;312(5):277-83. doi:10.1056/NEJM198501313120504.
7. Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension?: A study of 78 patients. J Am Coll Cardiol. 1989;13(3):580-4. doi:10.1016/0735-1097(89)90596-2.
8. Shimizu M, Sugihara N, Sffimizu K, et al. Asymmetrical septal hypertrophy in patients with hypertension: A type of hypertensive left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy combined with hypertension? Clin Cardiol. 1993;16(1):41-6. doi:10.1002/clc.4960160110.
9. Canepa M, Sorensen LL, Pozios I, et al. Comparison of clinical presentation, left ventricular morphology, hemodynamics, and exercise tolerance in obese versus nonobese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013;112(8):1182-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.070.
10. Ommen SR, Lopez-Jimenez F. Obesity and hypertrophic cardiomyopathy: Chickens, eggs, and causality: Clinical skills remain the key to caring for patients. J Am Coll Cardiol. 2013;62(5):458-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.063.
11. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. New England Journal of Medicine. 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
12. Vostrikova NV, Fyodorov DV, Klimova EE, Bishevsky KM. Prognostic importance of inflammation markers (c-reactive protein and interleukin-6) in patients with arterial hypertension. Bulletin of Medical Science. 2019;1(13):44-6. (In Russ.) Вострикова Н.В., Федоров Д.В., Климова Е.Е., Бишевский К.М. Прогностическая значимость маркеров воспаления (с-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. Бюллетень медицинской науки. 2019;1(13):44-6. doi:10.31684/2541-8475.2019.1(13).44-46.
13. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011;57(2):132-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
14. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-α) and essential hypertension. J Hum Hypertens. 2005;19(2):149-54. doi:10.1038/sj.jhh.1001785.
15. Vostrikova NV, Fyodorov DV, Mamayev AN, et al. Markers of inflammatory reaction (c-reactive protein and interleukin-6) in arterial hypertension. Sibirskii meditsinskii jurnal (Tomsk). 2009;24(4-1):33-4. (In Russ.) Вострикова Н.В., Фёдоров Д.В., Мамаев А.Н. и др. Маркёры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009;24(4-1):33-4.
16. Osipova OA, Suyazova SB, Vlasenko MA, et al. Role of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2013;21(2):130-5. (In Russ.) Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности. Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2013;21(2):130-5. doi:10.17816/PAVLOVJ20132130-135.
17. Kosmala W, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, et al. Plasma levels of TNF-α, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. Coron Artery Dis. 2008;19(6):375-82. doi:10.1097/MCA.0b013e3282fc617c.
18. Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. Heart Failure Reviews. 2010;15:543-62. doi:10.1007/s10741-010-9168-4.
19. Gabriele P, Zhi Fang S, Tonny DT, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3(4):415-21. doi:10.1016/S1388-9842(01)00137-4.
20. Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleykin 6 i serdechno-sosudistaya patologiya pri revmatoidnom artrite. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(4):64-72. (In Russ.) Попков Т.В., Новиков Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):64-72. doi:10.14412/1995-4484-2011-63.
21. Buzás K, Megyeri K, Hõgye M, et al. Comparative study of the roles of cytokines and apoptosis in dilated and hypertrophic cardiomyopathies. Eur Cytokine Netw. 2004;15(1):53-9.
22. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, et al. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. Blood. 1995;86(4):1243-54. doi:10.1182/blood.V86.4.1243.bloodjournal8641243.
23. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. Cell. 1994;76:253-62. doi:10.1016/0092-8674(94)90333-6.

24. Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, et al. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(11):4862-6. doi:10.1073/pnas.92.11.4862.
25. Chen Z, Qian Q, Tang C, et al. Association of two variants in the interleukin-6 receptor gene and premature coronary heart disease in a Chinese Han population. Mol Biol Rep. 2013;40(2):1021-6. doi:10.1007/s11033-012-2143-5.
26. Zhou J, Chen X, Ye H, et al. An Association Study between Genetic Polymorphism in the Interleukin-6 Receptor Gene and Coronary Heart Disease. Biomed Res Int. 2014;504727. doi:10.1155/2014/504727.
27. Mitrokhin V, Nikitin A, Brovkina O, et al. Association between interleukin-6/6R gene polymorphisms and coronary artery disease in Russian population: Influence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on inflammatory markers. J Inflamm Res. 2017;10:151-60. doi:10.2147/JIR.S141682.
28. Esteve E, Villuendas G, Mallolas J, et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(1):88-91. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02553.x.
29. Jiang CQ, Lam TH, Liu B, et al. Interleukin-6 Receptor Gene Polymorphism Modulates Interleukin-6 Levels and the Metabolic Syndrome: GBCS-CVD. Obesity. 2010;18(10):1969-74. doi:10.1038/oby.2010.31.
30. Topchieva LV, Korneva VA, Kurbatova IV. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A>C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii. 2020;24(1):96-101. (In Russ.) Топчиева Л. В., Корнева В. А., Курбатова И. В. Связь носительства аллельных вариаций по rs2228145 (A>C) гена IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 при эссенциальной артериальной гипертензии. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(1):96-101. doi:10.18699/VJ20.600.
31. Chu NF, Lin FH, Chin HC, et al. Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan. Lipids Health Dis. 2011;10:136. doi:10.1186/1476-511X-10-136.
32. Arguinano AA, Naderi E, Ndiaye NC, et al. IL6R haplotype rs4845625*T/rs4537545*C is a risk factor for simultaneously high CRP, LDL and ApoB levels. Genes Immun. 2017;18(3):163-9. doi:10.1038/gene.2017.16.
33. Wypasek E, Potaczek DP, Lamplmayr M, et al. Interleukin-6 receptor ASP358ALA gene polymorphism is associated with plasma C-reactive protein levels and severity of aortic valve stenosis. Clin Chem Lab Med. 2014;52(7):1049-56. doi:10.1515/cclm-2013-0606.
34. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. Physiological Reviews. 2008;88:389-419. doi:10.1152/physrev.00017.2007.
35. Poliakova AA, Gudkova AY, Krutikov AN, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: The effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. Arter Hypertens. 2018;24(1):29-40. (In Russ.) Полякова А. А., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):29-40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40.
36. Poliakova AA, Baranova EI, Semernin EN, et al. Gender differences of clinical manifestation and cardiac remodeling in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients. Russ J Cardiol. 2018;154(2):13-8. (In Russ.) Полякова А. А., Баранова Е. И., Семернин Е. Н. и др. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. Российский кардиологический журнал. 2018;154(2):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-13-18.
37. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(2):e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
38. Maron BJ, Piccininno M, Casey SA, et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2003;91(5):626-8. doi:10.1016/S0002-9149(02)03326-X.
39. Gudkova AYa, Davidova VG, Bezhanishvili TG, et al. Characterisation of circulating microRNA-21 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Therapeutic Archive. 2020;92(4):51-6. (In Russ.) Гудкова А. Я., Давыдова В. Г., Бежанишвили Т. Г. и др. Содержание циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Терапевтический архив. 2020;92(4):51-6. doi:10.26442/00403660.2020.04.000272.
40. Spirito P, Maron BJ. Relation Between Extent of Left Ventricular Hypertrophy Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC. 1990;15(4):808-13. doi:10.1016/0735-1097(90)90278-W.
41. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. Cytokine. 2014;70:11-20. doi:10.1016/j.cyto.2014.05.024.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3721

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Полиморфизмы в генах *F2*, *F7*, *PAI1* у мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях

Стрюкова Е. В.[1], Максимов В. Н.[1], Рагино Ю. И.[1], Полонская Я. В.[1], Мурашов И. С.[2], Волков А. М.[2], Кургузов А. В.[2], Чернявский А. М.[2], Каштанова Е. В.[1]

Цель. Изучение ассоциаций полиморфизмов генов *F2*, *F7*, *PAI1*, с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (нАСБ) в коронарных артериях (КА), с концентрацией белков, кодируемых этими генами, в плазме крови.
Материал и методы. В исследование включен 101 мужчина 40-70 лет с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, которым в ходе операции коронарного шунтирования была проведена эндартерэктомия из КА. По результатам гистологического анализа атеросклеротических бляшек мужчины были разделены на 2 группы: 40 мужчин (39,6%) со стабильными атеросклеротическими бляшками (сАСБ), 61 мужчина (60,4%) с нАСБ в КА. Биохимические исследования проводились методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест систем ELISAs. Генотипирование rs1799963 и rs6046 выполнено методом RT-PCR, rs1799889 — полимеразной цепной реакции. Полученные результаты были статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0.
Результаты. У пациентов со сАСБ в КА аллель А полиморфизма rs6046 гена *F7* встречается в 2,9 раз чаще (95% доверительный интервал (ДИ) 1,20-7,20, p=0,021), чем у мужчин с нАСБ. Отношение шансов обнаружить носительство генотипа GA в 4,03 раза больше среди пациентов со сАСБ в КА по сравнению с пациентами с нАСБ (95% ДИ 1,49-10,93, p=0,006). Отношение шансов обнаружить носительство генотипа 5G4G среди пациентов со сАСБ в КА в 2,47 раза больше по сравнению с пациентами с нАСБ (95% ДИ 1,08-5,62, p=0,039). Тогда как носительство генотипа 4G4G значительно чаще встречается в группе мужчин с нАСБ (ОШ=5,85, 95% ДИ 1,61-21,34, p=0,003).
Заключение. Полиморфизмы rs1799889 гена *PAI1* и rs6046 гена *F7* ассоциированы с наличием нАСБ в КА у мужчин с верифицированным коронарным атеросклерозом. Не выявлено различий между группами по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2*. Также не обнаружено статистически значимых различий в уровнях PAI-1 и фактора VII в плазме крови в группах с различными генотипами.

Ключевые слова: гемостаз, фактор II, фактор VII, *PAI1*, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, однонуклеотидный полиморфизм, rs6046, rs1799889, rs1799963.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания № АААА-А17-117112850280-2, в рамках бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055а.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Стрюкова Е. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Максимов В. Н. — профессор, д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Рагино Ю. И. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Полонская Я. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Мурашов И. С. — м.н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID 0000-0002-3712-1258, Волков А. М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патоморфологии, ORCID: 0000-0001-9697-7091, Кургузов А. В. — м.н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
stryukova.j@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛП(а) — липопротеин(а), нАСБ — нестабильная атеросклеротическая бляшка, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, сАСБ — стабильная атеросклеротическая бляшка, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

Рукопись получена 21.01.2020
Рецензия получена 29.02.2020
Принята к публикации 13.03.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Стрюкова Е. В., Максимов В. Н., Рагино Ю. И., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Каштанова Е. В. Полиморфизмы в генах *F2*, *F7*, *PAI1* у мужчин с нестабильными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3721. doi:10.15829/1560-4071-2020-3721

Polymorphisms in F2, F7, and PAI1 genes in men with coronary atherosclerosis

Stryukova E. V.[1], Maksimov V. N.[1], Ragino Yu. I.[1], Polonskaya Ya. V.[1], Murashov I. S.[2], Volkov A. M.[2], Kurguzov A. V.[2], Chernyavsky A. M.[2], Kashtanova E. V.[1]

Aim. To study the associations of polymorphisms in *F2*, *F7*, and *PAI1* genes with the presence of vulnerable plaque in coronary arteries (CA) and the blood concentration of proteins encoded by these genes.
Material and methods. The study included 101 men 40-70 years old with documented coronary atherosclerosis, who underwent coronary artery bypass grafting. According to the histological analysis of atherosclerotic plaques, men were divided into 2 groups: 40 men (39,6%) with stable plaque; 61 men (60,4%) with vulnerable plaques in CA. Genotyping of rs1799963 and rs6046 was performed by reverse transcription polymerase chain reaction, rs1799889 — by polymerase chain reaction. Statistical processing was performed using the SPSS 16.0 software package.

Results. In patients with stable plaques, allele A of rs6046 polymorphism in the *F7* gene was observed in 2,9 times more often (95% confidence interval (CI), 1,20-7,20, p=0,021) than in men with vulnerable plaques. The odds ratio of the GA genotype carriage is 4,03 times higher among patients with stable plaques in CA compared with vulnerable plaques (95% CI, 1,49-10,93, p=0,006). The odds ratio of the 5G/4G genotype carriage among patients with stable plaques in CA is 2,47 times higher than in patients with vulnerable plaques (95% CI, 1,08-5,62, p=0,039). The 4G/4G genotype carriage is 5,85 times much more common in men with stable plaques (95% CI, 1,61-21,34, p=0,003).

Conclusion. Polymorphism in the *PAI1* (rs1799889) and *F7* (rs6046) genes are associated with the presence of vulnerable plaques in CA in men with verified coronary atherosclerosis. There were no differences between the groups in the frequencies of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene. Also, no significant differences were found in the blood levels of PAI-1 and factor VII in groups with different genotypes.

Key words: hemostasis, factor II, factor VII, *PAI1*, stable and vulnerable atherosclerotic plaques in coronary arteries, single-nucleotide polymorphism, rs6046, rs1799889, rs1799963.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignments № АААА-А17-117112850280-2 and № 0324-2017-0048 and with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research grant № 19-015-00055a.

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Stryukova E. V.* ORCID: 0000-0001-5316-4664, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Volkov A. M. ORCID: 0000-0001-9697-7091, Kurguzov A. V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186.

*Corresponding author:
stryukova.j@mail.ru

Received: 21.01.2020 **Revision Received:** 29.02.2020 **Accepted:** 13.03.2020

For citation: Stryukova E. V., Maksimov V. N., Ragino Yu. I., Polonskaya Ya. V., Murashov I. S., Volkov A. M., Kurguzov A. V., Chernyavsky A. M., Kashtanova E. V. Polymorphisms in F2, F7, and PAI1 genes in men with coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3721. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3721

Генетическая предрасположенность является важным фактором риска развития атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца (ИБС), ишемии и инфаркту миокарда (ИМ). В настоящее время ведутся исследования, направленные на изучение ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами и клиническим развитием атеросклероза коронарных артерий (КА) [1-3]. Изучены гены-кандидаты, участвующие в инициации и прогрессировании ИБС, в т.ч. связанные с липидным обменом, коагуляцией и воспалением [2, 4, 5]. Несмотря на это, понимание атеротромботических процессов, протекающих в КА, остается неполным, что ограничивает возможности прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых событий, особенно, в молодом возрасте, когда традиционные факторы риска недостаточно выражены [5, 6].

Среди компонентов системы свертывания крови повышенный уровень фактора VII, фактора II и ингибитора активатора плазминогена 1 ассоциируется с атеротромботическими нарушениями. Полиморфизм генов, кодирующих эти циркулирующие белки, может влиять на их структуру, концентрацию или функцию и тем самым приводить к нарушениям в системе гемостаза.

Поэтому целью нашего исследования было изучение полиморфизмов генов *PAI1* (rs1799889, -675insG, 4G/5G), *F2* (rs1799963, G20210A), *F7* (rs6046, R353Q), поиск их ассоциаций с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (нАСБ) в КА и с уровнем белков, кодируемых этими генами, у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

Дизайн исследования построен по принципу “случай-контроль”. Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (научный руководитель работы — д.м.н., член-корр. РАН Рагино Ю. И.) и ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России (научный руководитель работы — д.м.н., профессор Чернявский А. М.). Проведение исследования было одобрено Локальными Этическими Комитетами обоих учреждений. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование был включен 101 мужчина 40-70 лет с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Пациенты поступали в клинику ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России на операцию коронарного шунтирования, в ходе операции по интраоперационным показаниям была проведена эндартериаэктомия из КА. Материал эндартериаэктомии был поперечно разделен на фрагменты, содержащие атеросклеротические бляшки (АСБ), для проведения гистологических исследований. Гистологический анализ фрагментов интимы-медии КА после стандартной окраски гематоксилин-эозином и Ван Гизон проводился на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (C. Zeiss) с цифровым фотовыходом. Стабильные АСБ (сАСБ) и нАСБ были дифференцированы согласно критериям Waksman R [7]. Согласно гистологическому за-

ключению, все мужчины были разделены на 2 группы: у 40 мужчин (39,6%) были сАСБ в КА, а у 61 мужчины (60,4%) наряду со сАСБ были также и нАСБ в КА.

Критериями исключения пациентов из исследования были ИМ давностью <6 мес., острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Для проведения биохимических исследований методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) до операции коронарного шунтирования у всех мужчин однократно утром натощак проводился забор крови из вены для получения плазмы и сыворотки. В плазме крови определяли следующие факторы свертывания крови: фактор II, фактор VII, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), тест-системы AssayPro, липопротеин(а) (ЛП(а)) (AssayPro), фактор XII (AssayPro).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови пациентов.

Для генотипирования rs1799963 (*F2*) и rs6046 *(F7*) использовались наборы производителя "ДНК-технология" для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Генотипирование rs1799889 (*SERPINE1* или *PAI1*) проведено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для амплификации использовали праймеры: прямой 5'-cacagagagagtctggccacgt-3' и обратный 5'-ccaacagaggactcttggtct-3'. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(NH_4)_2SO_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ $MgCl_2$, по 1,0 мкл каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 0,4 единицы Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 55° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы Bsc4I (ООО СибЭнзим, Россия). Размер продукта амплификации 98 п.н. После проведения рестрикции при наличии аллеля 4G детектировался продукт 98 п.н., при наличии аллеля 5G — продукты 77 п.н. и 22 п.н.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов, в группах у мужчин со сАСБ и нАСБ. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использовали $p<0,05$.

Нормальность распределения биохимических параметров проверяли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. В случае отклонения от нормального распределения использовали тест Крускалла-Уоллиса и тест Манна-Уитни. В случае номинальной и порядковой шкалы данных использовались таблицы сопряженности и тест хи-квадрат по Пирсону с поправкой на правдоподобие. В качестве уровня значимости также использовали $p<0,05$.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов генов в группах мужчин со сАСБ и нАСБ

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип/ аллель	Группа со сАСБ		Группа с нАСБ	
		n	%	n	%
rs1799963 (*F2*)	GA	0	0	1	1,6
	GG	37	100	60	98,4
	G	100		99	
	A	0		1	
rs6046 (*F7*)	GG	23	62,2	53	86,9
	GA	14	37,8	7	11,5
	AA	0	0	1	1,6
	G	81,1		92,6	
	A	18,9		7,4	
rs1799889 (*PAI1*)	5G5G	14	35,9	20	32,8
	5G4G	22	56,4	21	34,4
	4G4G	3	7,7	20	32,8
	5G	64,1		50	
	4G	35,9		50	

Сокращения: нАСБ — нестабильная атеросклеротическая бляшка, сАСБ — стабильная атеросклеротическая бляшка.

Результаты

Выявлены статистически значимые различия между группами со сАСБ и нАСБ по частотам генотипов полиморфизма rs6046 гена *F7* (p=0,007), аллель G vs A отношение шансов (ОШ) =2,93, что означает у пациентов со сАСБ в КА аллель А встречается в 2,9 раз чаще (95% доверительный интервал (ДИ) 1,20-7,20, p=0,021), чем у мужчин с нАСБ. ОШ обнаружить носительство генотипа GA в 4,03 раза больше среди пациентов со сАСБ в КА по сравнению с пациентами с нАСБ (95% ДИ 1,49-10,93, p=0,006).

Также получены статистически значимые различия между группами со сАСБ и нАСБ по частотам генотипов полиморфизма rs1799889 гена *PAI1* (p=0,010). При этом по частотам аллелей 4G и 5G достоверной разницы не получено (p=0,058). ОШ обнаружить носительство генотипа 5G4G в 2,47 раза больше среди пациентов со сАСБ в КА по сравнению с пациентами с нАСБ (95% ДИ 1,08-5,62, p=0,039). Тогда как носительство генотипа 4G4G значительно чаще встречается в группе мужчин с нАСБ (ОШ=5,85, 95% ДИ 1,61-21,34, p=0,003).

Таблица 2

Уровни биохимических факторов в крови в зависимости от генотипа у мужчин со сАСБ и нАСБ

Биохимический маркер	Генотип	Общая группа	Группа со сАСБ	Группа с нАСБ
		Медиана [квартили]	Медиана [квартили]	Медиана [квартили]
Фактор VII, нг/мл	GA	279,28 [172,41; 530,95]	297,30 [226,83; 595,26]	216,09 [133,92; 873,08]
	GG	284,92 [218,35; 430,75]	302,93 [234,38; 423,23]	284,54 [209,32; 459,78]
PAI-1, нг/мл	5G5G	397,14 [322,07; 528,08]	330,41 [327,778]	399,99 [304,95; 568,58]
	5G4G	387,37 [349,45; 445,16]	391,21 [350,60; 450,70]	383,53 [348,74; 432,70]
	4G4G	412,73 [317,68; 468,48]	447,95 [265,38; 545,48]	382,65 [327,89; 454,66]

Сокращения: нАСБ — нестабильная атеросклеротическая бляшка, сАСБ — стабильная атеросклеротическая бляшка.

Таблица 3

Уровни ЛП(а) в крови в зависимости от генотипа *F7*, *PAI1* у мужчин со сАСБ и нАСБ

Биохимический маркер	Генотип	Общая группа	Группа со сАСБ	Группа с нАСБ
		Медиана [квартили]	Медиана [квартили]	Медиана [квартили]
ЛП(а), мг/дл	GA (*F7*)	17,13 [6,44; 22,38]	20,62 [6,44]	16,56 [7,82; 21,06]
	GG (*F7*)	18,46 [13,91; 34,12]	17,51 [14,94; 26,20]	19,42 [13,26; 42,48]
ЛП(а), мг/дл	5G5G (*PAI1*)	17,33 [8,09; 29,15]	-	17,33 [8,09; 29,15]
	5G4G (*PAI1*)	15,47 [12,27; 19,75]	15,78 [10,68; 19,74]	15,11 [12,98; 29,59]
	4G4G (*PAI1*)	26,13 [19,76; 37,70]	22,61 [20,88; 28,21]	37,00 [17,11; 46,56]

Сокращения: нАСБ — нестабильная атеросклеротическая бляшка, сАСБ — стабильная атеросклеротическая бляшка.

Таблица 4

Уровни фактора XII в крови в зависимости от генотипа *F7*, *PAI1* у мужчин со сАСБ и нАСБ

Биохимический маркер	Генотип	Общая группа	Группа со сАСБ	Группа с нАСБ
		Медиана [квартили]	Медиана [квартили]	Медиана [квартили]
Фактор XII, мкг/мл	GA (*F7*)	71,34 [27,51; 122,91]	45,31 [25,77; 94,47]	119,64 [36,82; 152,84]
	GG (*F7*)	91,33 [49,11; 147,24]	59,66 [37,96; 130,34]	126,67 [76,67; 152,12]
Фактор XII, мкг/мл	5G5G (*PAI1*)	70,67 [33,61; 106,82]	30,40 [25,71]	74,00 [42,00; 124,37]
	5G4G (*PAI1*)	76,00 [39,38; 144,89]	48,33 [35,85; 83,17]	133,13 [49,11; 152,12]
	4G4G (*PAI1*)	129,51 [81,76; 166,00]	89,35 [43,40; 159,34]	139,91 [110,30; 176,26]

Сокращения: нАСБ — нестабильная атеросклеротическая бляшка, сАСБ — стабильная атеросклеротическая бляшка.

В группе со сАСБ не найдено носителей редкого аллеля А полиморфизма rs1799963 гена *F2*. Не выявлено статистически значимых различий между группами по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* (табл. 1).

Статистически значимой разницы между уровнями биохимических показателей в группах с разными генотипами получено не было (p>0,05) (табл. 2).

С учётом плейотропности действия генов и недостаточной изученности тонких механизмов регуляции гемостаза, был выполнен анализ дополнительных биохимических показателей: липопротеина(а) и фактора XII у пациентов с различными генотипами *PAI1*, *F7* (табл. 3).

Выявлены различия уровня ЛП(а) у пациентов с разными генотипами *PAI1*, при этом различия получены как в общей группе (p=0,019), так и в группе пациентов со сАСБ (p=0,02). Различий в группе пациентов с нАСБ получено не было.

Также не выявлено различий по уровню ЛП(а) в зависимости от генотипов *F7* (табл. 4).

Выявлены различия между уровнями фактора XII в зависимости от генотипов *F7* в общей группе (p=0,039), также были выявлены различия между пациентами со сАСБ и нАСБ в группе с генотипом GG (p=0,031).

Были выявлены различия между уровнями фактора XII в зависимости от генотипов *PAI1* в общей группе (p=0,01), в группе пациентов со сАСБ (p=0,02). Различаются уровни фактора XII между пациентами со сАСБ и нАСБ в двух группах: с генотипом 5G4G (p=0,036), с генотипом 4G4G (p=0,025).

Обсуждение

F7. Повреждение сосудов, вызванное деструкцией эндотелия, стимулирует выброс тканевого фактора и, соответственно, его связывание с циркулирующим фактором VII, который обладает к нему высокой

афинностью и специфичностью [8]. Фактор VII затем быстро превращается в фактор VIIa, связывает фактор X, что приводит к его превращению в фактор Xa. Все это впоследствии приводит к активации тромбина и формированию тромба. Таким образом, активация внешнего пути свертывания крови играет важнейшую роль в эндотелиальной дисфункции и развитии атеросклероза [9, 10].

Когортные исследования, например, исследование Martinelli N, et al., сообщают о том, что плазменная концентрация FVIIa-тканевого фактора является маркером риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с клинически стабильной ИБС [11]. Существуют некоторые клинические исследования, рассматривающие роль комплекса тканевой фактор-фактор VIIa в прогрессировании атеросклероза. Уровень данного комплекса прямо пропорционально связан с повышенной толщиной интима-медии каротидных сосудов как у молодых здоровых взрослых, так и у пациентов с заболеваниями периферических артерий [12].

Ген, отвечающий за фактор свертывания крови VII, находится на хромосоме 13q34 [13]. Сообщалось о противоречивой связи между полиморфизмами гена фактора свертывания крови VII и ИБС в различных популяциях [14]. Rs6046 *F7* был связан с распространенностью ишемического инсульта в популяционном эпидемиологическом генетическом исследовании Olson NC, et al. [15]. Однако в некоторых исследованиях сообщается о снижении риска ИБС при наличии редкого аллеля, например, метаанализ Mo X, et al., включавший 9151 случай ИБС и 14099 человек в контрольной группе [16].

В теории, фактор VII способствуют развитию атеросклероза через образование тромбина и фибрина. Развитие коагуляции в стенке сосуда может привести к продукции тромбина и активации тромбоцитов, что приводит к высвобождению различных цитокинов и пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда. Таким образом, у лиц с более низким уровнем фактора VIIc может быть меньше шансов на развитие ИБС, при этом в проспективном обсервационном когортном исследовании Zakai NA, et al., включавшем американских мужчин и женщин старше 65 лет для оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, редкий аллель был ассоциирован со сниженными уровнями фактора VII в крови [17, 18]. В работе Bairova TA, et al., где исследовались российские подростки в возрасте 15,7 лет с гипертонической болезнью и контрольная группа, обладатели аллеля G имели значительно более высокую активность фактора свертывания крови *F7* чем обладатели аллеля A [19]. Таким образом, редкий аллель связан со снижением уровня фактора VII в крови у различных групп пациентов в широком возрастном диапазоне.

Следовательно, полиморфизм *F7* может быть ассоциирован со снижением риска сердечно-сосудистых событий сам по себе, при этом, по нашим данным, у пациентов только со сАСБ аллель А встречался чаще, что также может свидетельствовать о снижении риска развития нАСБ в КА. Точная биологическая роль конкретного полиморфизма еще не определена. Есть данные, что ген *F7* кодирует белок проконвертин или конвертин, который участвует в образовании тканевой протромбиназы и превращении протромбина в тромбин. Носительство аллеля А приводит к понижение уровня конвертина в крови на 30% [20].

PAI1. Система урокиназного активатора плазминогена/рецептора урокиназного активатора плазминогена (u-PAR) играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень урокиназного активатора плазминогена в крови повышен у пациентов с нестабильной стенокардией, а система урокиназы связана с признаками нестабильности АСБ [21].

Также важным фактором в активации эндогенного фибринолизиса является PAI-1, который угнетает как тканевой активатор плазминогена (t-PA), так и урокиназный активатор плазминогена (uPA). Высокая активность PAI-1 вызывает снижение активации плазминогена и, как следствие, ухудшение фибринолиза, т.о. увеличивая риск тромботических событий, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, потеря беременности и преэклампсия [22]. У многих исследователей отмечено, что PAI-1 находится в избытке в АСБ у людей [23].

Ген *SERPINE1* находится на хромосоме 7q22 [24]. При этом редкий аллель 4G связан с большей экспрессией PAI-1, что было показано в исследованиях Ding J, et al., включавших мужчин и женщин в возрасте от 70 до 79 лет (белых и афроамериканцев) [25], а также было подтверждено в обзоре Tsantes AE, et al. [26]. В метаанализе Nikolopoulos GK, et al., основанном на 53 исследованиях, показано, что аллель 4G полиморфизма rs1799889 гена *SERPINE1* связан с повышенным риском ИМ посредством изменения уровня PAI-1 плазмы [27]. Также в метаанализе Liu Y, et al. 2018г, включавшем 99 исследований, полиморфизм rs1799889 был в значительной степени связан с риском ИМ и ишемического инсульта. Кроме того, полиморфизм rs1799889 значительно коррелировал с риском развития атеросклероза как в азиатской популяции, так и у европеоидов [28].

В нашем исследовании выявлено различие между группами со сАСБ и нАСБ по частотам генотипов rs1799889 гена *PAI1*, при этом у пациентов с нАСБ генотип 4G4G встречался чаще, а 5G4G наоборот реже, по сравнению с мужчинами со сАСБ. Не было выявлено разницы между уровнями PAI-1 в крови в группах с разными генотипами, однако в тест системах ELISAs верхняя граница диапазона нормальных

значений определена как 100 нг/мл. По нашим данным, большая часть значений PAI-1 была выше данной границы, вероятнее всего, в связи с наличием у всех пациентов ИБС, поэтому разницы в уровнях PAI-1 получено не было.

Ограничения исследования. Данное исследование является пилотным и ограничено небольшой выборкой мужчин с верифицированным коронарным атеросклерозом, т.к. 97% пациентов, поступивших на операцию коронарного шунтирования, были мужчинами. Набор женщин требует много времени, поэтому анализ будет выполнен в будущем.

Заключение

Полиморфизмы rs1799889 гена *PAI1* и rs6046 гена *F7* ассоциированы с наличием нАСБ в КА у мужчин с верифицированным коронарным атеросклерозом. Не выявлено различий между группами по частотам генотипов и аллелей rs1799963 гена *F2*. Также не обнаружено статистически значимых различий в уровнях PAI-1 и фактора VII в плазме крови в группах с различными генотипами. Выявлены различия между уровнями фактора XII в плазме крови в зависимости от генотипов полиморфизмов rs1799889 гена *PAI1* и rs6046 гена *F7*. Выявлены различия уровня ЛП(а) в плазме крови у пациентов с разными генотипами полиморфизма rs1799889 гена *PAI1*.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания № АААА-А17-117112850280-2, в рамках бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00055а.

Литература/References

1. Kalayi Nia S, Ziaee S, Boroumand MA, et al. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. J Clin Lab Anal. 2017;31(4):e22066. doi:10.1002/jcla.22066.
2. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, et al. Genomic prediction of coronary heart disease. Eur Heart J. 2016;37:3267-78. doi:10.1093/eurheartj/ehw450.
3. de Vries MA, Trompet S, Mooijaart SP, et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms are associated with cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2017;257:16-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.017.
4. Sayın Kocakap DB, Doğru MT, Şimşek V, et al. The association of paraoxonase 1 gene L55M polymorphism with the extent and severity of coronary artery disease in the Turkish population and its dependence on gender. Anatol J Cardiol. 2016;16(3):175-82. doi:10.5152/akd.2015.6010.
5. Li L, Pan Y, Dai L, et al. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. Med Sci Monit. 2016;22:31-40. doi:10.12659/MSM.895163.
6. Li JF, Peng DY, Ling M, Yin Y. Evaluation of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K and C-reactive protein gene (CRP) +1059G/C gene polymorphisms in susceptibility to coronary heart disease. Med Sci Monit. 2016;22:2999-3008. doi:10.12659/MSM.897104.
7. Waksman R, Seruys PW. Handbook of the Vulnerable Plaque. London, 2004. p. 48. ISBN: 0-203-48989-6.
8. Bochenek ML, Schutz E, Schafer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: ageing clots. Thrombosis research. 2016;147:36-45. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.019.
9. Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, et al. Tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2019;491:97-102. doi:10.1016/j.cca.2019.01.024.
10. Cimmino G, Ciccarelli G, Golino P. Role of Tissue Factor in the Coagulation Network. Semin Thromb Hemost. 2015;41(7):708-17. doi:10.1055/s-0035-1564045.
11. Martinelli N, Girelli D, Baroni M, et al. Activated factor VII-antithrombin complex predicts mortality in patients with stable coronary artery disease: a cohort study. J Thromb Haemost. 2016;14(4):655-66. doi:10.1111/jth.13274.
12. Green D, Foiles N, Chan C, et al. An association between clotting factor VII and carotid intima-media thickness: the CARDIA study. Stroke. 2010;41(7):1417-22. doi:10.1161/STROKEAHA.110.580100.
13. DB Gene. F7 coagulation factor VII [Homo sapiens (human)] — NCBI. (n.d.). Retrieved September 07, 2020, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2155.
14. Huang H, Long W, Zhao W, et al. Polymorphism of R353Q (rs6046) in factor VII and the risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(39):e12566. doi:10.1097/MD.0000000000012566.
15. Olson NC, Raffield LM, Lange LA, et al. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa-antithrombin levels with genome-wide polymorphisms and cardiovascular disease risk. J Thromb Haemost. 2018;16(1):19-30. doi:10.1111/jth.13899.
16. Mo X, Hao Y, Yang X, et al. Association between polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis. BMC Med Genet. 2011;12:107. doi:10.1186/1471-2350-12-107.
17. Zakai NA, Lange L, Longstreth WT Jr, et al. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: the Cardiovascular Health Study. J Thromb Haemost. 2011;9(2):267-74. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04149.x.
18. Ken-Dror G, Drenos F, Humphries SE, et al. Haplotype and genotype effects of the F7 gene on circulating factor VII, coagulation activation markers and incident coronary heart disease in UK men. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2394-403. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04035.x.
19. Bairova TA, Gommellya MV, Dolgich VV, et al. Polymorphism (353)R>Q of gene of blood clotting factor VII and plasma hemostasis. Russ J Genet. 2016;52(2):214-9. doi:10.1134/S1022795415120030.
20. Mathilde H, Arnaldo A, Stanislaw L, et al. The Arg353Gln Polymorphism Reduces the Level of Coagulation Factor VII. In Vivo and in Vitro Studies. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997;17:2825-9. doi:10.1161/01.ATV.17.11.2825.
21. Zhang Y, Chen W, Chen LF, et al. Increased Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Expression on Circulating Monocytes Is Correlated with Clinical Instability and Long-Term Adverse Cardiac Events in Patients with Coronary Artery Disease. Cardiology. 2016;135(2):98-107. doi:10.1159/000446392.
22. Liguori R, Quaranta S, Di Fiore R, et al. A novel polymorphism in the PAI-1 gene promoter enhances gene expression. A novel pro-thrombotic risk factor? Thromb Res. 2014;134(6):1229-33. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.021.
23. Mani V, Woodward M, Samber D, et al. Predictors of change in carotid atherosclerotic plaque inflammation and burden as measured by 18-FDG-PET and MRI, respectively, in the dal-PLAQUE study. Int J Cardiovasc Imaging. 2014;30(3):571-82. doi:10.1007/s10554-014-0370-7.
24. DB SERPINE1 serpin family E member 1 [Homo sapiens (human)] — Gene — NCBI. (n.d.). Retrieved September 07, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5054.
25. Ding J, Nicklas BJ, Fallin MD, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma plasminogen activator inhibitor type 1 levels but not with myocardial infarction or stroke. Am Heart J. 2006;152(6):1109-15. doi:10.1016/j.ahj.2006.06.021.
26. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, et al. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. Thromb Res. 2008;122(6):736-42. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.005.
27. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2014;52(7):937-50. doi:10.1515/cclm-2013-1124.
28. Liu Y, Cheng J, Guo X, et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. Gene. 2018;673:167-73. doi:10.1016/j.gene.2018.06.040.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3880

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование)

Максимов В. Н.[1,2], Иванощук Д. Е.[1], Орлов П. С.[1], Иванова А. А.[1], Малютина С. К.[1,2], Максимова С. В.[2], Родина И. А.[3], Хамович О. В.[3], Новосёлов В. П.[2,3], Воевода М. И.[1,2]

Цель. Поиск причинных мутаций в генах-кандидатах, отвечающих за развитие внезапной сердечной смерти (ВСС) у мужчин, умерших в возрасте до 45 лет.
Материал и методы. Группа ВСС (37 образцов) была сформирована с использованием критериев ВСС Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов. Аутопсийный материал был набран у внезапно умерших вне лечебно-профилактических учреждений мужчин, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию по стандартному протоколу. При вскрытии не обнаружено морфологических изменений, которыми можно было бы объяснить внезапную смерть. Средний возраст 32,4±6,4 года. Геномную ДНК выделяли из ткани миокарда с помощью фенол-хлороформной экстракции. Выполнили секвенирование клинического экзома. На первом этапе проанализировали результаты секвенирования 24 генов, мутации в которых приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, ассоциированным с повышенным риском ВСС: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*, *MYH2*, *APOB*, *KCNA5*, *TGFB3*, *NEB*, *PDX1*, *FLNC*, *PLEC*, *KCND3*.
Результаты. Из 37 образцов с ВСС при анализе результатов секвенирования 24 генов было обнаружено 13 вероятно патогенных миссенс-мутаций в 9 образцах (24,3%). Из 13 вероятно патогенных вариантов — 5 новые.
Заключение. Подводя первые итоги пилотного исследования ВСС можно сделать следующие предварительные выводы: необходимо продолжение исследований в области молекулярной аутопсии в России, для повышения результативности поиска причинных мутаций желательно снижение возраста случаев ВСС включаемых в исследование, работа с семьями умерших ВСС, сотрудничество опытных специалистов — судебно-медицинского эксперта, лабораторного генетика, кардиолога.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, мутация, NGS, панель генов, экзом, молекулярная аутопсия.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично грантом № НШ-2595.2020.7 и бюджетными проектами № 0324-2016-0002, № 0120.0502961.

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; [2]ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; [3]ГБУЗ Новосибирской области Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Максимов В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Иванощук Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0403-545X, Орлов П. С. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9371-2178, Иванова А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Максимова С. В. — студентка 3-го курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2472-181X, Родина И. А. — к.м.н., врач судебно-медицинский эксперт, ORCID: 0000-0003-2799-0756, Хамович О. В. — к.м.н., врач судебно-медицинский эксперт, ORCID: 0000-0002-2960-193X, Новосёлов В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой судебной медицины, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, КМП — кардиомиопатия, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, CNV — copy number variation, вариация числа копий, gnomAD — genome aggregation database, база данных геномов, NGS — next-generation sequencing, секвенирование следующего поколения.

Рукопись получена 04.05.2020
Рецензия получена 22.06.2020
Принята к публикации 09.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Максимов В. Н., Иванощук Д. Е., Орлов П. С., Иванова А. А., Малютина С. К., Максимова С. В., Родина И. А., Хамович О. В., Новосёлов В. П., Воевода М. И. Секвенирование нового поколения при внезапной сердечной смерти (пилотное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3880. doi:10.15829/1560-4071-2020-3880

Next generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study)

Maksimov V. N.[1,2], Ivanoshchuk D. E.[1], Orlov P. S.[1], Ivanova A. A.[1], Malyutina S. K.[1,2], Maksimova S. V.[2], Rodina I. A.[3], Khamovich O. V.[3], Novoselov V. P.[2,3], Voevoda M. I.[1,2]

Aim. To search for causal mutations in candidate genes responsible for the development of sudden cardiac death (SCD) in men who died under the age of 45.
Material and methods. The SCD group (n=37) was formed using the criteria the World Health Organization and the European Society of Cardiology. Autopsy material was collected from men who died suddenly outside medical institutions and underwent forensic medical examination according to the standard protocol. Autopsy revealed no morphological changes that could explain sudden death. The mean age was 32,4±6,4 years. Genomic DNA was isolated from myocardial tissue using phenol-chloroform extraction. Clinical exome sequencing was performed. At first, we analyzed the results of sequencing of 24 genes, mutations in which lead to cardiovascular diseases associated with an increased risk of SCD: *KCNQ1, KCNH2, SCN5A, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CAV3, KCNE1, KNCJNE2, KCNE2, SCN4B, SNTA1, MYH2, APOB, KCNA5, TGFB3, NEB, PDX1, FLNC, PLEC, KCND3.*
Results. Of 37 samples, we revealed 13 probable pathogenic missense mutations in 9 samples (24,3%). Of 13 probable pathogenic variants, 5 were new.
Conclusion. This pilot study provides following conclusions: it is necessary to continue molecular autopsy research in Russia; to increase the effectiveness of detecting causal mutations, it is necessary to reduce the age of patients with SCD included in the study; studying the families of deceased; cooperation of experienced specialists — forensic pathologist, laboratory geneticist, cardiologist.

Key words: sudden cardiac death, mutation, NGS, gene panel, exome, molecular autopsy.

Relationships and Activities. This paper was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant № 17-29-06026, partially by the grant № NSh-2595.2020.7, and budget projects № 0324-2016-0002, № 0120.0502961.

[1]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; [2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; [3]Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medicine, Novosibirsk, Russia.

Maksimov V. N.* ORCID: 0000-0002-7165-4496, Ivanoshchuk D. E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Orlov P. S. ORCID: 0000-0001-9371-2178, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Maksimova S. V. ORCID: 0000-0002-2472-181X, Rodina I. A. ORCID: 0000-0003-2799-0756, Khamovich O. V. ORCID: 0000-0002-2960-193X, Novoselov V. P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Corresponding author: medik11@mail.ru

Received: 04.05.2020 **Revision Received:** 22.06.2020 **Accepted:** 09.08.2020

For citation: Maksimov V. N., Ivanoshchuk D. E., Orlov P. S., Ivanova A. A., Malyutina S. K., Maksimova S. V., Rodina I. A., Khamovich O. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I. Next generation sequencing in sudden cardiac death (pilot study). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10): 3880. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3880

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из важных нерешенных проблем здравоохранения. Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска развития патологии и проведение первичной профилактики, что способствует снижению заболеваемости и смертности населения [1, 2]. В Соединенных Штатах >220 тыс. человек погибают от ВСС каждый год [3]. Известно, что внезапные смерти составляют 20% общей смертности и 50% сердечно-сосудистой смертности в западных странах [1]. В России разработаны Национальные рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, в которых большую часть составляют именно рекомендации по коррекции факторов риска и профилактике развития ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [4, 5]. Риск развития ВСС самый высокий у лиц, перенесших остановку сердца, инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, но до 80% случаев ВСС развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [6]. ВСС представляет собой одну из наиболее важных нерешенных проблем в практике судебно-медицинской экспертизы из-за невозможности точно определить причину внезапной смерти. В последние три десятилетия были успешно идентифицированы причинные гены наследственных аритмий. В то же время стало очевидно, что генетическая архитектура этого патологического фенотипа более сложна, чем представлялось ранее [2, 7]. В настоящее время влияние генетики и генетического тестирования на клиническое ведение пациентов с этими заболеваниями не вызывает сомнений. В частности, генетические тесты являются важным инструментом для выявления предсимптомных индивидуумов, несущих генетический вариант, который предрасполагает их к ВСС. Высокопроизводительные технологии секвенирования предлагают новые возможности для более глубокого изучения генетического фона, лежащего в основе этих смертельных заболеваний, и раннего выявления лиц, подверженных риску ВСС [1, 8-10]. Активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц как с известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией. Использование семейного подхода значительно повышает процент успешной молекулярной аутопсии, например, в испанском семейном исследовании он составил 80,4%, тогда как среди умерших пробандов только 23,3% [11]. Конечно, секвенирование следующего поколения (NGS) (в т.ч. и полноэкзомное секвенирование) при ВСС — это не панацея, но шаг в правильном направлении [12]. Предстоит преодолеть ещё много трудностей на пути накопления информации и опыта интерпретации, получаемых при NGS результатов. Очень показателен в этом смысле результат полногеномного секвенирования 17 супердолгожителей (110 лет и старше). На момент выполнения работы таких людей в мире было <100. Авторам не удалось обнаружить доказательств обогащения какими-то заменами их геномов по сравнению с контрольными геномами. Но была очень интересная находка: в геноме одного из долгожителей нашли патогенную мутацию в гене *DSC2*, предрасполагающую к аритмогенной кардиомиопатии (КМП) правого желудочка, о которой рекомендуется сообщать индивидууму при случайной находке (в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики) [13].

В нескольких исследованиях были обнаружены варианты количества копий гена (CNV), ответственные за сердечно-сосудистые заболевания, связанные с ВСС, но очень мало проведено работ на больших группах пациентов, и они в основном сосредоточены на конкретной связанной с ВСС болезни. В исследовании Mates J, et al. (2018) опубликованы результаты поиска CNV в генах, ассоциированных с ВСС, в большой группе пациентов (n=1765). Пациенты перенесли внезапную необъяснимую смерть или имели наслед-

ственное заболевание сердца (КМП или каналопатия). Были идентифицированы 36 CNVs (2%), большинство из которых, по-видимому, играют патогенную роль. Частота CNVs среди случаев внезапной необъяснимой смерти у пациентов с КМП или каналопатией составила 1,4% (8/587), 2,3% (20/874) и 2,6% (8/304), соответственно. Частота выявления была особенно высокой при аритмогенной КМП (5,1%), синдроме удлиненного интервала QT (СУИQT) (4,7%) и дилатационной КМП (4,4%). Авторы полагают, что анализ CNVs должен проводиться как часть рутинного генетического тестирования случаев ВСС и у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с ВСС [14].

Гетерозиготные мутации в гене *SCN5A* связаны с различными фенотипами аритмий. Степень тяжести фенотипа может варьироваться от изменений на электрокардиограмме (мягкий фенотип) до симптоматических аритмий, приводящих к обмороку, остановке сердца и ВСС (тяжелый фенотип), даже среди членов одной семьи, имеющих одинаковую мутацию. Стратификация риска для носителей мутаций в гене *SCN5A* остаётся нерешённой проблемой. В большой родословной с гетерозиготной мутацией в гене *SCN5A* с потерей функции (1936delC, Q646RfsX5) было обнаружено 22 носителя мутации. При анализе области промотора гена *SCN5A* (2800 п.н.) были идентифицированы 2 однонуклеотидных полиморфизма, связанные с тяжестью заболевания. То есть наличие специфических вариантов в промоторе увеличивает риск развития тяжелого фенотипа у гетерозиготных носителей мутации *SCN5A* с потерей функции. Предполагавшихся различий в метилировании генов, связанных с *SCN5A*, авторам обнаружить не удалось [15].

В Дании секвенировали панель из 100 генов в 72 случаях ВСС в возрасте до 50 лет. В 52 случаях причину установить при аутопсии не удалось. В 15 (28,9%) случаев были найдены вероятные причинные мутации. Хотя интерпретация данных NGS является сложной задачей, они помогают сначала судебно-медицинскому эксперту в установлении истинной причины трагического случая, а потом дают возможность кардиологу помочь родственникам молодых жертв ВСС [16].

В большом международном исследовании взяли в анализ 302 случая ВСС, из них 82 выживших пробандов с семьями (средний возраст ВСС 24 года; 65% мужчин), секвенировали панель из 77 генов [17]. Патогенный или вероятный патогенный вариант был выявлен в 40 из 302 случаев ВСС (13%). Сочетание молекулярной аутопсии с клинической оценкой в семьях выживших пациентов увеличило диагностический выход до 39%, что показывает важность семейного подхода, сочетания клинической и генетической оценки [17].

Таким образом, несмотря на проведенные исследования в области молекулярной аутопсии при ВСС, остаётся много вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Материал и методы

Группа исследования: аутопсийный материал 37 внезапно умерших пациентов (мужчин) с диагнозом ВСС в возрасте от 20 до 45 лет. Средний возраст мужчин, включенных в группу ВСС, составил 32,4±6,4 года. Исследование одобрено Этическим Комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Диагноз выставлен с использованием критериев ВСС Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов [18]. Аутопсийный материал собран вне лечебно-профилактических учреждений г. Новосибирска, жителей, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию, которое было проведено по стандартному протоколу на базе Новосибирского областного клинического бюро судебно-медицинской экспертизы. С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода в группу ВСС включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или в течение не более 24 ч при отсутствии свидетелей смерти и расценённые по данным судебно-медицинского исследования как смерть сердечного генеза. Основные патологоанатомические диагнозы протоколов судебно-медицинского исследования лиц, включенных в группу ВСС, — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Критерии исключения из группы ВСС: наличие морфологических изменений ткани сердца, характерных для инфаркта миокарда, КМП. Кроме того, из группы исключены лица, находившиеся в состоянии алкогольного, наркотического опьянения, которое могло послужить причиной развития летального исхода или способствовать развитию летального исхода на фоне имеющейся сердечно-сосудистой патологии.

В ходе проведения судебно-медицинского исследования у умерших забиралась ткань миокарда массой 5-10 г, которая в дальнейшем хранилась при температуре -20° С в морозильной камере до этапа выделения ДНК. Геномную ДНК выделяли модифицированным фенол-хлороформным методом из миокарда мужчин, умерших от ВСС. Качество анализируемой ДНК оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Inc., США). Полноэкзомный анализ был выполнен на платформе HiSeq 1500 (Illumina, США). Для приготовления библиотек использовали набор SureSelect Focused Exome (Agilent Technologies, Inc., США). Биоинформационный анализ данных секвенирования был выполнен в системе NGSWizard на платформе Genomenal [19] и включал: картирование данных на геном человека (версия GRCh38), контроль качества, удаление дупликатов, выявление однонуклеотидных вариантов и инсерций/делеций в анализируемых участках. Аннотация полученных вариантов производилась с использованием базы данных геномов (gnomAD) [20] и ClinVar [21]. При анализе

Таблица 1

Варианты, вероятно ассоциированные с ВСС

Пациент	Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Замена аминокислоты	PolyPhen	Mutation Taster	FATHMM	PROVEAN	LIST (score)	gnomAD, MAF	ClinVar
2	*KCNA5*	rs139614200	p.Asp322His	P	D	D	D	0,877	0,00009239	CI
2	*TGFB3*	Новый	p.Asp109Val	D	D	T	D	0,847	-	-
12	*NEB*	Новый	Tyr5878Ser	D	D	T	D	0,741	-	-
12	*PDX1*	Новый	Met36Arg	P	D	D	N	0,714	-	-
18	*FLNC*	rs201572079	p.Gly553Ser	D	D	D	D	0,805	0,0002705	CI, D
19	*FLNC*	rs199935488	p.Thr435Met	P	N	D	D	0,918	0,00004834	U
22	*PLEC*	Новый	p.Ile2550Asn	D	D	T	D	0,901	-	-
30	*APOB*	Новый	p.Glu2008Asn	D	D	T	D	0,792	-	-
31	*MYH2*	rs762121316	p.Arg783Ter	-	-	D	-	-	0,00009556	D
34	*KCND3*	rs35027371	p.Arg549His	D	N	D	D	0,920	0,00009900	U
34	*KCNH2*	rs143512106	p.Arg885Cys	P	D	D	D	0,905	0,0002	U
34	*SNTA1*	rs770192754	p.Glu278Lys	N	D	-	D	0,876	0,00001	-
35	*AKAP9*	rs61757671	p.Glu2025Lys	P	D	T	D	0,824	0,001121	CI, P

Сокращения: D — damaging/deleterious (повреждающая), P — probable damage (вероятно повреждающая), T — tolerated (умеренное влияние), N — polymorphism (полиморфизм), MAF — minor allele frequency (частота минорного аллеля), U — uncertain significance (неопределенного значения), CI — conflicting interpretations (конфликт интерпретаций).

также учитывались данные тестирования *in silico* с помощью программ PolyPhen-2, Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, FATHMM, LIST [22-26]. Варианты были выбраны на основе следующих критериев: локализация варианта в кодирующих участках (миссенс или нонсенс замены), замены сайтов сплайсинга с частотой редкого аллеля <1%, отсутствие гомозигот (согласно данным gnomAD). При анализе также учитывались данные тестирования *in silico* с помощью выбранных программы и отбирались варианты, патогенность которых была предсказана как минимум в четырёх случаях из пяти, для LIST на основании коэффициента прогноза >0,7. Варианты неопределенного значения и варианты с противоречивой интерпретацией (uncertain significance и Conflicting interpretations of pathogenicity согласно базе данных ClinVar) нами также были включены в анализ. Варианты с частотой встречаемости >0,01% и синонимичные варианты были исключены из анализа для аутосомно-доминантных заболеваний, как рекомендовано в руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (2019) [27]. Поиск функционально-значимых замен проводился, в первую очередь, в генах, ассоциированных с СУИQT по данным GeneReviews [28] — *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*, а также в *MYH2*, *APOB*, *KCNA5*, *TGFB3*, *NEB*, *PDX1*, *FLNC*, *PLEC*, *KCND3*. Выбор генов для анализа остаётся нерешённой проблемой: на первом этапе исследований год за годом увеличивалось количество генов, связанных с СУИQT, пока не достигло 17. Однако в начале 2020г вышли статьи в которых подвергается сомнению участие всех этих генов в развитии СУИQT [29, 30].

Результаты и обсуждение

Из 37 образцов с ВСС при анализе результатов секвенирования 24 генов (секвенировали экзом, 24 гена — анализировали) было обнаружено 13 вероятно патогенных миссенс-мутаций в 9 образцах (24,3%). Из 13 вероятно патогенных вариантов — 5 новые. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Ген *KCNH2*, OMIM 152427 (potassium channel, voltage-gated, subfamily H, member 2), цитогенетическая локализация 7q36.1. Мутации в этом гене могут приводить к развитию двух синдромов — СУИQT 2 типа и укороченного интервала QT 1 типа [31]. В базе данных dbSNP имеется информация о 10120 изменениях последовательности нуклеотидов в этом гене, из которых 281 отнесено к категории патогенных, 139 — к вероятно патогенным, 340 — с неопределённым значением и ещё 25 для которых исследователи не пришли к единому мнению относительно категории [32]. Согласно базе данных HuGE Navigator, основная часть публикаций посвящена изучению связи этого гена с разными видами аритмий и связанных с ними фенотипов — ВСС, фибрилляция предсердий, синкопе, синдром Бругада, и т.д. [33]. В одном из исследуемых образцов обнаружена замена c.2653C>T, которая приводит к замене аминокислоты Arg885Cys в белке, rs143512106, частота редкого аллеля 0,0002, упоминаний этой замены в доступной литературе найти не удалось, однако при тестировании с помощью программ предсказания патогенности замен она отнесена к категории вероятно патогенных. В этом же образце обнаружена ещё одна новая замена

Таблица 2

Вариабельность процента найденных мутаций при ВСС в некоторых исследованиях

Количество ВСС	Количество генов	% успеха пробанд	Семейный анализ	Возраст	Автор, год	Примечание
10	174	30 — П 50 — НЗ	+	19-40	Hellenthal N, 2017	
27	95	44,4	-	-	Chanavat V, 2016	
28	экзом	43 — всего 21 — П, ВП	+	18,4±7,8	Shanks GW, 2017	
32	100	44	-	1-19	Anderson JH, 2016	ВСС на физической нагрузке
34	экзом	29,4	-	33,07±12,85 м 23,62±15,34 ж	Neubauer J, 2018	
42	242	23	+	30,2±16,1	Jiménez-Jáimez J, 2017	ВСС, выжившие
44	80	27,3	-	30,7±7,4	Zhang L, 2016	
52	100	28,9	-	До 50	Hertz CL, 2016	
61	100	34	-	1-50	Christiansen SL, 2016	
72	35	29	+	5-40	Mak CM, 2019	
119	55	30 — ВП 10 — П	-	До 50	Sanchez O, 2016	
197	6	5	-	22,6±14,4	Raju H, 2019	
302	77	13 — П, ВП	+	24 (17-33)	Lahrouchi N, 2017	ВСС, выжившие
600	49	2,5 — П, ВП	-	72±9	Khera AV, 2019	Проспективное

Сокращения: ВП — вероятно патогенная замена, ВСС — внезапная сердечная смерть, П — патогенная замена, НЗ — неясное значение.

в гене *SNTA1*: c.832G>A, которая приводит к замене аминокислоты Glu278Lys в белке (rs770192754). Ген *SNTA1*, OMIM 601017 (syntrophin, alpha-1), цитогенетическая локализация 20q11.21. Мутации в этом гене могут приводить к развитию СУИQT 12 типа [31]. В базе данных dbSNP имеется информация о 8684 изменениях последовательности нуклеотидов в этом гене [32]. При тестировании с помощью программ оценки влияния замена Glu278Lys отнесена к категории вариантов с конфликтом интерпретаций. Влияет ли как-то на риск развития ВСС носительство одновременно двух редких вариантов (*KCNH2*, Arg885Cys, и *SNTA1*, Glu278Lys) — однозначно сказать нельзя. Надёжных общепризнанных алгоритмов оценки влияния носительства нескольких мутаций в разных генах на фенотип — пока нет, но само понятие олигогенных заболеваний уже прочно вошло в обиход и идёт накопление информации об этих заболеваниях [34, 35]. Так, для сочетания мутации R800L в гене *SCN5A* с мутацией A261V в гене *SNTA1* показано усиление клинических проявлений СУИQT. Кроме того, авторы на культуре клеток доказали, что у носителей двух мутаций имеется усиление функции каналов с *SCN5A*, что увеличивает продолжительность потенциала действия и может привести к фенотипу СУИQT [36]. Замена A261V находится в том же экзоне гена, как и обнаруженная нами Glu278Lys. Помимо межгенных взаимодействий, в этом пилотном анализе мы не могли учесть и проверить модифицирующее влияние полиморфизмов на пенетрантность мутаций, хотя в литературе есть указания на такую возможность [15], в т.ч. и в отношении гена *SNTA1*: обнаруженное в образцах ДНК детей и взрослых, умерших внезапно, сочетание полиморфизма P74L с мутацией A257G было проверено в эксперименте на клетках, который показал, что полиморфизм P74L значимо влияет на регистрируемые токи при наличии мутации A257G [37]. Такие факты подтверждают постоянно растущую картину сложности стратификации генетического риска аритмии и ВСС.

Из 37 образцов с ВСС при анализе результатов секвенирования 24 генов вероятно патогенные миссенс-мутации обнаружены в 24,3% образцов. Много это или мало? В таблице 2 приведены результаты 14 исследований ВСС. Они показывают, насколько сложно проводить сравнение полученных данных. В среднем в 30% образцах исследователям удалось найти патогенные или вероятно патогенные варианты. Но при более детальном сопоставлении результатов они оказываются очень разнородными:

1) По количеству пациентов.
2) По соотношению мужчин/женщин.
3) По возрасту: минимальному, среднему, максимальному.
4) По количеству проанализированных генов и их перечню.
5) По составу изучаемых групп: только умершие ВСС; умершие ВСС и выжившие, только пробанды с ВСС; пробанды и их родственники.

6) С включением семейного анамнеза и данных обследования живых родственников и без этой информации.

7) С известными обстоятельствами смерти и состоянием здоровья до ВСС и без этой информации.

8) Исследования случай-контроль; исследования на базе проспективных когорт.

9) По критериям включения/исключения, ВСС на фоне: только каналопатии и КМП; с дополнением в виде ишемической болезни сердца и аортопатий (в т.ч. расслоение аорты) [3], на фоне семейной гиперхолестеринемии [38].

10) По расовой, этнической принадлежности умерших ВСС.

11) По доле мутаций в генах, ассоциированных с фенотипами повышенного риска ВСС. В одних случаях преобладают мутации в генах каналопатий, в других — КМП и т.д.

Поэтому без большого преувеличения можно сказать, что каждая статья по результатам исследования ВСС с помощью методов NGS представляет уникальные данные, сравнивать которые приходится очень осторожно, принимая во внимание вышеописанные различия. Остаются сложности анализа представителей русской популяции, связанные с их недостаточной представленностью в крупных проектах [39].

Ещё одна проблема, снижающая эффективность поиска причинных мутаций — пропуск больших сегментов ДНК при секвенировании экзомов. Gotway G, et al. изучили и сравнили результаты секвенирования 36 экзомов в 3 клинических лабораториях (2012-2016гг). Для генов консенсусной кодирующей последовательности среднее количество полностью покрытых генов значительно варьировалось: 12184 (69%), 11687 (66%) и 5989 (34%) для лабораторий A, B и C, соответственно. То есть имеется значительная несогласованность в покрытии генов экзома между лабораториями [40]. До сих пор отсутствуют удобные доступные инструменты для анализа, с помощью которых можно было бы быстро ответить на такой, казалось бы, простой вопрос: в анализируемом образце ДНК не найдены известные патогенные варианты в сотнях генов потому что их там нет, или потому что не прочитаны с приемлемым качеством участки, в которых они расположены? То есть, когда врач, ведущий пациента, читает в заключении по результатам секвенирования нового поколения, что не обнаружены патогенные варианты, это не означает, что их там нет. И, соответственно, это не ставит клинический диагноз под сомнение. Улучшается качество общедоступных баз данных, используемых программ, алгоритмов и критериев оценки патогенности найденных вариантов. Однако до достижения хорошего воспроизводимого результата пока всё-таки далеко. Масштабы проблемы трактовки значимости найденных вариантов можно представить на примере результатов, полученных при выполнении программы Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed), которая направлена на выяснение генетической архитектуры и биологии заболеваний сердца, легких, крови, нарушений сна, с конечной целью в виде улучшения диагностики, лечения и профилактики. В 53581 образце найдено >400 млн однонуклеотидных и инсерционно-делеционных вариантов. 97% из них имеют частоту <1%, а 46% — синглтоны. С одной стороны — это большой шаг по значительному расширению возможностей для изучения вклада редких (до 0,01% по частоте) и некодирующих вариантов последовательностей в фенотипические проявления [41]. С другой стороны — это показывает с каким колоссальным объёмом информации ещё предстоит разобраться, как оценить влияние каждого отдельного варианта на функциональные свойства белка, на конечный(е) фенотип(ы) (особенно, с учётом плейотропности действия генов), как оценить результаты взаимодействия генов с обнаруженными редкими вариантами и полиморфизмами, как оценить эпигенетические влияния во всём их многообразии? Только продолжением исследований с разработкой новых подходов к анализу. А пока самым доступным работающим подходом остаётся фенотипический и генетический анализ здоровых и больных родственников пробанда, который, как показано многими исследователями, существенно повышает эффективность поиска причинных мутаций. Хотя, конечно, и этот подход не решает всех проблем, а требует значительных затрат времени и труда: Zaragoza MV, et al. (2016) пытались понять основные генетические механизмы, вызывающие синдром слабости синусового узла, и выявить потенциальные модификаторы, которые могут привести к внутрисемейной изменчивости в семье из нескольких поколений. Пробанд — 63-летний мужчина с семейным анамнезом (>10) с дисфункцией синусового узла, желудочковой аритмией, КМП, сердечной недостаточностью и внезапной смертью. Они успешно секвенировали 94% экзома пробанда, нашли 128563 уникальных варианта, из них 108795 (85%) находились в 16319 генах из 19056 генов-мишеней. Чтобы идентифицировать возможные мутации, авторы сфокусировались на 2000 вариантах, расположенных в 237 генах из 283 известных генов аритмий, каналопатий, КМП. После их фильтрации с учётом зиготности, влияния на белок, информации в базах данных, остался 41 вариант в 33 генах (21 из 41 варианта был проверен с помощью секвенирования по Сэнгеру). В конечном итоге они выбрали 9 подтвержденных вариантов с частотами аллелей <1% для семейного анализа и нашли новую замену c.357-2A>G в сайте сплайсинга в гене *LMNA*, а также ряд редких или новых вариантов в генах *HCN4*, *MYBPC3*, *PKP4, TMPO*, *TTN*, *DMPK* и *KCNJ10* в качестве потенциальных модификаторов [42].

Во всероссийских клинических рекомендациях по ВСС от 2017г предлагается “рассмотреть вопрос о проведении посмертного генетического исследова-

ния при подозрении на врождённое структурное заболевание сердца или на врождённые нарушения ритма/проводимости сердца как возможной причины ВСС" [5]. Поскольку "становится возможным своевременное обследование и генетический скрининг родственников... Посмертный молекулярно-генетический анализ следует выполнять всем жертвам ВСС при подозрении на генетически детерминированные нарушения ритма сердца". Для практической реализации этих рекомендаций необходимо сотрудничество опытных специалистов — судебно-медицинского эксперта, лабораторного генетика, кардиолога.

Заключение

Подводя первые итоги пилотного исследования ВСС, можно сделать следующие предварительные выводы: необходимо продолжение исследований в области молекулярной аутопсии в России. Для повышения результативности поиска причинных мутаций желательно снижение возраста случаев ВСС, включаемых в исследование, работа с семьями умерших ВСС.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично грантом № НШ-2595.2020.7 и бюджетными проектами № 0324-2016-0002, № 0120.0502961.

Литература/References

1. Morini E, Sangiuolo F, Caporossi D, et al. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. Front Genet. 2015;6:55. doi:10.3389/fgene.2015.00055.
2. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. J Arrhythm. 2016;32(5):389-97. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009.
3. Khera AV, Mason-Suares H, Brockman D, et al. Rare Genetic Variants Associated With Sudden Cardiac Death in Adults. J Am Coll Cardiol. 2019;74(21):2623-34. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1060.
4. Shlyakhto EV, Arutjunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV. Recommendations for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. Archive of internal medicine. 2013;(4):5-15. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Ардашев А. В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Архивъ внутренней медицины. 2013;(4):5-15.
5. Revishvili ASh, Neminuschiy NM, Batalov RE, et al. All-Russian clinical guidelines for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. Vestnik aritmologii. 2017;(89):2-104. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Неминущий Н. М., Баталов Р. Е. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017;(89):2-104.
6. Faragli A, Underwood K, Priori SG, Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(9):1124-32. doi:10.1111/jce.13028.
7. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Exome analysis in 34 sudden unexplained death (SUD) victims mainly identified variants in channelopathy-associated genes. Int J Legal Med. 2018;132(4):1057-65. doi:10.1007/s00414-018-1775-y.
8. Loporcaro CG, Tester DJ, Maleszewski JJ, et al. Confirmation of cause and manner of death via a comprehensive cardiac autopsy including whole exome next-generation sequencing. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(8):1083-9. doi:10.5858/arpa.2013-0479-SA.
9. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. Int J Legal Med. 2015;129(4):793-800. doi:10.1007/s00414-014-1105-y.
10. Narula N, Tester DJ, Paulmichl A, et al. Post-mortem Whole exome sequencing with gene-specific analysis for autopsy-negative sudden unexplained death in the young: a case series. Pediatr Cardiol. 2015;36(4):768-78. doi:10.1007/s00246-014-1082-4.
11. Jiménez-Jáimez J, Alcalde Martínez V, Jiménez Fernández M, et al. Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(10):808-16. doi:10.1016/j.rec.2017.04.024.
12. Beauséjour Ladouceur V, Abrams DJ. Whole-Exome Molecular Autopsy After Exertional Sudden Cardiac Death: Not a Panacea but a Step in the Right Direction. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(3):210-2. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001484.
13. Gierman HJ, Fortney K, Roach JC, et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest people. PLoS One. 2014;9(11):e112430. doi:10.1371/journal.pone.0112430.
14. Mates J, Mademont-Soler I, Del Olmo B, et al. Role of copy number variants in sudden cardiac death and related diseases: genetic analysis and translation into clinical practice. Eur J Hum Genet. 2018;26(7):1014-25. doi:10.1038/s41431-018-0119-1.
15. Park JK, Martin LJ, Zhang X, et al. Genetic variants in SCN5A promoter are associated with arrhythmia phenotype severity in patients with heterozygous loss-of-function mutation. Heart Rhythm. 2012;9(7):1090-6. doi:10.1016/j.hrthm.2012.02.023.
16. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. Int J Legal Med. 2016;130(1):91-102. doi:10.1007/s00414-015-1261-8.
17. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2017;69(17):2134-45. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.046.
18. Priori SG, Aliot E, Blømstrom-Lundqvist C, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Europace. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
19. NGSWizard на платформе Genomenal. https://ru.genomenal.com/.
20. GNOMAD. https://gnomad.broadinstitute.org/.
21. ClinVar. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/.
22. Mutation Taster. http://www.mutationtaster.org/.
23. PolyPhen-2. http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/.
24. PROVEAN. http://provean.jcvi.org/index.php.
25. FATHMM. http://fathmm.biocompute.org.uk/.
26. LIST. http://list.msl.ubc.ca/.
27. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Medical genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О. П., Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
28. GeneReviews. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/.
29. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. Circulation. 2020;141(6):418-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.
30. Waddell-Smith KE, Skinner JR, Bos JM. Pre-Test Probability and Genes and Variants of Uncertain Significance in Familial Long QT Syndrome. Heart Lung Circ. 2020;29(4):512-9. doi:10.1016/j.hlc.2019.12.011.
31. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. http://omim.org/.
32. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/.
33. HuGE Navigator. https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action.
34. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, et al. Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes. PLoS ONE. 2015;10(7):e0130329. doi:10.1371/journal.pone.0130329.
35. Human genetics according to Vogel and Motulski. Problems and approaches. Ed. Speicher MR, Antonarakis SE, Motulsky AG. St. Petersburg: Publishing N-L, 2013. p.1056. (In Russ.) Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы. Ред. Спейчер М. Р., Антонаракис С. Е., Мотулски А. Г. СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. 1056 с. ISBN: 978-5-94869-167-1.
36. Hu RM, Tan BH, Orland KM, et al. Digenic inheritance novel mutations in SCN5a and SNTA1 increase late I(Na) contributing to LQT syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(7):H994-H1001. doi:10.1152/ajpheart.00705.2012.
37. Cheng J, Norstrand DW, Medeiros-Domingo A, et al. LQTS-associated mutation A257G in α1-syntrophin interacts with the intragenic variant P74L to modify its biophysical phenotype. Cardiogenetics. 2011;1(1):136. doi:10.4081/cardiogenetics.2011.e13.
38. Larsen MK, Nissen PH, Kristensen IB, et al. Sudden cardiac death in young adults: environmental risk factors and genetic aspects of premature atherosclerosis. J Forensic Sci. 2012;57(3):658-62. doi:10.1111/j.1556-4029.2011.02028.x.
39. Barbitoff YA, Skitchenko RK, Poleshchuk OI, et al. Whole-exome sequencing provides insights into monogenic disease prevalence in Northwest Russia. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(11):e964. doi:10.1002/mgg3.964.
40. Gotway G, Crossley E, Kozlitina J, et al. Clinical Exome Studies Have Inconsistent Coverage. Clinical Chemistry. 2020;66(1):199-206. doi:10.1093/clinchem.2019.306795.
41. Taliun D, Harris DN, Kessler MD, et al. Sequencing of 53,831 diverse genomes from the NHLBI TOPMed Program. BioRxiv. 2019. 563866. doi:10.1101/563866.
42. Zaragoza MV, Fung L, Jensen E, et al. Exome Sequencing Identifies a Novel LMNA Splice-Site Mutation and Multigenic Heterozygosity of Potential Modifiers in a Family with Sick Sinus Syndrome, Dilated Cardiomyopathy, and Sudden Cardiac Death. PLoS One. 2016;11(5):e0155421. doi:10.1371/journal.pone.0155421.

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Пракcбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

Прадакса® – это единственный# НОАК, сочетающий 4 преимущества по сравнению с хорошо контролируемым варфарином[1]:

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта[1,2]
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти[3]
- ✓ Снижение на 72%** риска внутричерепных кровоизлияний[3]
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации[4-6]

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019. доступным по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. **Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/ en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пракcбайнд, ЛП-005017.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®). **Регистрационный номер:** ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит *действующее вещество:* 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показания) независимо от времени приема пищи, заливая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. *Особые указания при изъятии капсул из блистера:* оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** *побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.* Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. ***Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:*** *риск развития кровотечений.* Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Пракcбайнд®. **Регистрационный номер:** ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** *Действующее вещество:* идаруцизумаб 2,50000 г; **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5 – 10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. *Возобновление антитромботической терапии.* Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. *Почечная недостаточность.* не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. ***Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.***

PC-RU-100543 02.2020

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе,16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А,стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4060

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в сосудах и клетках крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Королёва Ю. А.[1], Марков А. В.[1], Гончарова И. А.[1], Слепцов А. А.[1], Бабушкина Н. П.[1], Валиахметов Н. Р.[2], Шарыш Д. В.[1], Зарубин А. А.[1], Кузнецов М. С.[2], Козлов Б. Н.[2], Назаренко М. С.[1]

Цель. Сравнительный анализ уровня метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* (локус 9p21.3) в тканях сосудов, пораженных и не пораженных атеросклерозом, а также в лейкоцитах пациентов с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий (СА) и относительно здоровых индивидов.

Материал и методы. В группу пациентов с клинически выраженным атеросклерозом вошли 22 индивида с выраженным стенозом (>80%) СА. У пациентов были получены образцы атеросклеротических бляшек, макроскопически неизмененных предлежащих участков СА, больших подкожных вен, а также образцы периферической крови (лейкоциты). Контрольную группу составили 14 индивидов с начальными стадиями атеросклероза СА (стеноз не >24%) и без гемодинамически значимых изменений, от каждого из них были получены образцы периферической крови. Исследование уровня метилирования ДНК было проведено методом таргетного бисульфитного секвенирования ампликонов с использованием высокопроизводительного массового параллельного секвенирования.

Результаты. Установлена тканеспецифичность метилирования 31 CpG-сайта в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1*: ткани сосудистой стенки значимо отличались от лейкоцитов периферической крови. При этом наблюдалось увеличение уровня метилирования как отдельных CpG-сайтов, так и анализируемого региона в целом в СА, пораженных атеросклерозом (48,6 [34,8; 62,0]%), по сравнению с интактными сосудами — как артериями (25,2 [23,1; 41,60]%, p=0,0001), так и венами (35,0 [31,6; 40,0]%, p=0,0039). У пациентов отмечены более низкие, по сравнению с образцами кровеносных сосудов, уровни метилирования всех CpG-сайтов в лейкоцитах крови (8,7 [6,1; 9,7]%; p<0,05). В то же время уровень метилирования ДНК в исследованном регионе в лейкоцитах крови пациентов с атеросклерозом не отличается от такового в лейкоцитах крови относительно здоровых индивидов (9,3 [8,3; 13,6]%; p>0,8).

Заключение. В настоящем исследовании выявлена связь увеличения уровня метилирования ДНК энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в СА с их атеросклеротическим поражением, а также тканеспецифичность метилирования ДНК данной области генома между сосудами и лейкоцитами периферической крови.

Ключевые слова: атеросклероз, метилирование ДНК, 9p21.3, *CDKN2A/2B*, *CDKN2B-AS1*.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Королёва Ю. А.* — м.н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-1498-6934, Марков А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-5824-6439, Гончарова И. А. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-9527-7015, Слепцов А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Валиахметов Н. Р. — аспирант, ORCID: 0000-0001-7969-7020, Шарыш Д. В. — аспирант, ORCID: 0000-0003-2173-2772, Зарубин А. А. — аспирант, ORCID: 0000-0001-6568-6339, Кузнецов М. С. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-1975-043X, Козлов Б. Н. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yuliya.koroleva@medgenetics.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, СА — сонная артерия, ANRIL — антисмысловая РНК в локусе INK4, Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus, CDKN2A/2B — ингибиторы циклинзависимой киназы 2A и 2B, Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A, Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B, CDKN2B-AS1 — антисмысловая РНК к CDKN2B (англ. CDKN2B antisense RNA 1), CpG — цитозин и гуанин, соединенные через фосфатную группу, SNPs — однонуклеотидные полиморфизмы, Single Nucleotide Polymorphisms.

Рукопись получена 13.08.2020
Рецензия получена 31.08.2020
Принята к публикации 07.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Королёва Ю.А., Марков А.В., Гончарова И.А., Слепцов А.А., Бабушкина Н.П., Валиахметов Н.Р., Шарыш Д.В., Зарубин А.А., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в сосудах и клетках крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4060. doi:10.15829/1560-4071-2020-4060

Deoxyribonucleic acid methylation in the enhancer region of the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* genes in blood vessels and cells in patients with carotid atherosclerosis

Koroleva Yu. A.[1], Markov A. V.[1], Goncharova I. A.[1], Sleptsov A. A.[1], Babushkina N. P.[1], Valiakhmetov N. R.[2], Sharysh D. V.[1], Zarubin A. A.[1], Kuznetsov M. S.[2], Kozlov B. N.[2], Nazarenko M. S.[1]

Aim. Comparative analysis of the deoxyribonucleic acid (DNA) methylation level in the enhancer region of the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* genes (9p21.3 locus) in vessels with/without atherosclerotic lesions, as well as in leukocytes of patients with clinically relevant carotid artery (CA) atherosclerosis and healthy individuals.

Material and methods. The group of patients with clinically relevant atherosclerosis included 22 individuals with severe stenosis (>80%) of CA. Samples of atherosclerotic plaques, presenting CA regions, and great saphenous veins, as well as peripheral blood samples (leukocytes) were obtained from patients. The control group consisted of 14 individuals with the mild CA stenosis (≤24%) and

without hemodynamically relevant changes; peripheral blood samples were obtained from each of them. DNA methylation level was assessed by targeted bisulfite sequencing of amplicons.

Results. The tissue-specific methylation of 31 CpG-site in the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* gene enhancer was established: the vascular tissues significantly differed from the peripheral blood leukocytes. At the same time, there was an increase in the methylation level of both certain CpG sites and whole analyzed CA region affected by atherosclerosis (48,6 [34,8; 62,0]%), compared with intact vessels, both arteries (25,2 [23,1; 41,60]%, p=0,0001) and veins (35,0 [31,6; 40,0]%, p=0,0039). Patients had lower methylation levels in all CpG sites in blood leukocytes compared to blood vessel samples (8,7 [6,1; 9,7]%; p<0,05). At the same time, the level of DNA methylation in the blood leukocytes of atherosclerotic patients does not differ from that in healthy individuals (9,3 [8,3; 13,6]%; p>0,8).

Conclusion. In the present study, the relationship between an increase in the DNA methylation in the enhancer of the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* genes in CA and their atherosclerotic lesions was revealed, as well as the tissue-specific DNA methylation between vessels and peripheral blood leukocytes.

Key words: atherosclerosis, DNA methylation, 9p21.3, *CDKN2A/2B, CDKN2B-AS1*.

Relationships and Activities: none.

[1]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Koroleva Yu. A.* ORCID: 0000-0003-1498-6934, Markov A. V. ORCID: 0000-0002-5824-6439, Goncharova I. A. ORCID: 0000-0002-9527-7015, Sleptsov A. A. ORCID: 0000-0003-3226-1750, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Valiakhmetov N. R. ORCID: 0000-0001-7969-7020, Sharysh D. V. ORCID: 0000-0003-2173-2772, Zarubin A. A. ORCID: 0000-0001-6568-6339, Kuznetsov M. S. ORCID: 0000-0002-1975-043X, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Nazarenko M. S. ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Corresponding author: yuliya.koroleva@medgenetics.ru

Received: 13.08.2020 **Revision Received:** 31.08.2020 **Accepted:** 07.09.2020

For citation: Koroleva Yu. A., Markov A. V., Goncharova I. A., Sleptsov A. A., Babushkina N. P., Valiakhmetov N. R., Sharysh D. V., Zarubin A. A., Kuznetsov M. S., Kozlov B. N., Nazarenko M. S. Deoxyribonucleic acid methylation in the enhancer region of the *CDKN2A/2B* and *CDKN2B-AS1* genes in blood vessels and cells in patients with carotid atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4060. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4060

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) локуса 9p21.3 ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума (артериальная гипертензия, атеросклероз коронарных артерий и сонных артерий (СА), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа), а также с патогенетически значимыми для них признаками (уровень артериального давления, индекс массы тела, уровень глюкозы сыворотки крови) [1].

Большинство SNPs данного локуса сцеплены между собой в протяженный гаплоблок, размером ~53 кб, который охватывает кластер генов ингибиторов циклин-зависимых киназ: *CDKN2A* (кодирует p14/ARF и p16/INK4A) и *CDKN2B* (кодирует p15/INK4B). Продукты этих генов вовлечены в регуляцию клеточного цикла и пролиферацию клеток [2, 3]. Оба гена, *CDKN2A* и *CDKN2B,* считываются с дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в обратном направлении, в то время как в прямом направлении происходит транскрипция гена *CDKN2B-AS1*, продуктом которого является длинная некодирующая РНК ANRIL (англ. antisense noncoding RNA in the INK4 locus) [3].

Показано, что ANRIL является компонентом множества генных путей, вовлеченных в пролиферацию, адгезию, старение и апоптоз клеток — ключевые механизмы атеросклеротического поражения артерий [4, 5]. Имеются данные о том, что SNPs в локусе 9p21.3 обусловливают повышение в клетках сосудов экспрессии ANRIL, которая подавляет CDKN2A/2B, что, в свою очередь, усиливает пролиферацию клеток и способствует развитию атеросклероза [2]. Связь полиморфизмов локуса 9p21.3 с атеросклерозом объясняется и наличием в данном регионе "энхансеров дальнего действия", способных изменять функциональную активность генов данного локуса, в т.ч. *CDKN2A/2B*. Однако детальный механизм связи генетических вариантов с патологическим фенотипом остается неизвестным [3].

В то же время развитие атеросклероза как многофакторного заболевания может быть обусловлено не только генетическими вариантами, но и эпигенетическими модификациями, которые регулируют экспрессию генов, не нарушая первичную последовательность нуклеотидов ДНК [6]. Одним из наиболее изученных эпигенетических механизмов регуляции функциональной активности генов является метилирование скоплений CpG-динуклеотидов, так называемых CpG-островков. В основном изучение метилирования ДНК проводится в отношении промоторов генов, и метилирование CpG-островков в их промоторных регионах коррелирует с сайленсингом транскрипции соответствующих генов. Однако имеются данные и о том, что гипометилирование ДНК энхансеров, позволяя связывать транскрипционные факторы, также приводит к активации транскрипции соответствующих генов [7].

Исследования, посвящённые анализу уровня метилирования ДНК локуса 9p21.3 в сосудах и клетках крови при заболеваниях сердечно-сосудистого континуума, немногочисленны [8-10]. В данных работах проводится анализ уровня метилирования ДНК в области CpG-островков промоторов генов *CDKN2A/2B* только в одной ткани в сосудистой стенке, либо лейкоцитах периферической крови у пациентов с атеросклерозом различной локализации, в т.ч. осложнённым острыми сосудистыми событиями.

Целью данного исследования стал сравнительный анализ уровня метилирования ДНК в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в тканях сосудистой стенки, различающихся по степени их атеросклеротического поражения, а также в лейкоцитах пациентов с клинически выраженным атеросклерозом СА и относительно здоровых индивидов.

Материал и методы

Формирование выборок и обследование пациентов с клинически выраженным атеросклерозом СА проводили на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Общими критериями для включения индивидов в исследование были отсутствие родственных связей между индивидами, этническая принадлежность к европеоидам, отсутствие онкологических заболеваний. Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии и НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Все участники подписали информированное согласие о цели и возможных рисках исследования.

Группа пациентов с клинически выраженным атеросклерозом составила 22 человека в возрасте от 53 до 77 лет, из них 17 мужчин и 5 женщин (табл. 1). У всех пациентов при ультразвуковом исследовании обнаружен выраженный стеноз (>80%) СА, что является показанием к каротидной эндартерэктомии. До оперативного вмешательства у каждого пациента были взяты образцы периферической крови (лейкоциты).

В результате оперативного вмешательства от всех пациентов получены образцы атеросклеротических бляшек (АСБ), макроскопически неизмененных предлежащих участков СА и больших подкожных вен. Каждый образец сосуда был осмотрен и тщательно очищен от масс кальцификации, отложений липидов и тромбов, отмыт в стерильном физиологическом растворе с целью удаления сгустков крови. Образцы тканей были заморожены в жидком азоте и хранились при температуре -80° С вплоть до момента исследования.

Для фрагментов 20 образцов АСБ проведено гистологическое исследование с окраской гематоксилин-эозином (табл. 1). Диапедез эритроцитов в стенку артерий наблюдался в 15% случаев, как и наличие выраженной мононуклеарной инфильтрации; нали-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с клинически выраженным атеросклерозом СА (N=22)	Контрольная группа относительно здоровых индивидов (N=14)
Клинические параметры		
Пол (мужчины:женщины)	17:5	10:4
Возраст, лет (Q2 [Q1;Q3])	64 [60; 69]	66 [59; 71]
ИМТ кг/м^2 (Q2 [Q1;Q3])	27 [26; 31]	29 [26; 32]
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	14 (63,6)	0 (0,0)
ИБС в анамнезе, абс. (%)	17 (77,3)	0 (0,0)
ОНМК (ТИА, инсульт) в анамнезе, абс. (%)	4 (18,2)	0 (0,0)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	21 (95,5)	8 (56,1)
Курение, абс. (%)	17 (77,3)	4 (28,6)
Сахарный диабет, абс. (%)	6 (27,3)	2 (14,2)
Ультразвуковое исследование СА (Q2 [Q1;Q3])		
Степень стеноза, %	80 [75; 81]	24 [19; 26]
Гистологический тип АСБ (классификация AHA, 1995) [18]		
Тип V: фиброатерома с возможной кальцификацией	13 (59,1%)	–
Тип VI: смешанная АСБ с возможными дефектами поверхности, кровоизлиянием или тромбами	7 (31,8%)	–
Не классифицированы	2 (9,1%)	–
Лабораторные данные (Q2 [Q1;Q3])		
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 5,8]	5,6 [5,2; 6,3]
Общий холестерол, ммоль/л	4,2 [3,8; 5,2]	5,2 [4,7; 5,3]
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,6]	1,3 [1,0; 1,6]
ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,8; 2,1]	3,0 [2,8; 3,6]
ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,1; 1,4]	1,3 [1,1; 1,7]
Индекс атерогенности	2,4 [1,8; 2,4]	2,6 [2,3; 3,0]
Приём лекарственных препаратов, абс. (%)		
Антикоагулянты/дезагреганты	20 (90,8)	2 (14,2)
Антигипертензивные препараты	16 (72,7)	4 (28,6)
Статины	13 (59,09)	1 (7,1)
Противодиабетические препараты	5 (22,7)	1 (7,1)

Сокращения: абс. — число индивидов в группе, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СА — сонная артерия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, "–" исследование не проводилось, Q1 — 25% квартиль, Q2 — 50% квартиль (медиана), Q3 — 75% квартиль.

Рис. 1. Локализация и эпигенетический контекст энхансера GH09J022005 генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1*: исследуемая область выделена голубым цветом. Расшифровка клеточных линий человека, исследуемых в проекте ENCODE: GM12878 — B-лимфоциты, H1-hESC — эмбриональные стволовые клетки, K562 — клетки крови от пациентки с хроническим миелолейкозом, HepG2 — клетки гепатоцеллюлярной карциномы, HUVEC — эндотелиальные клетки пупочной вены.
Примечание: Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

чие дефекта покрышки — в 10% случаев, признаки кальцификации — в 50%. Большая часть (59,1%) проанализированных образцов АСБ были отнесены к V типу (фиброатерома), характеризующемуся толстой фиброзной покрышкой и стабильным фенотипом, согласно классификации Американской ассоциации сердца (AHA) [18]. Оставшиеся 7 образцов были классифицированы как VI тип (осложненная АСБ) по наличию признаков дестабилизации АСБ (поверхностные дефекты покрышки, кровоизлияние, обилие мононуклеарных клеток в АСБ).

Контрольную группу составили 14 индивидов без клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы — 10 мужчин и 4 женщины в возрасте от 53 до 78 лет (табл. 1). У всех индивидов было проведено ультразвуковое исследование, выявившее начальные стадии атеросклероза СА (стеноз не превышал 24%), без гемодинамически значимых изменений. От каждого индивида, включенного в контрольную группу, были получены образцы периферической крови (лейкоциты).

Материалом для работы служила ДНК, выделенная из тканей сосудистой стенки с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, США) и из лейкоцитов цельной периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Затем ДНК подвергалась бисульфитной обработке с использованием набора EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research) по стандартному протоколу производителя.

Для исследования уровня метилирования ДНК был выбран участок, который локализуется во 2 экзоне гена *CDKN2B* и в 1 интроне гена *CDKN2B-AS1*, содержащий энхансер GH09J022005 генов *CDKN2B/2A* и *CDKN2B-AS1*, согласно базе данных GeneHancer (рис. 1) [11]. Анализ метилирования ДНК был осуществлен методом таргетного бисульфитного секвенирования ампликонов с использованием высокопроизводительного массового параллельного секвенирования.

Для проведения полимеразной цепной реакции участка ДНК, включающего фрагмент энхансера GH09J022005, были использованы праймеры (F: 5’-TAAAATTAAAAAGTAGTAAGTTATAAGGGG-3’ и R: 5’-AACCTACAAACCTATCTAAAACTCACAAAA-3’). Подбор праймеров осуществлен с помощью онлайн-инструмента MethPrimer 2 [12]. Исследуемый фрагмент (chr9:22,005,065-22,005,876, согласно сборке генома человека GRCh37/hg19) включал 31 CpG-сайт и SNP — rs3217986, для которого ранее показана ассоциация с выраженным атеросклерозом коронарных артерий и инфарктом миокарда [13, 14].

Амплификация ДНК была проведена на приборе ProFlex PCR System (ThermoFisher Scientific) по программе: 95° C — 5 мин, 40x (95° C — 30 сек, 62° C — 30 сек, 72° C — 60 сек), 72° C — 5 мин. Бисульфитное секвенирование ДНК было выполнено на приборе MiSeq (Illumina). Статистический анализ данных был выполнен в свободно распространяемой программной среде R (версия 3.6.2). Для оценки уровней метилирования CpG-сайтов были использованы непараметрические оценки распределения в виде: M [Q1; Q3], где M — медиана, Q1 — 1-й квартиль (25-й перцентиль), Q3 — 3-й квартиль (75-й перцентиль). Сходство образцов по профилям метилирования (сочета-

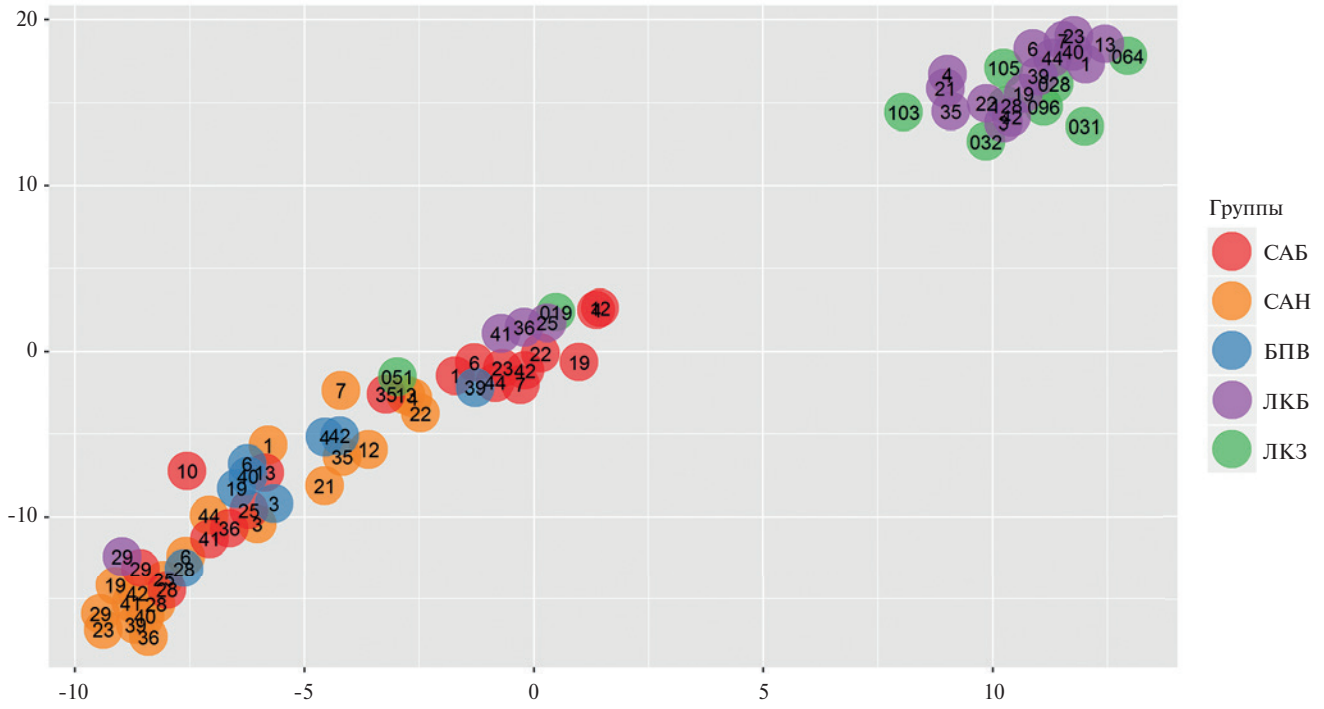


Рис. 2. Взаимное расположение и кластеризация сосудов и лейкоцитов крови (по методу tSNE) в зависимости от профилей метилирования CpG-сайтов в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1*.

Примечание: Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

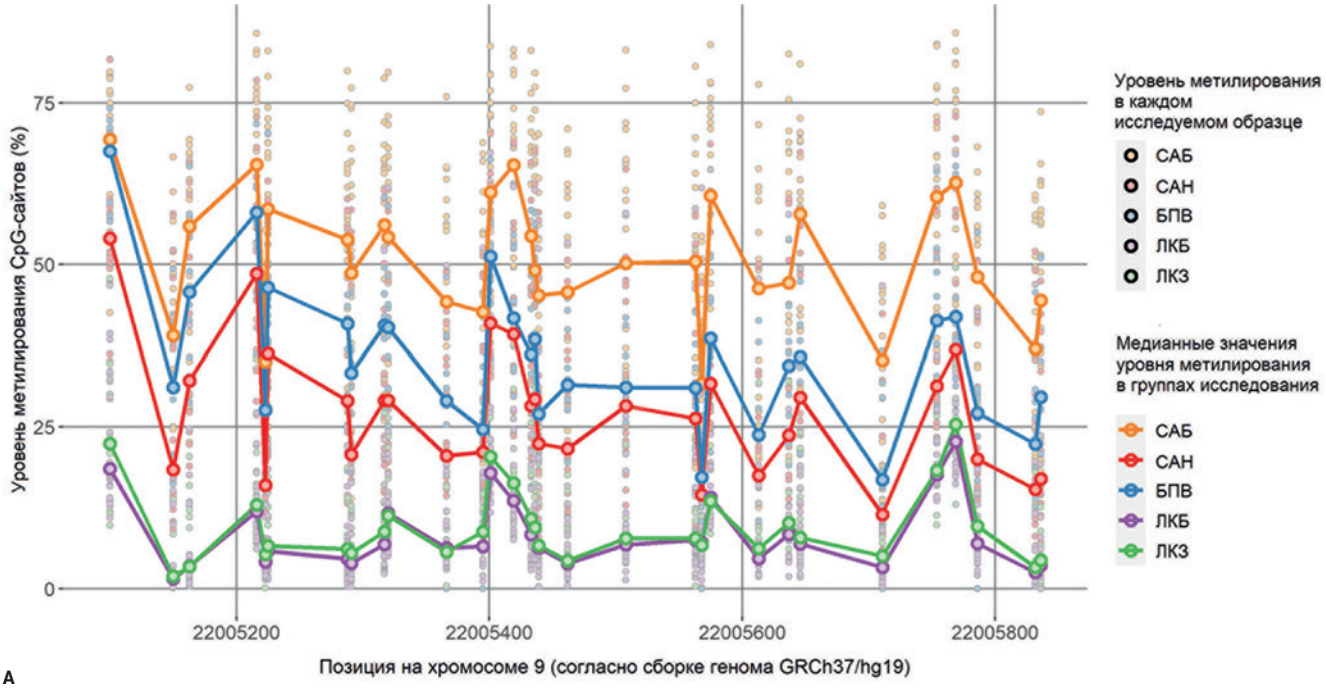
Сокращения: БПВ — образцы больших подкожных вен, ЛКБ — лейкоциты крови пациентов с атеросклерозом, ЛКЗ — лейкоциты крови контрольной группы, САБ — образцы атеросклеротических бляшек сонных артерий, САН — образцы макроскопически неизмененных участков сонных артерий.

ниям уровней метилирования) CpG-сайтов в анализируемом регионе генома было визуализировано с помощью алгоритма машинного обучения “t-distributed Stochastic Neighbor Embedding” (t-SNE). Сравнение уровней метилирования в группах исследования также проводилось с использованием непараметрических критериев: критерия Уилкоксона — при сравнении связанных выборок разных тканей, полученных от одних и тех же пациентов, а также U-критерия Манна-Уитни — при сравнении независимых групп исследования (образцов лейкоцитов крови, полученных от пациентов и относительно здоровых индивидов). Статистически значимыми считались различия с достигнутым уровнем статистической значимости $p<0,05$. Поскольку уровни метилирования всех CpG-сайтов сильно коррелировали (минимальное значение Spearman’s Rho составило 0,76), было принято решение о нецелесообразности введения статистических поправок, предполагающих независимость данных, таких как поправки Бонферрони или Бенджамини-Хохберга.

Результаты и обсуждение

В результате анализа уровня метилирования 31 CpG-сайта в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* выявлено, что образцы кровеносных сосудов (артерий и вен), за исключением единичных случаев, кластеризуются отдельно от образцов ДНК лейкоцитов крови (рис. 2). Причем по профилю метилирования ДНК САБ, пораженные атеросклерозом, расположены в одной группе с интактными кровеносными сосудами, а лейкоциты крови пациентов сгруппированы с лейкоцитами крови здоровых индивидов. Таким образом, существует выраженная тканеспецифичность метилирования данного региона для тканей кровеносных сосудов и лейкоцитов крови, что согласуется с литературными данными о различии уровня метилирования ДНК “энхансеров” между различными клетками и тканями [15].

При сравнении уровня метилирования ДНК между кровеносными сосудами выявлено увеличение уровня метилирования как отдельных CpG-сайтов, так и среднего уровня метилирования ДНК анализируемого региона в целом в САБ, пораженных атеросклерозом (48,6 [34,8; 62,0]%), по сравнению с интактными сосудами — как артериями (25,2 [23,1; 41,60]%, $p=0,0001$), так и венами (35,0 [31,6; 40,0]%, $p=0,0039$; рисунки 3А и 3Б). Различия по уровню метилирования ДНК анализируемого региона между интактными артериями и венами не достигли статистической значимости ($p>0,05$). У пациентов отмечены более низкие, по сравнению с образцами кровеносных сосудов, уровни метилирования всех CpG-сайтов в лейкоцитах крови (8,7 [6,1; 9,7]%; $p<0,05$).

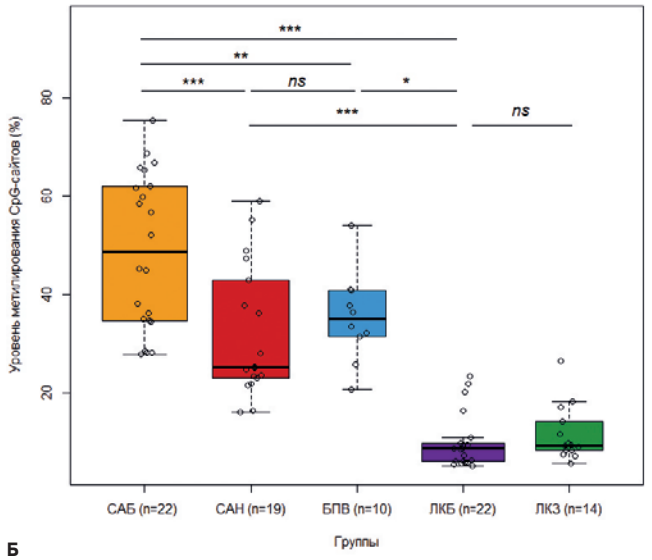


А

Однако уровень метилирования ДНК в исследованном регионе в лейкоцитах крови пациентов с атеросклерозом не отличается от такового в лейкоцитах крови относительно здоровых индивидов (9,3 [8,3; 13,6]%; p>0,8, рисунки 3А и 3Б).

Регион энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* содержит отдельные CpG-сайты (chr9:22,005,288 и chr9:22,005,564), которые включены в состав микрочипов фирмы Illumina — cg19481686 и cg08390209, соответственно. В таблице 2 представлена информация об уровне метилирования данных CpG-сайтов по результатам настоящей работы и опубликованных ранее исследований. Уровень метилирования cg19481686 и cg08390209 в СА, пораженных атеросклерозом, в настоящем исследовании (53,85 [30,18; 63,57]% и 50,45 [32,24; 60,88]%, соответственно) совпадает с таковыми в СА, полученных как от пациентов с инсультом (55,03 [50,39; 61,24]% и 47,31 [43,50; 56,06]%, соответственно), так и без инсульта в анамнезе (55,27 [49,70; 59,63]% и 50,04 [42,04; 53,88]%, соответственно).

Однако в коронарных артериях и аорте при их поражении атеросклерозом уровень метилирования cg19481686 и cg08390209 существенно выше, чем в СА, и для коронарных артерий составляет 69,13 [56,37; 78,95]% и 67,11 [57,87; 72,87]%, соответственно, а для аорты 69,28 [66,95; 70,93]% и 66,52 [60,41; 71,18]%, соответственно. При этом уровень метилирования cg19481686 и cg08390209 в аорте, пораженной атеросклерозом, был статистически значимо на 9-15% ниже по сравнению с интактной аортой, а коронарные артерии, пораженные атеросклерозом, имели меньший уровень метилирования данных CpG-сайтов на 2-4%,



Б

Рис. 3. Профили метилирования (**А**) и средний уровень метилирования (**Б**) CpG-сайтов в энхансере генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в сосудах и лейкоцитах крови.

Примечания: ns — различия статистически не значимы, * — p<0,05, ** — p<0,001, *** — p<0,001. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: БПВ — образцы больших подкожных вен, ЛКБ — лейкоциты крови пациентов с атеросклерозом, ЛКЗ — лейкоциты крови контрольной группы, САБ — образцы атеросклеротических бляшек сонных артерий, САН — образцы макроскопически неизмененных участков сонных артерий.

чем интактные внутренние грудные артерии, но больший уровень метилирования по сравнению с большими подкожными венами на 4%.

В целом в сосудах пациентов с атеросклерозом различной локализации уровень метилирования про-

Таблица 2

Уровень метилирования отдельных CpG-сайтов в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в сосудах и лейкоцитах крови при атеросклеротическом поражении артерий

Ткань	Уровень метилирования CpG-сайта, %, Q2 [Q1;Q3]		Источник
	chr9:22,005,288 (cg19481686)	chr9:22,005,564 (cg08390209)	
Сосуды			
СА, пораженные атеросклерозом (n=22)	53,85 [30,18; 63,57]	50,45 [32,24; 60,88]	Настоящее исследование
Интактные СА (n=18)	28,98 [24,19; 46,30]	26,31 [22,87; 36,78]	
Большие подкожные вены (n=10)	40,90 [31,65; 43,00]	31,00 [28,57; 36,79]	
СА, пораженные атеросклерозом, пациентов с инсультом (n=19)	55,03 [50,39; 61,24]	47,31 [43,50; 56,06]	GSE66500 [19]
СА, пораженные атеросклерозом, пациентов без инсульта (n=19)	55,27 [49,70; 59,63]	50,04 [42,04; 53,88]	
Коронарные артерии, пораженные атеросклерозом (n=6)	69,13 [56,37; 78,95]	67,11 [57,87; 72,87]	GSE62867 [20]
Интактные внутренние грудные артерии (n=6)	73,20 [68,76; 73,57]	69,21 [67,30; 70,02]	
Интактные большие подкожные вены (n=6)	64,93 [59,79; 69,18]	63,18 [62,70; 65,00]	
Аорта, пораженная атеросклерозом (n=15)	69,28 [66,95; 70,93]	66,52 [60,41; 71,18]	GSE46401 [21]
Интактная аорта (n=15)	78,54 [77,12; 80,39]	81,34 [78,13; 85,01]	
Лейкоциты крови			
Пациенты с выраженным атеросклерозом СА (n=22)	4,60 [2,84; 7,76]	7,47 [5,44; 8,77]	Настоящее исследование
Относительно здоровые индивиды (n=14)	6,11 [3,61; 12,25]	7,77 [5,92; 11,41]	
Пациенты с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (n=8)	14,50 [9,04; 20,88]	15,54 [10,31; 18,84]	GSE107143 [22]
Относительно здоровые индивиды (n=8)	12,85 [9,82; 14,58]	13,55 [11,24; 15,54]	
Пациенты с инсультом в результате атеросклероза артерий (n=132)	11,38 [9,65; 13,64]	12,50 [10,63; 14,23]	GSE69138 [23]
Пациенты с лакунарным инсультом (n=141)	11,51 [9,96;13,60]	12,98 [10,93; 14,27]	
Пациенты с кардиоэмболическим инсультом (n=127)	11,47 [11,51; 11,38]	12,20 [12,98; 12,50]	

Сокращения: СА — сонная артерия, Q1 — 25% квартиль, Q2 — 50% квартиль (медиана), Q3 — 75% квартиль.

анализированных CpG-сайтов был существенно выше такового в лейкоцитах крови пациентов с атеросклерозом СА (4,60 [2,84; 7,76]% и 7,47 [5,44; 8,77]%, соответственно), в т.ч. осложненным инсультом (11,38 [9,65; 13,64]% и 12,50 [10,63; 14,23]%, соответственно), а также относительно здоровых индивидов (6,11 [3,61; 12,25]% и 7,77 [5,92; 11,41]%). При этом уровень метилирования cg19481686 и cg08390209 в лейкоцитах крови у пациентов с атеросклерозом, осложненным инсультом, был статистически значимо на 5% выше по сравнению с лейкоцитами крови относительно здоровых индивидов. В то же время уровень метилирования cg19481686 и cg08390209 в лейкоцитах крови между пациентами с атеросклерозом СА статистически значимо не отличается от относительно здоровых индивидов. Таким образом, в настоящем исследовании выявлена связь увеличения уровня метилирования ДНК энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в СА с их атеросклеротическим поражением. Для решения вопроса о связи уровня метилирования ДНК анализируемого региона генома с атеросклерозом коронарных артерий и аорты, а также с риском развития острых сосудистых событий, необходимо дополнительное исследование с привлечением больших по размеру выборок.

Следует отметить, что в литературе имеются данные об изменении уровня метилирования ДНК в локусе 9p21.3 в кровеносных сосудах и лейкоцитах крови, а также его связи с атеросклеротическим поражением артерий. Наиболее часто в работах анализируется область CpG-островков промоторов генов *CDKN2A/2B* и промотора гена *CDKN2B-AS1*. В частности, в предыдущем исследовании нашей лаборатории не было обнаружено различий в уровне метилирования CpG-островков промоторов генов *CDKN2A/2B* в АСБ СА и прилежащей макроскоп,ически интактной сосудистой стенки у тех же самых больных. Однако в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* отмечалось гиперметилирование ДНК, особенно, в области АСБ СА [8].

Что касается артерий другой локализации, пораженных атеросклерозом, то результаты таких работ, как было показано выше, менее однозначны и зависят от того, какой именно регион локуса 9p21.3 был изучен, анализировалась ли цельная стенка сосуда или определенный тип клеток, а также какой метод анализа уровня метилирования ДНК использовался в работе. В широкогеномном исследовании выявлено гипометилирование промотора *CDKN2B-AS1* в регионе chr9:21,993,116-21,994,101 и экзона 7 данного гена (chr9:22,056,255-22,056,627), но гиперметилирование экзона 8 (chr9:22,056,256-22,056,628) в АСБ бедренных артерий по сравнению с непоражёнными внутренними грудными артериями [16]. В то же время в работе, использующей метод бисульфитного пиросеквенирова-

ния ДНК, высокий уровень метилирования (>55%) 9 CpG-сайтов (область промотора *CDKN2B-AS1*, chr9:21,993,583-21,993,721) в эндотелиальных клетках пупочной вены, взятых у новорождённых, коррелировал с повышенной скоростью распространения пульсовой волны (субклиническим маркером ригидности артерий) у этих же детей в возрасте 9 лет, что считается фактором риска развития в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В серии исследований Zhou S, et al. (2016, 2017) проанализировали уровень метилирования 24 CpG-сайтов гена *CDKN2A* (область chr9:21,993,993-21,995,909) и 12 CpG-сайтов гена *CDKN2B* (chr9:22,008,804-22,009,259) в лейкоцитах периферической крови пациентов с ишемическим инсультом головного мозга, в зависимости от сопутствующей кальцификации крупных сосудов. В первом исследовании был обнаружен повышенный уровень метилирования 1 CpG-сайта гена *CDKN2A* и 7 CpG-сайтов гена *CDKN2B* (а также исследованного региона в целом) при кальцификации СА [9], во втором — повышенный уровень метилирования 4 CpG-сайтов гена *CDKN2A* и 11 CpG-сайтов гена *CDKN2B* (а также исследованного региона в целом) при кальцификации дуги аорты [10]. В то же время, по данным обоих исследований, средний уровень метилирования *CDKN2A* и *CDKN2B* в лейкоцитах периферической крови пациентов с ишемическим инсультом не превышал 6% [9, 10], что в целом согласуется с низким уровнем метилирования ДНК в лейкоцитах в данном исследовании.

Анализ таргетного бисульфитного секвенирования ампликонов с использованием высокопроизводительного массового параллельного секвенирования позволяет, в том случае, если в исследуемом регионе имеются SNPs, оценить частоту генотипов и их связь с уровнем метилирования ДНК. В области энхансера GH09J022005 генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* расположен rs3217986:T>G (рис. 1). Аллель G rs3217986 связан с риском развития тяжелого атеросклероза коронарных артерий и инфарктом миокарда в двух разных популяциях [13, 14]. Распределение генотипов rs3217986 в группе пациентов было следующим: 21 (95,5%) индивид с генотипом TT и 1 (4,5%) с генотипом TG, а в контрольной группе — 13 (92,9%) индивидов с генотипом TT и 1 (7,1%) с генотипом TG. В связи с малым размером групп, анализ метилирования ДНК в тканях сосудов и лейкоцитах у индивидов в зависимости от их генотипов не проводился.

Относительно малый объём выборок не позволил однозначно определить связь между уровнем метилирования ДНК в сосудах и лейкоцитах крови, SNP rs3217986:T>G и патогенетически значимыми признаками атеросклеротического поражения СА в рамках данной работы. Выявленное различие уровня метилирования ДНК в области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в СА может быть связано не столько с их атеросклеротическим поражением, а с существующей клеточной гетерогенностью сосудов. Для определения функциональной значимости изменения уровня метилирования ДНК в клетках и тканях необходим анализ функциональной активности генов. С другой стороны, в данной работе использованы современные технологии анализа уровня метилирования ДНК в нескольких типах тканей (сосудистая стенка и лейкоциты периферической крови) у одних и тех же индивидов, такой подход учитывает существующую межындивидуальную изменчивость метилирования ДНК. Кроме того, в исследовании впервые выполнен анализ области энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в тканях сосудов и лейкоцитах периферической крови пациентов с клинически выраженным атеросклерозом и относительно здоровых индивидов.

Заключение

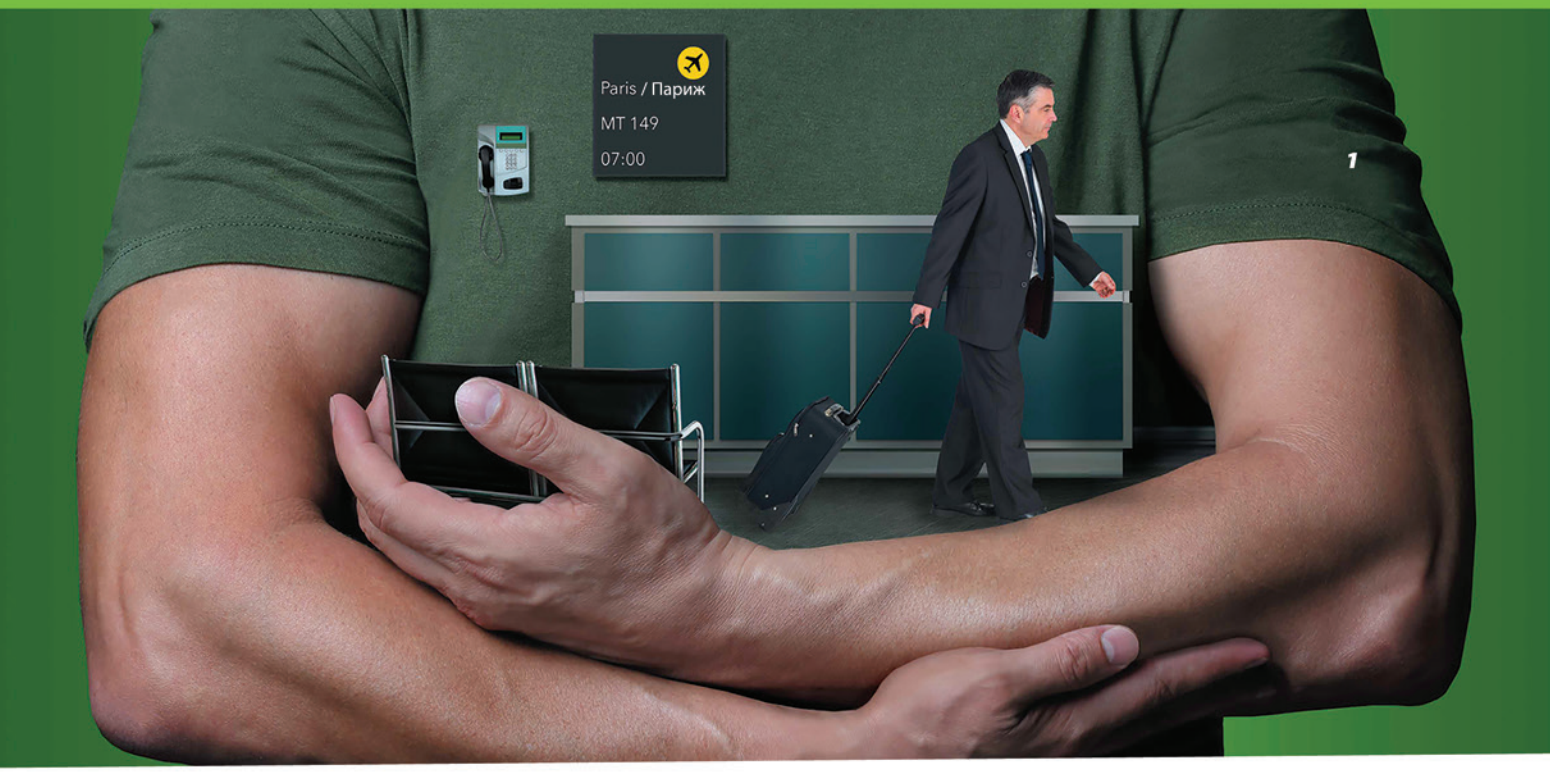
Таким образом, в настоящем исследовании впервые установлена связь увеличения уровня метилирования ДНК энхансера генов *CDKN2A/2B* и *CDKN2B-AS1* в СА с их атеросклеротическим поражением. Выявлена тканеспецифичность метилирования ДНК данной области генома в кровеносных сосудах и лейкоцитах периферической крови, что важно для планирования дальнейших исследований: молекулярно-генетические механизмы атеросклеротического поражения артерий следует изучать с использованием тканей и клеток артерий, а поиск биомаркеров данной патологии, в т.ч. ее осложненного острыми сосудистыми событиями течения — с использованием лейкоцитов периферической крови.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. GWAS Catalog. Region: 9p21.3. https://www.ebi.ac.uk/gwas/regions/9p21.3. (9 August 2020).
2. Motterle A, Pu X, Wood H, et al. Functional analyses of coronary artery disease associated variation on chromosome 9p21 in vascular smooth muscle cells. Human molecular genetics. 2012;21(18)4021-9. doi:10.1093/hmg/dds224.
3. Almontashiri NAM. The 9p21.3 risk locus for coronary artery disease: A 10-year search for its mechanism. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2017;12(3):199-204. doi:10.1016/j.jtumed.2017.03.001.
4. Dechamethakun S, Muramatsu M. Long noncoding RNA variations in cardiometabolic diseases. Journal of human genetics. 2017;62(1):97-104. doi:10.1038/jhg.2016.70.
5. Navarro E, Mallén A, Cruzado JM, et al. Unveiling ncRNA regulatory axes in atherosclerosis progression. Clinical and translational medicine. 2020;9(1):5. doi:10.1186/s40169-020-0256-3.
6. Aavik E, Babu M, Ylä-Herttuala S. DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. Atherosclerosis. 2019;281:168-79. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.006.
7. Clermont PL, Parolia A, Liu HH, et al. DNA methylation at enhancer regions: Novel avenues for epigenetic biomarker development. Frontiers in bioscience (Landmark edition). 2016;21:430-46. doi:10.2741/4399.
8. Nazarenko MS, Markov AV, Lebedev IN, et al. Methylation profile of INK4B-ARF-INK4A locus in atherosclerosis. Genetika. 2013;49(6):783-7. (In Russ.) Назаренко М. С., Марков А. В., Лебедев И. Н. и др. Профиль метилирования локуса INK4B-ARF-INK4A при атеросклерозе. Генетика. 2013;49(6):783-7. doi:10.7868/s0016675813060076.
9. Zhou S, Cai B, Zhang Z, et al. CDKN2B Methylation and Aortic Arch Calcification in Patients with Ischemic Stroke. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2017;24(6):609-20. doi:10.5551/jat.36897.
10. Zhou S, Zhang Y, Wang L, et al. CDKN2B methylation is associated with carotid artery calcification in ischemic stroke patients. Journal of translational medicine. 2016;14(1):333. doi:10.1186/s12967-016-1093-4.
11. GeneCards®: The Human Gene Database. http://www.genecards.org.
12. MethPrimer. http://www.urogene.org/cgi-bin/methprimer2/MethPrimer.cgi.
13. Helgeland Ø, Hertel JK, Molven A, et al. The Chromosome 9p21 CVD- and T2D-Associated Regions in a Norwegian Population (The HUNT2 Survey). International journal of endocrinology. 2015;2015:164652. doi:10.1155/2015/164652.
14. Xu JJ, Jiang L, Xu LJ, et al. Association of CDKN2B-AS1 Polymorphisms with Premature Triple-vessel Coronary Disease and Their Sex Specificity in the Chinese Population. Biomedical and environmental sciences. 2018;31(11):787-96. doi:10.3967/bes2018.106.
15. Angeloni A, Bogdanovic O. Enhancer DNA methylation: implications for gene regulation. Essays Biochem. 2019;63(6):707-15. doi:10.1042/EBC20190030.
16. Aavik E, Lumivuori H, Leppänen O, et al. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a miRNA cluster. European heart journal. 2015;36(16):993-1000. doi:10.1093/eurheartj/ehu437.
17. Murray R, Bryant J, Titcombe P, et al. DNA methylation at birth within the promoter of ANRIL predicts markers of cardiovascular risk at 9 years. Clinical epigenetics. 2016;8(1):90. doi:10.1186/s13148-016-0259-5.
18. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1995;15(9):1512-31. doi:10.1161/01.atv.15.9.1512.
19. Zaina S, Gonçalves I, Carmona FJ, et al. DNA methylation dynamics in human carotid plaques after cerebrovascular events. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2015;35(8):1835-42. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305630.
20. Nazarenko MS, Markov AV, Lebedev IN, et al. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease. PLoS One. 2015;10(4):e0122601. doi:10.1371/journal.pone.0122601.
21. Zaina S, Heyn H, Carmona FJ, et al. DNA methylation map of human atherosclerosis. Circulation. Cardiovascular genetics. 2014;7(5):692-700. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000441.
22. Istas G, Declerck K, Pudenz M, et al. Identification of differentially methylated BRCA1 and CRISP2 DNA regions as blood surrogate markers for cardiovascular disease. Scientific reports. 2017;7(1):5120. doi:10.1038/s41598-017-03434-0.
23. Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, et al. Epigenome-wide association study identifies TXNIP gene associated with type 2 diabetes mellitus and sustained hyperglycemia. Human molecular genetics. 2016;25(3):609-19. doi:10.1093/hmg/ddv493.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ



99% ЧКВ в TRITON**,[2]

Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ[3]

Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты ПКТ и ВКТ с 3-го дня и до 450 дней[2]

Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффиент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску "больших" по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений[2]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав*. Прасугрела гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению***. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПST), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПST), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы***. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с приема однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с НС/ИМБПST, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффиент*, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела < 60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥ 75 лет: применение лекарственного препарата Эффиент*, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлда – Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания***. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлда – Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аорто-коронарное шунтирование (АКШ), в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания***. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требует срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. У пациентов с ИМБПST, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек: сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиенопиридинам в анамнезе. Лактоза. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. Варфарин: с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидроксибупропиона – метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторы H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность* и период грудного вскармливания***. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливание применение препарата не рекомендовано. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций***. Не установлено. **Побочное действие***. Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие инотропных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥ 4 единицы)); «малые» кровотечения по TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI, «большие» кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровохарканье, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции не геморрагического характера. Часто: анемия, кожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка***. **Фармакологические свойства***. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения: ЛП-000675.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
**Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ВКТ – вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемических событий). ОКС – острый коронарный синдром, ПКТ – первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Эффиент® прасугрел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113-163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 /Антман Е. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-ТИМИ 38, журнал Американского колледжа кардиологов, 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффиент® ЛП-000675 от 05.07.17.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3977

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов *IL18RAP* и *IL18R1* и риском развития инфаркта миокарда

Понасенко А. В.[1], Цепокина А. В.[1], Хуторная М. В.[1], Малышев И. Ю.[2], Барбараш О. Л.[1]

Цель. Определить связь между сывороточным содержанием интерлейкина (ИЛ)-18, носительством вариантных аллелей *IL18, IL18R1, IL18RAP* и рисками развития инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензией, мультифокального атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материал и методы. Обследовано 260 больных стабильной ИБС, жителей крупного промышленного региона западной Сибири. Проведено определение сывороточных концентраций ИЛ-18 методом иммуноферментного анализа. Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan.
Результаты. Определены ассоциации полиморфных сайтов rs13015714 *IL18R1* rs917997 *IL18RAP* с рисками развития ИМ (отношение шансов (ОШ)=1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-3,58), p=0,029 и ОШ=2,01 (95% ДИ 1,11-3,64), p=0,018) у пациентов данной выборки. Выявлены связи сайтов rs13015714 и rs917997 с высокими сывороточными концентрациями ИЛ-18 (генотипы C/T + T/T 488,0 [321,0; 687,2] пг/мл и T/G+G/G 504,2 [275,6; 655,5] пг/мл).
Заключение. Показана связь минорных аллелей сайтов rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP* с увеличением риска развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС. Также полиморфизм в сайтах rs13015714 и rs917997 обеспечивает разный уровень ИЛ-18, циркулирующего в системном кровотоке. В частности, носительство минорных аллелей в этих сайтах связано с увеличением концентраций ИЛ-18 у пациентов, перенесших ИМ и имеющих мультифокальный атеросклероз или артериальную гипертензию, а также с увеличением рисков развития данных патологических состояний у обследованных пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ген, *IL18, IL18R1, IL18RAP,* сывороточные концентрации, интерлейкин-18.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; [2]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Цепокина А. В.* — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хуторная М. В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Малышев И. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-2381-9612, Барбараш О. Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cepoav1991@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов.

Рукопись получена 22.06.2020
Рецензия получена 10.08.2020
Принята к публикации 31.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Понасенко А. В., Цепокина А. В., Хуторная М. В., Малышев И. Ю., Барбараш О. Л. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов *IL18RAP* и *IL18R1* и риском развития инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977

Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with *IL18RAP* and *IL18R1* gene polymorphism and the risk of myocardial infarction

Ponasenko A. V.[1], Tsepokina A. V.[1], Khutornaya M. V.[1], Malyshev I. Yu.[2], Barbarash O. L.[1]

Aim. To determine the relationship between the serum interleukin (IL) 18 level, the carriage of variant alleles *IL18, IL18R1, IL18RAP* and the risks of myocardial infarction (MI), hypertension, multifocal atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease (CAD).
Material and methods. Two hundred and sixty patients with stable coronary artery disease living in a large industrial region of Western Siberia were examined. Serum IL18 concentrations was determined by the enzyme immunoassay. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using TaqMan technology.
Results. We revealed associations of rs13015714 *IL18R1* and rs917997 *IL18RAP* sites with the MI risk (odds ratio (OR), 1,95 [95% confidence interval (CI), 1,06-3,58], p=0,029; OR, 2,01 [95% CI, 1,11-3,64], p=0,018, respectively). Associations of rs13015714 and rs917997 sites with high IL18 concentrations (genotypes C/T + T/T 488,0 [321,0, 687,2] pg/ml and T/G + G/G 504,2 [275,6; 655,5] pg/ml) was observed.
Conclusion. The relationship between the minor alleles of rs13015714 *IL18R1* and rs917997 *IL18RAP* sites with an increased risk of MI in patients with stable CAD was shown. Also, polymorphism at rs13015714 and rs917997 sites provides different levels of circulating IL18. In particular, the carriage of minor alleles is associated with increased IL-18 levels in patients with previous MI and multifocal atherosclerosis or hypertension, as well as with an increase in the risk of these pathologies.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, gene, *IL18, IL18R1, IL18RAP*, serum concentrations, interleukin 18.

Relationships and Activities. This paper was supported by the complex program of fundamental research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0003 “Multifocal atherosclerosis and

comorbidities. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia".

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; [2]A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Tsepokina A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Malyshev I. Yu. ORCID: 0000-0002-2381-9612, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
cepoav1991@gmail.com

Received: 22.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 31.08.2020

For citation: Ponasenko A. V., Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Malyshev I. Yu., Barbarash O. L. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with *IL18RAP* and *IL18R1* gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3977. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3977

Атерогенез сопровождается воспалительным ответом со сложным взаимосвязанным действием между клетками воспаления, в т.ч. моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами, липопротеидами высокой и низкой плотности плазмы крови, эндотелием и другими элементами стенки сосудов [1]. В 1999г Ross R выдвинута теория значимости вялотекущего воспаления в патогенезе атеросклероза [2]. В настоящее время эта теория находит все больше подтверждений. В т.ч. установлено, что активность ключевых медиаторов воспаления — цитокинов, во многом определяет своевременность и интенсивность воспалительного ответа. Интерлейкин (ИЛ)-18 является провоспалительным цитокином с множественными биологическими эффектами, в т.ч.: стимуляция экспрессии ИФНγ, ТНФα, ИЛ-1, ИЛ-2, адгезивных молекул и факторов апоптоза, усиливает пролиферативную активность Т-лимфоцитов и литическую активность NK-клеток [3]. В отдельных исследованиях установлено, что ИЛ-18 может играть значимую роль в формировании заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением [4], таких как атеросклероз. В работе коллектива авторов [5] выявлена значимая роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза (МФА). Кроме того, в ряду исследований отмечается взаимосвязь ИЛ-18 с артериальной гипертензией (АГ) [6, 7]. Помимо этого, увеличение содержания ИЛ-18 связано с различными клиническими состояниями, ассоциированными с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром, АГ, а также предопределяет худший прогноз течения ССЗ и ассоциировано с увеличением летальности [8]. Зарубежные авторы также указывают на возможную роль воспалительного процесса, индуцированного через ИЛ-18, в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [4]. Тем не менее, как российские, так и зарубежные авторы указывают на необходимость продолжения научных исследований в направлении определения роли ИЛ-18 в развитии и прогрессировании атеросклероза и сопутствующей ему коморбидной патологии. Помимо того, зарубежные исследователи показывают зависимости между плазменными концентрациями ИЛ-18 и полиморфизмом гена *IL18*, его кодирующего [9]. Продемонстрированы ассоциативные связи полиморфизма гена *IL18* с острыми сосудистыми событиями и для европеоидов Российской популяции. В частности, в работе Ивановой А. А. и др. [10] определена связь сайта rs187238 *IL18* с рисками внезапной сердечной смерти. Однако комплексных работ по данной проблеме в настоящее время нами не обнаружено.

Баланс сигнальных путей ИЛ-18 чрезвычайно важен и связан с активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа, что при определенных условиях может иметь как протективное, так и пагубное значение, при условии чрезмерной активации воспаления или длительно существующего вялотекущего воспалительного процесса на уровне всего организма.

Исходя из описываемой проблемы, целью настоящего исследования явился поиск связи полиморфных сайтов генов сигнального пути ИЛ-18 с сывороточным содержанием ИЛ-18 и ассоциации между носительством вариантных аллелей *IL18*, *IL18R1*, *IL18RAP*, концентрациями ИЛ-18 и рисками развития инфаркта миокарда (ИМ), АГ, МФА у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

Работа выполнена на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово. Исследование является ретроспективным, одноцентровым. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Получено одобрение Локального этического комитета на протокол исследования. Все обследуемые дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании, в т.ч. и на молекулярно-генетическое тестирование. Исследование проводилось по принципу сопоставления "случай-контроль". Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. При оценке функционального класса

стенокардии применяли Канадскую классификацию, для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA). Группу исследования составили 260 пациентов с диагнозом стабильная ИБС, подтвержденным клиническими, анамнестическими и инструментальными (коронароангиография, стеноз коронарных артерий >50%) методами исследования. Множественное поражение артерий, определяемое как одновременное наличие клинически значимых стенозов артерий в двух и более крупных сосудистых бассейнах (по данным коронароангиографии, цветного дуплексного сканирования (ЦДС) артерий нижних конечностей, ЦДС подвздошных артерий или мультиспиральной компьютерной томографии периферических артерий, ЦДС экстракраниальных отделов брахицефальных артерий) принято в качестве критерия наличия МФА. АГ диагностирована при повышении систолического артериального давления (АД) ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ⩾90 мм рт.ст. Анамнез перенесённого ИМ подтвержден данными первичной учетной клинической документации и результатами электрокардиограмм. Все участники исследования принадлежали к русскому этносу и проживали на территории Западной Сибири (Кемеровская область) не менее, чем в двух поколениях. Средний возраст пациентов составил 59 (54; 65) лет. Данные представлены в таблице 1.

Сбор биологического материала для исследования. Собирали 5 мл крови в пробирку типа VACUETTE® (Австрия) из кубитальной вены, натощак. Для молекулярно-генетического тестирования использовали пробирку с К3ЭДТА. После поступления в лабораторию кровь немедленно, без предварительного центрифугирования, аликвотировали по 0,7 мл в пластиковые стерильные микропробирки объемом 1,5 мл типа “Эппендорф” (Axygen, США). Для определения сывороточных концентраций ИЛ-18 методом твердофазного иммуноферментного анализа кровь собирали в пробирки с активатором свертывания. После поступления в лабораторию кровь отстаивали в холодильнике при +4° С не менее 20 мин, центрифугировали 10 мин при 2,5 тыс. об./мин, аликвотировали по 0,5 мл в пластиковые стерильные микропробирки объемом 1,5 мл типа “Эппендорф”. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили в низкотемпературной морозильной камере при -80° С до даты проведения исследования.

Для исследования выбрано 9 полиморфных сайтов трех генов: *IL18* (rs187238, rs360719, rs1946518), *IL18R1* (rs1974675, rs6758936, rs3755276, rs13015714) и *IL18RAP* (rs917997, rs2058659). Генотипирование проводили в 96-луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. Итоговый объем реакционной смеси, содержащей 100 нг ДНК, 1,25 мкл каждого праймера, 2,5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ дНТФ и 1 ЕД Taq-полимеразы (Life Technologies, США) составил 10 мкл. Настройка термоциклера осуществлялась в соответствии с рекомендованными производителем температурно-временными режимами: ферментативная активация — 1 цикл, 95° С, 10 мин.; 40 циклов: денатурация — по 15 сек при 95° С и отжиг/пролонгация по 1 мин при 60° С. Регистрация сигнала осуществлялась при каждом цикле отжига/пролонгации [3].

Иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Определение количественного содержания ИЛ-18 в сыворотке крови проводилось при помощи коммерческого набора для научных исследований Human IL-18 (eBioscience, Австрия) в соответствии с протоколом производителя и с детекцией результатов по оптической плотности на приборе АИФР-01 “УНИПЛАН™” (Пикон, Россия).

Методы статистической обработки. Для изучения фенотипической изменчивости количественных признаков использовали непараметрические методы программного обеспечения Statistica 10,0. (StatSoft Inc., США) Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки различия в частотах качественных и номинальных данных использовали тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение значений признака в разных группах осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для устранения различий между группами, неодинаковыми по возрастному, половому признакам и состоянию здоровья, использовали подход Blumenthal. Статистический анализ результатов генотипирования — посредством программы SNPStats. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу <0,05.

Результаты

В общей выборке пациентов со стабильной ИБС сывороточные концентрации ИЛ-18 находились на уровне 391,9 (252,9; 580,0) пг/мл. При этом у лиц без ИМ в анамнезе зарегистрированы более низкие сывороточные концентрации ИЛ-18, чем у пациентов, ранее перенесших ИМ (359,8 (259,5; 492,9) пг/мл vs 410,6 (243,4; 606,8) пг/мл), что не подтверждалось статистическим анализом (p=0,62) (рис. 1).

Предположено, что на вероятность обнаружить ИЛ-18 в определенной концентрации может влиять генетическая детерминированность как продукции ИЛ-18, так и его рецептора. Анализ ассоциаций данных сывороточных концентраций ИЛ-18 проводили

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные группы наблюдения, n=260

	Характеристики	Общая выборка (n=260)	
1	Мужчины, n (%)	209 (80,4)	
2	Возраст, лет	59 (54; 65)	
3	Оперированные в возрасте старше 60 лет, n (%)	119 (45,8)	
4	Оперированные в возрасте ⩽60 лет, n (%)	141 (54,2)	
5	Безболевая ишемия миокарда, n (%)	22 (8,46)	
6	Стенокардия, n (%)	ФК I	2 (0,77)
		ФК II	105 (40,38)
		ФК III	123 (47,31)
		ФК IV	8 (3,08)
7	ХСН, n	ФК I	48
		ФК II	200
		ФК III	12
8	Длительность ИБС, лет	3 (1; 8)	
9	ПИКС, n (%)	183 (70,38)	
10	Изолированное поражение КА, n (%)	89 (34,23)	
11	ХИНК, n (%)	103 (39,62)	
12	МФА, n (%)	177 (68,08)	
13	ХИГМ, n (%)	149 (57,31)	
14	ОНМК/ТИА по ишемическому типу, n (%)	20 (7,69)	
15	Стенозы БСА 50% и более, n (%)	67 (25,77)	
16	АГ, n (%)	248 (95,38)	
17	Длительность АГ, Me (25Q;75Q)	10 (4; 20)	
18	Фибрилляция предсердий, n (%)	26 (10,00)	
19	Желудочковая экстрасистолия n (%)	50 (19,23)	
20	СД2, n (%)	39 (15,0)	
21	НТГ, n (%)	37 (14,23)	
22	Дислипидемия	137 (52,69)	
23	Индекс атерогенности	4,09 (2,78; 5,31)	
24	EuroScore	Баллы	2 (1; 3)
		%	1,59 (1,0; 2,33)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БСА — брахицефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, МФА — мультифокальный атеросклероз, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

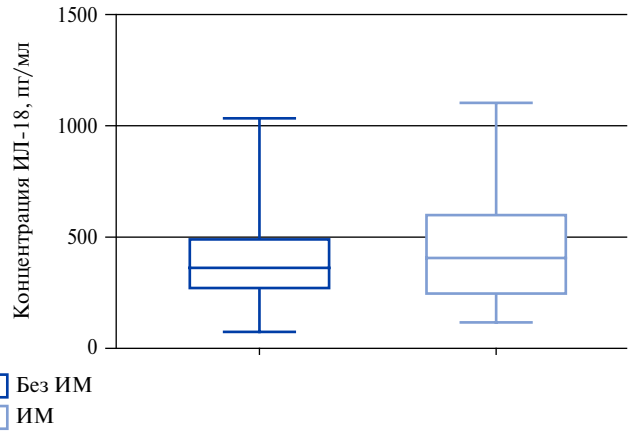


Рис. 1. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов без анамнеза ИМ и с ИМ в анамнезе.
Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда.

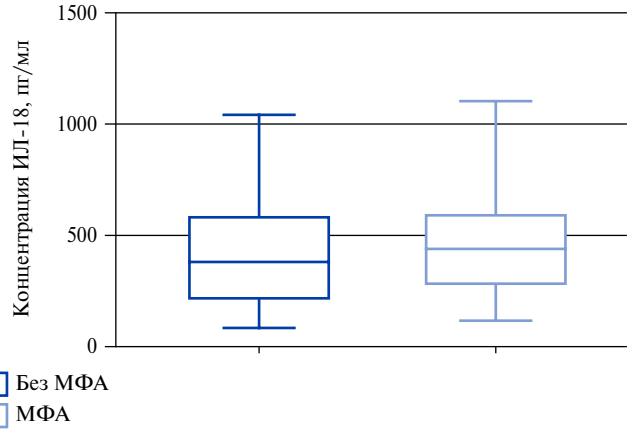


Рис. 2. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов со стабильной ИБС, МФА и ИМ в анамнезе.
Сокращения: ИЛ — интерлейкин, МФА — мультифокальный атеросклероз.

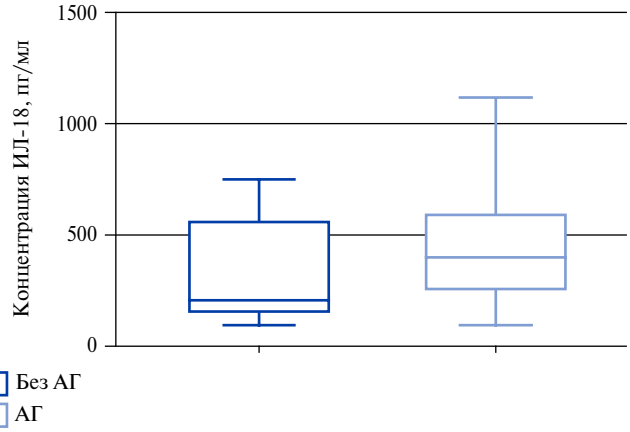


Рис. 3. Концентрация ИЛ-18 в сыворотке пациентов со стабильной ИБС, АГ и ИМ в анамнезе.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин.

как в выборке больных со стабильной ИБС, так и отдельно в подгруппе больных со стабильной ИБС и с ИМ в анамнезе. В выборке пациентов со стабильной ИБС получены ассоциации концентраций ИЛ-18 в сыворотке крови с генотипами полиморфных вариантов rs917997 *IL18RAP* и rs13015714 *IL18R1* (табл. 2). Причем наибольшие значения ИЛ-18 наблюдали у носителей редких аллелей (p=0,009 и p=0,017, соответственно).

Кроме того, выявлены ассоциации аллельных вариантов *IL18RAP* и *IL18R1* с сывороточными концентрациями ИЛ-18 у пациентов с ИМ в анамнезе и имеющих дополнительные факторы риска ССЗ. Так, у пациентов с МФА, перенесших ИМ, обнаружена ассоциация между носительством генотипов, содержащих минорный аллель Т rs917997 *IL18RAP*

Таблица 2

Ассоциации полиморфных вариантов гена *IL18RAP* и *IL18R1* с концентрациями ИЛ-18 в общей выборке больных со стабильной ИБС

Локус	Генотип	Сывороточная концентрация ИЛ-18, пг/мл			p
		Q25	Медиана	Q75	
rs917997	C/C	240,4	344,9	456,4	0,009
	C/T+T/T	321,0	488,0	687,2	
rs13015714	T/T	243,4	355,0	456,4	0,017
	T/G+G/G	275,6	504,2	655,5	

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

Таблица 3

Ассоциации полиморфных вариантов генов *IL18RAP* и *IL18R1* со значениями концентраций ИЛ-18 у пациентов со стабильной ИБС в выборке больных с ИМ в анамнезе и наличии факторов риска ССЗ

Локус	Фактор риска	Генотип	Концентрация ИЛ-18, пг/мл			p
			Q25	Медиана	Q75	
rs917997	МФА	C/C	240,0	376,6	491,9	0,039
		C/T+T/T	329,6	567,4	713,3	
	АГ	C/C	225,4	338,3	473,8	0,035
		C/T+T/T	321,0	441,2	655,5	
rs13015714	АГ	T/T	225,4	347,1	441,0	0,012
		T/G+G/G	321,0	567,4	655,5	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, МФА — мультифокальный атеросклероз.

(генотипы C/T и T/T) с высокими концентрациями ИЛ-18 (табл. 3). У пациентов, перенесших ИМ и имеющих сопутствующую АГ, также определена связь между носительством генотипов, содержащих минорный аллель T rs917997 *IL18RAP*, и более высокими концентрациями ИЛ-18. Помимо этого, у лиц с ИМ и АГ дополнительным фактором увеличения сывороточных концентраций ИЛ-18 выступает носительство генотипов T/G и G/G rs13015714 *IL18R1* (табл. 3).

У пациентов со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе и при наличии МФА концентрации ИЛ-18 в сыворотке крови, определяемые без учета генетической компоненты, находились на уровне 441,08 (278,6; 598,6) пг/мл, а при однососудистом поражении коронарных артерий были несколько ниже (378,76 (218,06; 576,4) пг/мл), что не имело статистического подтверждения (p=0,59) (рис. 2).

Высокие сывороточные концентрации ИЛ-18 наблюдали и у пациентов с АГ из группы обследованных со стабильной ИБС и ИМ в анамнезе (рис. 3).

Определяемые концентрации ИЛ-18, без учета генетической компоненты, у пациентов этой подгруппы и имеющих АГ статистически значимо выше (p=0,033), чем у пациентов с нормальным уровнем АД (392,2 (243,4; 585,8) vs 194,3 (135,3; 532,19) пг/мл).

Обсуждение

Ранее показано, что IL-18 играет одну из ключевых ролей в организации цитокинового каскада и связан с увеличением темпов прогрессирования атеросклероза и уязвимостью атеросклеротических бляшек на животных моделях [11]. IL18RAP является субъединицей рецептора IL18 наряду с IL18R1 и имеет важное значение для трансляции сигнала IL18 и аффинности связывания лиганда с IL18Rα, следовательно, играет функциональную роль в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета [12].

В своем исследовании Koch W, et al. [13] продемонстрировали, что полиморфизм *IL18* связан рисками развития ИМ, выраженными клиническими проявлениями атеросклероза и тромбозом коронарных артерий. В исследовании на словенской популяции Karič S и Petrovič D [14] с включением 495 европеоидов с СД2, из которых 169 человек имели ИМ (группа наблюдения) и 326 индивидуумов без клинически выраженных заболеваний коронарных артерий (контроль), не выявлено существенной разницы в распределении генотипов вариабельных сайтов области промотора гена *IL18* rs187238 (-137 G>C) и rs1946518 (-607 C>A) между группой наблюдения и контролем. Авторы заключили, что эти полиморфизмы гена в этих регионах промотора *IL-18* не являются фактором риска для ИМ у европеоидов с СД2. Поскольку инициирование сигнального каскада ИЛ-18 требует образования гетеродимерного рецептора (IL-18R), состоящего из цепи связывания α, называемой IL-18R1 или IL-18Rα, и сигнальной трансдуцирующей β-цепи, называемой IL-18RAP

(рецепторный белок для ИЛ-18) или IL-18Rβ, эти субъединицы рецептора также могут быть хорошими кандидатами для изучения при определении механизмов развития ССЗ. IL-18R1 и IL18-RAP экспрессируются в различных клетках, включая макрофаги, Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, которым приписывают ключевую роль в нарушении стабильности и разрыве атеросклеротической бляшки [15].

Изменение уровня экспрессии генов субъединиц рецептора ИЛ-18 может привести к нарушению [16] в системе NF-kb-сигнализации, что связано с изменением активации воспаления и сопровождается развитием многих патологических состояний (системная воспалительная реакция, липотоксичность, СД2, атеросклероз). При этом имеющиеся данные о связи концентрации ИЛ-18 с риском развития ССЗ противоречивы [17]. Одни исследователи демонстрируют, что высокие уровни ИЛ-18 связаны с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии [18] и с сердечно-сосудистой смертностью в когорте пациентов с ИБС [19]. У мужчин в возрасте 50-59 лет из европейской когорты (проект PRIME) сывороточные концентрации ИЛ-18 >234 пг/мл ассоциированы с повышенным риском развития коронарных событий [20]. Но в международном проекте MONICA у здоровых лиц среднего возраста не выявлено связи между концентрацией ИЛ-18 и риском возникновения коронарных событий [21]. В популяции жителей Западной Сибири, больных острым ИМ с подъемом сегмента ST [5], продемонстрировано, что у данной категории пациентов средняя концентрация ИЛ-18 находилась на уровне 244,02 (172,13; 315,91) пг/мл. Однако при наличии у пациентов данной выборки МФА (стенозы артерий нижних конечностей и/или экстракраниальных артерий >50%) медиана концентрации ИЛ-18 составила 214,75 (129,20; 362,35) пг/мл vs 140,40 (97,80; 292,80) пг/мл у больных без МФА (p=0,010).

В нашем исследовании также получены данные о связи высоких сывороточных концентраций с несколькими патологическими состояниями, сопровождающими ИБС. Но в целом наше исследование продемонстрировало более высокое содержание сывороточного ИЛ-18 у обследованных нами пациентов, что вероятнее всего связано длительным вялотекущим воспалительным ответом у этой категории пациентов, в отличие от ранее рассмотренных выборок, где рассматривался острый коронарный синдром. Однако наши данные не противоречат результатам проекта PRIME. В дополнение к полученным данным отмечается увеличение вероятности обнаружения высоких концентраций ИЛ-18 при таких патологических состояниях, как МФА и АГ, в зависимости от носительства минорных аллелей вариабельных сайтов rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP*, что указывает на значимую роль рецепторного аппарата ИЛ-18 в формировании провоспалительного фенотипа и, вероятно, связано с активацией воспаления эндотелия сосудов, напрямую участвующего в патогенезе атеросклероза.

Ограничения исследования. Несмотря на проведение исследования в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, имеется ряд ограничений, как то: одноцентровость и ограниченность выборки, отсутствие средних популяционных значений для сывороточного содержания ИЛ-18, отсутствие на данном этапе исследования данных о проспективном наблюдении с целью выявления случаев манифестации клинических признаков у лиц, имеющих неблагоприятный прогноз.

Заключение

Установлено, что полиморфизм генов комплекса рецептора ИЛ-18 пути NF-kb-сигнальной активации системной воспалительной реакции имеет значение при развитии клинических проявлений атеросклероза коронарных артерий и связанных с ним патологических состояний. Полиморфизм в сайтах rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP* связан с рисками развития ИМ у пациентов со стабильной ИБС и обеспечивает разный уровень ИЛ-18, циркулирующего в системном кровотоке. Также генотипы, содержащие минорные аллели в сайтах rs13015714 *IL18R1* и rs917997 *IL18RAP*, связаны с увеличением сывороточной концентрации ИЛ-18 у пациентов, перенесших ИМ и имеющих МФА или АГ, а также с увеличением рисков развития данных патологических состояний у данной группы пациентов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

Литература/References

1. Attaway A, Ayache M, Velani S, et al. Atherosclerosis: an inflammatory disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;196(7):920-2. doi:10.1164/rccm.201702-0428RR.
2. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
3. Ponasenko AV, Cepokina AV, Hutornaja MV, et al. The polymorphism of IL18RAP and IL18R1 genes associated with risks of the development of myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease. Transljacionnaja medicina. 2018;5(4):12-22. (In Russ.) Понасенко А. В., Цепокина А. В., Хуторная М. В. и др. Полиморфизм генов IL18RAP и IL18R1 ассоциирован с рисками развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. Трансляционная медицина. 2018;5(4):12-22. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-4-12-22.
4. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. Atherosclerosis. 2018;269:262-71. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
5. Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Clinical and predictive value of serum interleukine-18 in st elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2015;(11):70-4. (In Russ.) Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С. и др. Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2015;(11):70-4. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-70-74.
6. Ross DJ, Strieter RM, Fishbein MC, et al. Type I immune response cytokine–chemokine cascade is associated with pulmonary arterial hypertension. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31(8):865-73. doi:10.1016/j.healun.2012.04.008.
7. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2010;122(9):920-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
8. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. Immunological reviews. 2018; 281(1):138-53. doi:10.1111/imr.12616.
9. Martinez-Hervas S, Martínez-Barquero V, Nuñez Savall E, et al. Plasma IL-18 levels are related to S. insulin and are modulated by IL-18 gene polymorphisms. Clin Investig Arterioscler. 2015;27(6):265-71. doi:10.1016/j.arteri.2015.04.0.
10. Ivanova AA, Maksimov VN, Ivanoshhuk DE, et al. Association of the *CCR2* gene rs1799864, *IL18* gene rs187238, and the *NOS3* gene rs1799983 with sudden cardiac death. Vestnik sudebnoj mediciny. 2016;3(5):20-2. (In Russ.) Иванова А. А., Максимов В. Н., Иванощук Д. Е. и др. Исследование ассоциации rs1799864 гена *CCR2*, rs187238 гена *IL18*, rs1799983 гена *NOS3* с внезапной сердечной смертью. Вестник судебной медицины. 2016;3(5):20-2.
11. Tang X. Analysis of interleukin-17 and interleukin-18 levels in animal models of atherosclerosis. Experimental and therapeutic medicine. 2019;18(1):517-22. doi:10.3892/etm.2019.7634.
12. Fiszer D, Rozwadowska N, Rychlewski L, et al. Identification of IL-18RAP mRNA truncated splice variants in human testis and the other human tissues. Cytokine. 2007;39(3):178-83. doi:10.1016/j.cyto.2007.07.186.
13. Koch W, Wolferstetter H, Schatke A, et al. Interleukin 18 gene variation and risk of acute myocardial infarction. Cytokine. 2011;56(3):786-91. doi:10.1016/j.cyto.2011.09.006.
14. Kariž S, Petrovič D. Interleukin-18 Promoter Gene Polymorphisms are not Associated with Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes in Slovenia. Balkan J Med Genet. 2011;14(1):3-9. doi:10.2478/v10034-011-0011-6.
15. Kato Z, Jee J, Shikano H. The structure and binding mode of interleukin-18. Nat Struct Biol. 2003;10:966-71. doi:10.1038/nsb993.
16. Kajdashev IP. NF-kb-signaling as a basis for systemic inflamation, insulinoresistance, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis. Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal. 2011;3(35):35-45. (In Russ.) Кайдашев И. П. NF-kb-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липооксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Международный эндокринологический журнал. 2011;3(35):35-45.
17. Liu W, Tang Q, Jiang H, et al. Promoter polymorphism of interleukin18 in angiographically proven coronary artery disease. Angiology. 2009;2(60):180-5. doi:10.1177/0003319708319939.
18. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1458-62. doi:10.1161/01.ATV.0000168417.52486.56.
19. Sadeghi M, Gheraati M, Soleimani A, et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina. ARYA atherosclerosis. 2018;14(3):122-7. doi:10.22122/arya.v14i3.1370.
20. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). Circulation. 2003;108:2453-9. doi:10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2.111.
21. Thompson SR, McCaskie PA, Beilby JP, et al. IL18 haplotypes are associated with serum IL18 concentrations in a population based study and a cohort of individuals with premature coronary heart disease. Clinical Chemistry. 2007;53(12):2078-85. doi:10.1373/clinchem.2007.092692.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3978

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Первые результаты изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ-1/-2/-9/-12 в ксеногенных тканях эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций

Костюнин А. Е., Глушкова Т. В.

Цель. Изучить экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП)-1/-2/-9/-12 в створках эксплантированных по причине дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца (БП), выявить возможные пути накопления указанных ферментов в ксенотканях имплантатов.

Материал и методы. Исследовано 19 створок от 7 БП, удаленных из митральной или аортальной позиций в ходе операций репротезирования. Срезы тканей для микроскопии подготавливали с помощью криотома. Типирование клеток и выявление экспрессии ММП-1/-2/-9/-12 в образцах проводили с применением иммуногистохимического окрашивания антителами против PTPRC/CD45, CD68, миелопероксидазы и соответствующих ММП. Анализ образцов с иммуногистохимическими окрасками осуществляли методом световой микроскопии.

Результаты. В 17 изученных створках от 6 эксплантированных БП выявлены спорадичные клеточные инфильтраты, состоящие из макрофагов (PTPRC/CD45$^+$, CD68$^+$). Положительная окраска на ММП-1/-2/-9/-12 была солокализована с инфильтратами иммунных клеток. Также окраску на ММП-9 наблюдали и в отсутствии клеточной инфильтрации. Перикардиальный БП, удалённый из-за тромбоза через 2 дня после имплантации, не показал признаков макрофагальной инфильтрации или экспрессии ММП в ксенотканях, но образовавшийся на его поверхности тромб демонстрировал окрашивание на ММП-9 и включал большое количество нейтрофилов, положительных в отношении миелопероксидазы.

Заключение. Макрофаги и другие иммунные клетки, инфильтрирующие ксеноткани эпоксиобработанных БП, являются источниками ММП-1/-2/-9/-12. Кроме того, ММП-9 может диффундировать в створки БП из плазмы крови пациентов. Депонирование ММП в протезном ксенобиоматериале может способствовать разрывам и кальцификации створчатого аппарата БП, приводя к развитию дисфункции имплантатов.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, клеточная инфильтрация, матриксные металлопротеиназы.

Отношения и деятельность. Исследование проведено в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Костюнин А. Е.* — к.б.н., н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-6099-0315, Глушкова Т. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-4890-0393.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Rhabdophis_tigrina@mail.ru

БП — биопротезы клапанов сердца, ВМ — внеклеточный матрикс, ГА — глутаральдегид, ММП — матриксные металлопротеиназы, ФСБ — фосфатно-солевой буфер.

Рукопись получена 22.06.2020
Рецензия получена 04.08.2020
Принята к публикации 06.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Костюнин А. Е., Глушкова Т. В. Первые результаты изучения экспрессии матриксных металлопротеиназ-1/-2/-9/-12 в ксеногенных тканях эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца, эксплантированных по причине дисфункций. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3978. doi:10.15829/1560-4071-2020-3978

Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction

Kostyunin A. E., Glushkova T. V.

Aim. To study the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) 1, 2, 9, 12 in the leaflets of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves (BHVs) explanted due to dysfunction and to study the possibility to accumulate these enzymes in xenogenic tissues.

Material and methods. We examined 19 leaflets of 7 mitral and aortic BHVs removed during re-replacement. Tissue sections for microscopy were prepared using a cryotome. Cellular typing and detection of MMP 1, 2, 9, 12 expression in samples were performed using immunohistochemical staining with antibodies to PTPRC/CD45, CD68, myeloperoxidase, and the corresponding MMPs. Analysis of samples was performed by light microscopy.

Results. In 17 studied leaflets from 6 explanted BHVs, sporadic infiltrates consisting of macrophages (PTPRC/CD45$^+$, CD68$^+$) were revealed. A positive staining for MMP 1, 2, 9, 12 was colocalized with immune cell infiltrates. Also, positive staining was observed without cell infiltration. The pericardial BHV removed due to thrombosis 2 days after implantation did not show signs of macrophage infiltration or MMP expression in xenogenic tissues, but the thrombus stained positive for MMP-9 and included a large number of neutrophils positive for myeloperoxidase.

Conclusion. Macrophages and other immune cells infiltrating xenogenic tissues of epoxy-crosslinked BHV are sources of MMPs 1, 2, 9, 12. In addition, MMP-9 can diffuse into BHV leaflets from the blood plasma of patients. The deposition of MMP may contribute to rupture and calcification of the leaflets leading to the implant dysfunction.

Key words: bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, cell infiltration, matrix metalloproteinases.

Relationships and Activities. This study was carried within the program of basic research on the fundamental subject of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 “Pathogenetic rationale for the development of implants for cardiovascular surgery based on biocompatible materi-

als, with the implementation of a patient-centered approach using mathematical modeling, tissue engineering methods and genomic predictors".

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Kostyunin A. E.* ORCID: 0000-0001-6099-0315, Glushkova T. V. ORCID: 0000-0003-4890-0393.

*Corresponding author: Rhabdophis_tigrina@mail.ru

Received: 22.06.2020 **Revision Received:** 04.08.2020 **Accepted:** 06.08.2020

For citation: Kostyunin A. E., Glushkova T. V. Expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, 12 in xenogenic tissues of epoxy-crosslinked bioprosthetic heart valves explanted due to dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3978. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3978

Сегодня протезирование клапанов сердца является основным способом радикального лечения клапанных пороков [1, 2]. Ежегодно в мире выполняют >200 тыс. таких операций и согласно прогнозам к 2050г их количество возрастёт до 850 тыс., что обусловлено демографическим старением населения развитых стран, сопровождаемым ростом распространённости заболеваний клапанного аппарата сердца [3]. Для замены поражённых нативных клапанов чаще всего используют механические или ксеногенные биопротезы клапанов сердца (БП). Последние изготавливают из тканей животного происхождения, стабилизированных глутаральдегидом (ГА) или эпоксисоединениями [4]. Оптимальные гемодинамические показатели и низкая тромбогенность выгодно отличают биологические заменители от механических [1, 2], однако даже современные БП подвержены структурной дегенерации в течение 10-15 лет после имплантации, что резко ограничивает их использование в хирургической практике [5].

Процессы, стоящие за структурной дегенерацией БП, изучены слабо. Данные современных исследований дают основание предполагать, что в их основе могут лежать иммунозависимые механизмы, отчасти напоминающие те, что задействованы при отторжении трансплантатов донорских органов и развитии атеросклеротического поражения сосудов [6, 7]. Результаты ряда оригинальных исследований демонстрируют присутствие в створках эксплантированных ГА-обработанных БП плотных макрофагальных инфильтратов, солокализованных с участками дегенерировавшей биоткани [8, 9]. Показано, что инфильтрирующие БП клетки продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП) [8, 9]. Последние представляют собой цинк-зависимые протеолитические ферменты, катализирующие расщепление фибриллярных белков внеклеточного матрикса (ВМ), таких как коллагены и эластин [10]. Потенциально, депонирование ММП в тканях функционирующих БП может способствовать структурному разрушению протезного ксенобиоматериала и развитию гемодинамически значимой обструкции или регургитации клапана, обусловленных кальцификацией или разрывом створчатого аппарата. Данные *in vivo* экспериментов, свидетельствующие о том, что эластолиз способствует кальцификации биологической ткани [11], подтверждают это предположение. Также высокие уровни ММП-2 и особенно ММП-9 отмечены в тканях ГА-обработанных БП, эксплантированных по причине разрывов створок [9].

Несмотря на потенциально важную роль ММП в развитии структурной дегенерации БП, изучению экспрессии ферментов этой группы в тканях имплантатов было посвящено ограниченное количество исследований [8, 9]. Полный спектр ММП, присутствующих в ксенотканях БП, до сих пор неизвестен. Возможные пути их накопления в протезных створках также плохо изучены. Данные по наличию ММП и их роли в процессах дегенерации эпоксиобработанных БП в доступной литературе отсутствуют. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка экспрессии ММП-1/-2/-9/-12 в ксенотканях эксплантированных по причине дисфункции эпоксиобработанных БП и выявление связанных с ней закономерностей. Выбор ММП перечисленных типов обусловлен тем, что они являются наиболее изученными ферментами рассматриваемого семейства, ответственными за патологическое ремоделирование ВМ створок поражённых нативных клапанов сердца [12].

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили эпоксиобработанные БП (ЗАО "НеоКор", Россия), удалённые из митральной или аортальной позиций у 7 пациентов в ходе операций репротезирования, выполненных в 2019-2020гг. Всего исследовано 19 створок от 7 эксплантированных БП. Среди последних 4 образца были представлены ксеноаортальными БП (модели "КемКор" (n=2) и "ПериКор" (n=2)), 3 — перикардиальными (модели "ЮниЛайн" (n=2) и "ТиАра" (n=1)). Средний возраст пациентов при первичных хирургических вмешательствах составил 57±11 лет. Средний срок функционирования БП — 12±8 лет, за исключением перикардиального БП, иссечённого через 2 дня после имплантации из-за тромбоза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. БП использовали с учётом наличия подписанного добровольного информированного согласия пациентов.

Полученный при реоперациях материал после макроскопического анализа замораживали при температуре -140° С. Для изучения клеточной инфильтрации протезных ксенотканей и экспрессии в них

Таблица 1

Первичные антитела, использованные в исследовании

Антигены использованных антител	Каталожные номера антител	Назначение	Применяемое разведение
CD45	ab10558	Детекция PTPRC/CD45 (пан-лейкоцитарный маркер). Выявление иммунных клеток в БП.	1:3000
CD68	ab227458	Детекция CD68 (макрофагальный маркер). Оценка макрофагальной инфильтрации БП.	1:500
Миелопероксидаза	ab208670	Детекция миелопероксидазы (маркер нейтрофилов). Оценка острого воспалительного ответа на БП.	1:1500
ММП-1	ab52631	Детекция ММП-1/-2/-9/-12. Выявление экспрессии ММП в ксенотканях БП.	1:1000
ММП-2	ab92536		
ММП-9	ab38898		
ММП-12	ab52897		

Сокращения: БП — биопротезы клапанов сердца, ММП — матриксные металлопротеиназы.

ММП, с помощью криотома Microm HM 525 (Thermo Scientific, Германия) были подготовлены серийные срезы толщиной 7±1 мкм, помещённые на предметное стекло по 4-6 штук. При изготовлении срезов от каждого БП использовали центральную часть 2-3 створок от основания до свободного края, а также участки с дегенеративными изменениями. Перед окрашиванием срезы 10 мин фиксировали при комнатной температуре 4% параформальдегидом с последующей трехкратной отмывкой (по 5 мин) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (pH 7,4) на шейкере (Polymax 1040, Heidolph, 25 об./мин). Типирование клеток (маркеры: PTPRC/CD45, CD68 и миелопероксидаза) и выявление ММП-1/-2/-9/-12 производили посредством ручного иммуногистохимического окрашивания, для чего использовали соответствующие первичные антитела (Abcam PLC, Великобритания) (табл. 1). Иммуногистохимическую реакцию выполняли с помощью набора NovoLink Polimer Detection System (RE7150-CE, Leica Microsystems Inc., США) согласно модифицированному протоколу производителя. Сначала осуществляли блокировку эндогенной пероксидазы 4% раствором пероксида водорода (Peroxidase Block) в течение 5 мин. Далее срезы дважды отмывали в ФСБ и блокировали неспецифическое связывание антител 0,4% солевым раствором казеина со вспомогательными реагентами (Protein Block) в течение часа. Первичные антитела разводили согласно протоколу производителя в 1% солевом растворе бычьего сывороточного альбумина, применяемые разведения указаны в таблице 1. Срезы инкубировали с антителами 20 часов в закрытом коробе при +4° С. Далее срезы трижды отмывали в ФСБ и 30 мин инкубировали с противокроличьими антителами (Novolink Polymer). После трехкратной отмывки в ФСБ срезы 2 мин обрабатывали 0,087% раствором диаминобензидина. Затем срезы отмывали бидистиллированной водой и помещали в гематоксилин (из набора) на 10 мин. Далее производили подсинение срезов в проточной воде (5 мин), их обезвоживание в трех сменах 95% этанола (по 5 мин) и просветление в 3 сменах ксилола (по 5 мин), с последующим заключением под покровное стекло (Витрогель, БиоВитрум).

Анализ образцов с иммуногистохимическими окрасками осуществляли с использованием светового микроскопа AxioImager.A1 (Zeiss, Германия), обработку изображений производили с помощью программы AxioVision (Zeiss, Германия).

В качестве контроля использовали интактные эпоксиобработанные ксеноткани: створки аортального клапана свиньи и бычий перикард, приобретённые у ЗАО “НеоКор” (Кемерово, Россия). Также на каждом стекле выделяли по одному срезу с отрицательным контролем первичного и вторичного антител.

Результаты

Макроскопическое описание эксплантированных БП. Включенные в исследование ксеноаортальные БП имели признаки первичной тканевой несостоятельности в виде отрывов створок в области комиссур, перфораций и кальцификации. Причиной репротезирования для данных БП являлась регургитация. Стоит отметить, что кальцификаты были незначительного размера, без формирования стенозирующего эффекта для всех изученных БП. Отмечена фиксация створок паннусом со стороны выводных отделов с некоторым ограничением их подвижности.

Ксеноперикардиальные БП не имели признаков разрывов и перфораций створок, в одном из трёх протезов отмечена незначительная кальцификация. В одном случае причиной реоперации послужил ранний тромбоз БП.

Характеристика клеточной инфильтрации ксенотканей БП. Инфильтрация протезного ксенобиоматериала клетками реципиента выявлена в 17 створках, взятых от 6 эксплантированных БП, функциониро-

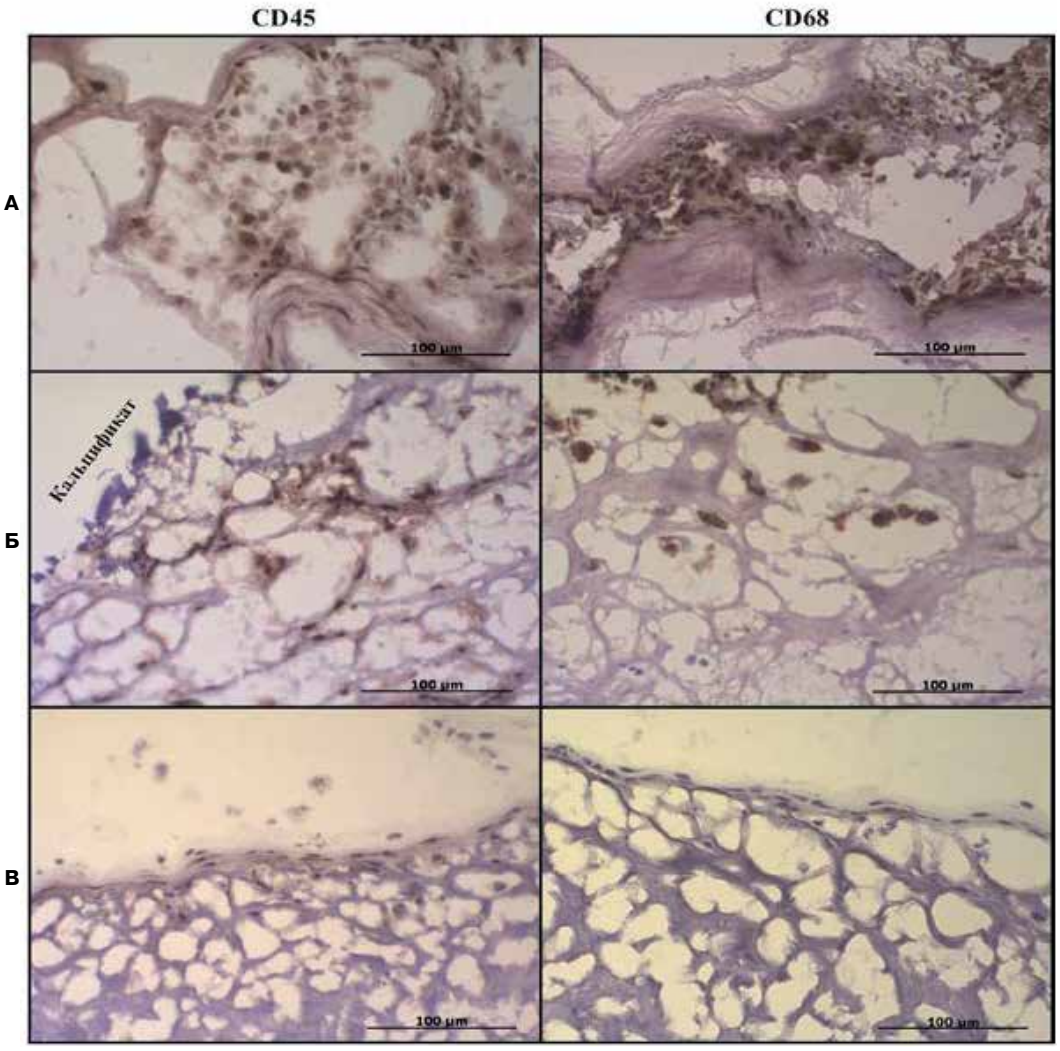


Рис. 1. Результаты имунногистохимического окрашивания образцов на PTPRC/CD45 и CD68. Наиболее плотные клеточные инфильтраты отмечены в разрыхлённых поверхностных слоях ВМ створок ксеноаортальных БП (**А**), тогда как в их толще присутствовали небольшие группы иммунных клеток, располагающиеся вблизи кальцинатов (**Б**). Не выявлено инфильтрации клеток реципиента вглубь ксенотканей перикардиальных БП: клеточные скопления присутствовали лишь на поверхности створок и имели слабое окрашивание на исследуемые маркёры (**В**).

вавших в течение 2,5-25 лет. В изученных образцах отмечены спорадичные клеточные инфильтраты, локализованные преимущественно на поверхности или в разрыхлённых предповерхностных слоях ксеногенного ВМ вблизи основания створок. Бóльшая клеточная инфильтрация отмечена со стороны выводного отдела. В свою очередь, не обнаружено признаков инфильтрации клеток реципиента в двух изученных створках, взятых от перикардиального БП, удалённого из-за тромбоза через 2 дня после имплантации. При этом отмечено присутствие большого числа клеток в составе тромба, сформированного на поверхности створчатого аппарата указанного БП. Агрессивная клеточная инфильтрация, связанная с проникновением клеток вглубь ксенобиоматериала, выявлена только в створках ксеноаортальных БП, при наличии в образцах крупных кальцификатов, перфораций или участков с выраженным разволокнением ВМ, вблизи которых и были сосредоточены значительные скопления клеток.

По результатам иммуногистохимического окрашивания установлено, что большинство инфильтрирующих протезный ксенобиоматериал клеток экспрессируют PTPRC/CD45 и CD68 (рис. 1). В створках БП, функционировавшего в течение 2 дней, данные маркеры не выявлены, однако клетки в тромбе оказались положительны в отношении миелопероксидазы (рис. 2). Клеток, положительно окрашиваемых антителами против миелопероксидазы, в других образцах не выявлено.

Экспрессия ММП в ксенотканях эксплантированных БП. Иммуногистохимическое окрашивание срезов антителами против ММП-1/-2/-9/-12 выявило присутствие исследуемых ферментов во всех створках БП, за исключением образцов, взятых от имплантата, функционировавшего в течение двух дней. Положи-

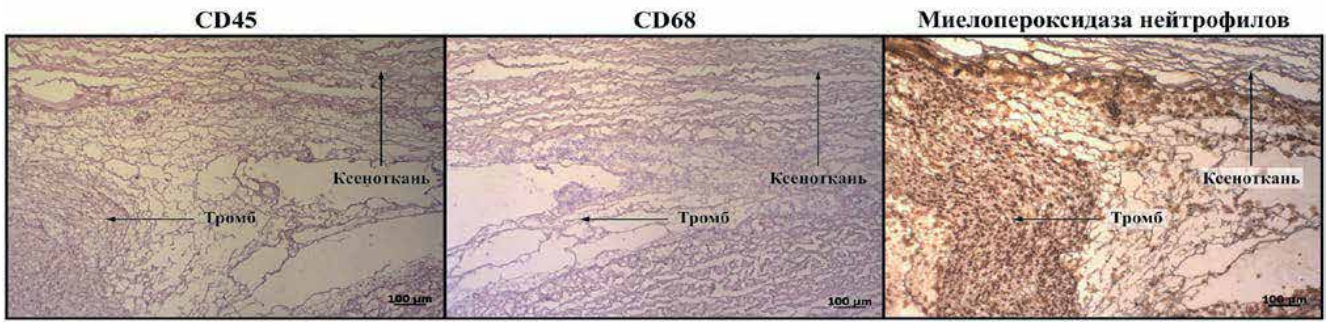


Рис. 2. Имунногистохимическое окрашивание антителами против миелопероксидазы створок БП, удалённого через 2 дня после имплантации, показывает присутствие многочисленных нейтрофилов в составе тромба, образовавшегося на поверхности створок. В то же время клеток положительных на PTPRC/CD45 и CD68 в данных образцах не выявлено.

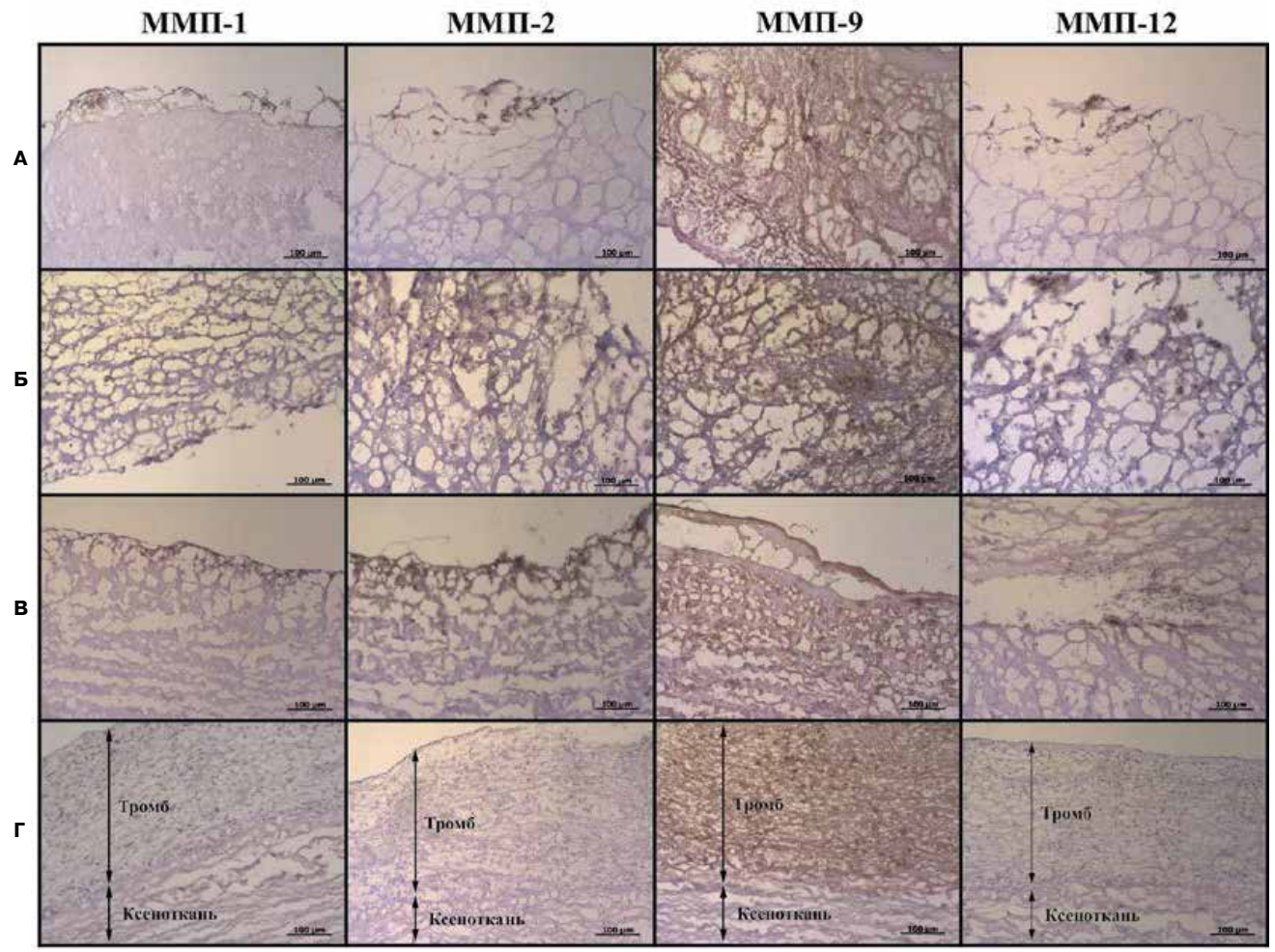


Рис. 3. Результаты имунногистохимического окрашивания образцов на ММП-1/-2/-9/-12. ММП-1/-2/-12 солокализованы с клетками реципиента. Эта закономерность отчётливо видна на примере как слабо, так и сильно инфильтрированных клетками створок ксеноаортальных (**А**) (**Б**) и ксеноперикардиальных (**В**) протезов. В свою очередь, окрашивание на ММП-9 почти не зависит от присутствия клеток в створках (**А**, **Б** и **В**). Это позволяет предположить, что основным источником ММП-9 в функционирующих БП являются не клетки, а плазма крови пациентов. Отсутствие экспрессии всех ММП в ксенотканях протеза, удалённого через 2 дня после имплантации из-за тромбоза (**Г**), но интенсивное окрашивание тромботической массы на его поверхности антителами против ММП-9, подтверждает гипотезу о пропитывании протезных створок этим ферментом.

Сокращение: ММП — матриксные металлопротеиназы.

тельное окрашивание на ММП-1/-2/-12 отмечено исключительно вблизи клеточных инфильтратов, тогда как окраску на ММП-9 наблюдали как в солокализации с клетками, так и в бесклеточном ВМ (рис. 3). Важно отметить, что интенсивность окраски ММП-9 не зависела от наличия клеток реципиента в образцах и оставалась высокой даже при их полном отсутствии. Наиболее интенсивная окраска на

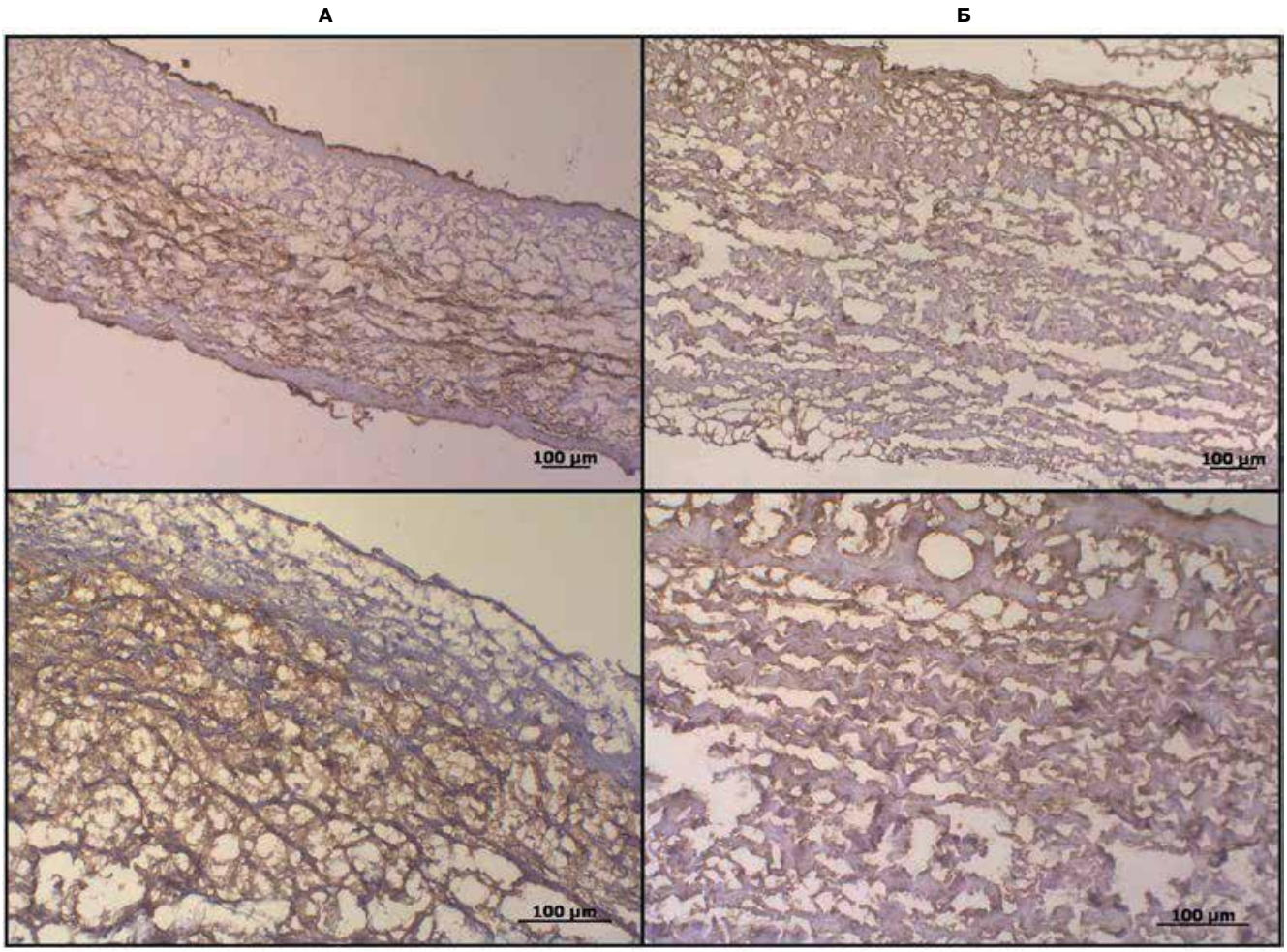


Рис. 4. Интенсивность окраски на ММП-9 связана с плотностью ксенотканей: чем матрикс более плотный и структурированный, тем слабее сигнал фермента. Это заметно при сравнении створок ксеноаортальных (**А**) и ксеноперикардиальных протезов (**Б**), особенно их наиболее интенсивно окрашенных участков (нижний ряд). В створках ксеноаортальных протезов интенсивнее всего на ММП-9 окрашивается самый рыхлый спонгиозный слой.

ММП-9 отмечена для участков с разрыхлёнными тканями, а также для спонгиозного слоя створок ксеноаортальных БП (рис. 4). Створки ксеноаортальных БП окрашивались на ММП-9 интенсивнее таковых ксеноперикардиальных БП. В свою очередь, ксенобиоматериал БП, двое суток функционировавшего в организме пациента, не показал экспрессии изучаемых ферментов, однако образовавшийся на его поверхности тромб демонстрировал положительное окрашивание на ММП-9.

Во всех контролях положительной окраски на PTPRC/CD45, CD68 и миелопероксидазу, а также ММП-1/-2/-9/-12, не выявлено.

Обсуждение

В целом результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными, полученными другими авторами по ГА-обработанным БП [8, 9]. Окрашивание большинства клеток на маркеры PTPRC/CD45 и CD68 свидетельствует о макрофагальной инфильтрации эпоксиобработанных имплантатов и указывает на их хроническое иммунное отторжение [7]. Створки БП, функционировавшего лишь 2 дня, не показали присутствия макрофагов, но содержали на своей поверхности тромботические массы с включёнными в их состав нейтрофилами, что свидетельствует об остром воспалительном ответе, возникающем в первые дни при имплантации любого инородного тела [13]. Опираясь на данные о характере окрашивания образцов антителами против ММП можно сделать вывод, что главным источником ММП-1/-2/-12 являются макрофаги, тогда как ММП-9 в основном диффундирует из плазмы крови. Важно отметить, что тенденция, связанная с накоплением ММП-9 из плазмы, для ксенотканей БП выявлена впервые. Различия в интенсивности окраски на ММП-9 могут свидетельствовать о том, что для створок ксеноаортальных БП характерна более выраженная диффузия этого фермента по сравнению со створками ксеноперикардиальных БП. По-види-

мому, такая закономерность обусловлена более рыхлой структурой ВМ фиксированных створок аортального клапана свиньи, сформированной в результате потери гликозаминогликанов, которые не стабилизируются ГА и диэпоксидными соединениями [14]. В свою очередь, бычий перикард сохраняет плотную структуру и после обработки консервантами, что, вероятно, препятствует диффузии в его толщу веществ из окружающих жидкостей. Примечательно, что ГА-обработанные ксеноперикардиальные БП чаще требуют замены из-за связанного с кальцификацией стеноза, тогда как ксеноаортальные более склонны к разрывам створок [15]. В настоящем исследовании для эпоксиобработанных ксеноаортальных БП также были отмечены разрывы и перфорации створок, чего не наблюдали у ксеноперикардиальных. Отчасти данная тенденция может быть объяснена более интенсивным накоплением протеолитических ферментов из плазмы крови тканями последних с последующим расщеплением коллагеновых волокон ВМ. Однако учитывая тот факт, что стабилизация ксеноматериала, используемого при производстве БП, подразумевает устойчивость к протеолизу, данная гипотеза требует экспериментального подтверждения.

Ограничения исследования. Использованные в исследовании ксеноаортальные и ксеноперикардиальные БП не сопоставимы по срокам функционирования и причинам дисфункций. Первые функционировали 15±6,5 лет, вторые — 4±2 лет. Таким образом, более агрессивная клеточная инфильтрация и более выраженное окрашивание против ММП-9 створок ксеноаортальных БП по сравнению с таковыми ксеноперикардиальных может являться следствием не структурных различий их ВМ, а более сильного износа тканей, обусловленного большей продолжительностью периода функционирования. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования на сопоставимых выборках.

Заключение

В ксеногенных тканях эпоксиобработанных БП формируются спорадичные макрофагальные инфильтраты, являющиеся источниками матрикс-деградирующих ферментов, в частности, ММП-1/-2/-9/-12. При этом экспрессия ММП разных типов носит дифференциальный характер: ММП-1/-2/-12 локализуются исключительно вблизи скоплений клеток, тогда как высокие уровни ММП-9 могут быть детектированы даже в отсутствие клеточной инфильтрации. Это наблюдение даёт основание предполагать, что ММП-9 диффундирует в ксенобиоматериал из плазмы крови пациентов. Депонирование ММП в ксенотканях БП потенциально способно ускорять разрушение фибриллярных белков ВМ, способствуя кальцификации и/или перфорированию створок, что в конечном итоге ведёт к дисфункции клапанов.

Отношения и деятельность. Исследование проведено в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 “Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов”.

Литература/References

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur. Heart J. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;63(22):2438-88. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.537.
3. Bax JJ, Delgado V. Bioprosthetic heart valves, thrombosis, anticoagulation, and imaging surveillance. JACC Cardiovasc. Interv. 2017;10(4):388-90. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.017.
4. Kudryavtseva YuA. Bioprosthetic heart valves. From idea to clinical use. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;4:6-16. (In Russ.) Кудрявцева Ю.А. Биологические протезы клапана сердца. От идеи до клинического применения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:6-16. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-6-16.
5. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2017;38(45):3382-90. doi:10.1093/eurheartj/ehx303.
6. Cote N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. Curr. Opin. Cardiol. 2017;32(2):123-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000372.
7. Manji RA, Ekser B, Menkis AH, et al. Bioprosthetic heart valves of the future. Xenotransplantation. 2014;21(1):1-10. doi:10.1111/xen.12080.
8. Shetty R, Pibarot P, Audet A, et al. Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. Eur. J. Clin. Invest. 2009;39(6):471-80. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
9. Simionescu A, Simionescu DT, Deac RF. Matrix metalloproteinases in the pathology of natural and bioprosthetic cardiac valves. Cardiovasc. Pathol. 1996;5(6):323-32. doi:10.1016/s1054-8807(96)00043-9.
10. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2017;147:1-73. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
11. Bailey M, Xiao H, Ogle M, et al. Aluminum chloride pretreatment of elastin inhibits elastolysis by matrix metalloproteinases and leads to inhibition of elastin-oriented calcification. Am. J. Pathol. 2001;159(6):1981-6. doi:10.1016/S0002-9440(10)63048-9.
12. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Ovcharenko EA, et al. Development of calcific aortic valve disease: do we know enough for new clinical trials? J. Mol. Cell. Cardiol. 2019;132:189-209. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.05.016.
13. Mariani E, Lisignoli G, Borzi RM, et al. Biomaterials: foreign bodies or tuners for the immune response? Int. J. Mol. Sci. 2019;20(3):pii:E636. doi:10.3390/ijms20030636.
14. Rezvova MA, Kudryavceva YuA. Modern approaches to protein chemical modification in biological tissue, consequences and application. Bioorganicheskaia khimiia. 2017;44(1):1-16. (In Russ.) Резвова М.А., Кудрявцева Ю.А. Современные подходы к химической модификации белков в биологических тканях, последствия и применение. Биоорганическая химия. 2017;44(1):1-16. doi:10.7868/S0132342318010025.
15. Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. Nat. Rev. Cardiol. 2016;13(6):360-7. doi:10.1038/nrcardio.2016.43.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Результаты исследования ассоциативной связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3 типа — 1171 5A/6A (rs35068180) и дилатационной кардиомиопатии

Никулина С. Ю.[1], Кузнецова О. О.[1,2], Чернова А. А.[1], Максимов В. Н.[3]

Цель. Изучить ассоциативные связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 (*MMP-3*) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) ишемического генеза, а также идиопатической кардиомиопатии (ИКМП) неясной этиологии.

Материал и методы. Обследовали больных с ДКМП и ИКМП в количестве 221 человек, средний возраст — 55,3±9,7 лет. Группа больных с ДКМП ишемического генеза в количестве 111 человек, из которых 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст обследуемых с ДКМП — 51,73±9,74 лет, мужская подгруппа — 51,00±8,96 лет, женская подгруппа — 57,75±3,71 лет. В исследование была введена группа пациентов с ИКМП — 110 человек. Мужчин было 100 человек (91,5%), женщин — 10 пациенток (8,5%). Средний возраст обследованных с ИКМП — 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Контрольная группа обследуемых (121 человек) представлена здоровыми людьми без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов — 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также коронарография. При подозрении на миокардит — магнитно-резонансная томография сердца. Всем пациентам проводилось исследование ПЦР для определения полиморфизма 11715A/6A гена *MMP-3*.

Результаты. У больных с кардиомиопатией (КМП) в общей группе, независимо от этиологии заболевания, верифицированы статистически значимые различия по сравнению с группой контроля. Аллель 6A (65,8% vs 59,3%, p=0,044) и генотип 6A/6A (42,1% vs 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Кроме того, несмотря на различные этиологические факторы, участие в патогенезе этих КМП белка ММР-3, вероятно, имеет общую направленность.

Заключение. В группе КМП без учета этиологических факторов развития заболевания доказано преобладание аллеля А гена *MMP-3*. В связи с уменьшением активности транскрипционного процесса при гомозиготности по аллелю 6A снижается и уровень стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1 типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетический полиморфизм, матриксная металлопротеиназа-3.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; [2]ФГБУ ФЦ ССХ Минздрава России, Красноярск; [3]ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Кузнецова О. О.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-2247-4242, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lsachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа 3 типа, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 10.06.2020
Рецензия получена 10.08.2020
Принята к публикации 17.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Чернова А. А., Максимов В. Н. Результаты исследования ассоциативной связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3 типа — 11715A/6A (rs35068180) и дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3960. doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

Relationship of matrix metalloproteinase-3 -1171 5A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy

Nikulina S. Yu.[1], Kuznetsova O. O.[1,2], Chernova A. A.[1], Maksimov V. N.[3]

Aim. To study the relationship of matrix metalloproteinase-3 (*MMP3*) genetic polymorphism and dilated ischemic cardiomyopathy (DCM), as well as idiopathic cardiomyopathy (ICM) of unknown etiology.

Material and methods. A total of 221 patients with DCM and ICM were examined (mean age, 55,30±9,69 years). The group of ischemic DCM consisted of 111 people (99 men (89,2%) and 12 women (10,8%)). The mean age of DCM subjects was 51,73±9,74 years (male subgroup, 51,00±8,96 years; female subgroup, 57,75±3,71 years). The ICM group consisted of 110 people (100 men (91,5%) and 10 women (8.5%)). The mean age of ICM subjects was 58,68±8.38 years (male subgroup, 58,29±8..,6 years; female subgroup, 62,90±6,29 years). The control group of subjects (n=121) consisted of healthy people without cardiovascular diseases (mean age, 53,6±4,8 years). All patients of the experimental group underwent routine diagnostic tests, as well as coronary angiography. In case of suspected myocarditis, cardiac magnetic resonance imaging was performed. All patients underwent polymerase chain reaction to determine the *MMP3*-11715A/6A polymorphism (rs35068180).

Results. In patients with cardiomyopathy, regardless of the disease origin, significant differences were verified in comparison with the control group. Allele 6A (65,8% vs 59,3%, p=0,044) and genotype 6A/6A (42,1% vs 32,6%, p=0,099) were found significantly more frequently in patients with cardiomyopathy than in the control group. In addition, despite various etiological factors, the pathogenetic involvement of MMP3 is likely to have a general direction.

Conclusion. In all patients with cardiomyopathy, the prevalence of *MMP3* gene A allele was shown. Due to decrease in the transcription activity in homozygous 6A

allele, the stromelysin level in arterial walls also decreases. This promotes the activation of procollagenase-1, the deposition of extracellular matrix and cardiac remodeling.

Key words: dilated cardiomyopathy, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase-3.

[1]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [2]Federal center for cardiovascular surgery of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; [3]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Relationships and Activities: none.

Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Kuznetsova O.O.* ORCID: 0000-0003-2247-4242, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: lsachenko102@inbox.ru

Received: 10.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 17.08.2020

For citation: Nikulina S.Yu., Kuznetsova O.O., Chernova A.A., Maksimov V.N. Relationship of matrix metalloproteinase-3 -11715A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3960. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

В XXI веке достигнут значительный прогресс в понимании этиологии и патогенетических механизмов развития кардиомиопатий (КМП) [1]. Развитие и внедрение новых технологий в научные исследования и практику позволили уточнить и значительно расширить эту группу заболеваний [2]. Частота встречаемости дилатационной КМП (ДКМП) в разных популяциях различна. Литературные источники последних лет указывают на частоту верификации ДКМП — от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [3]. Однако спектр этиологических факторов и, соответственно, патогенез развития заболевания по-прежнему уточняются. В настоящее время доказано, что ДКМП является фенотипом, обусловленным целым рядом мутаций в различных генах и комплексах (“ансамблях”) генов [4]. В представленном исследовании речь пойдет о гене матриксной металлопротеиназы 3 типа (*MMP-3*). Полиморфизм 5A/6A гена идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции [5]. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* играет важную роль в регулировании уровня ММП-3. Доказано, что ММП-3 играет большую роль в естественных процессах ремоделирования тканей и патологических процессах [6]. Матриксные металлопротеиназы экспрессируются в миокарде [7] и принимают участие в деградации внеклеточного матрикса сердца, являются определяющим фактором ремоделирования миокарда [8, 9]. В частности, в основе механизма регуляции тканевого ремоделирования ММП-3 лежит активация проколлагеназы 1 [10].

В ряде исследований показано, что разрушение внеклеточного матрикса проколлагеназами в определенной степени предопределяет развитие целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [11-13], таких как острый коронарный сидром [14, 15], атеросклероз и рестеноз [16].

Цель данного исследования: изучить ассоциативные связи полиморфизма гена *MMP-3* и ДКМП ишемического генеза, а также идиопатической кардиомиопатии (ИКМП) неясной этиологии.

Материал и методы

В исследование включили больных с ДКМП и ИКМП в количестве 221 человек, средний возраст которых составил 55,30±9,69 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 77 лет. Из общей когорты больных с ДКМП и ИКМП выделена группа пациентов с ДКМП ишемического генеза (1 группа) в количестве 111 человек, мужская подгруппа — 99 человек (89,2%) и женская подгруппа — 12 человек (10,8%). Средний возраст обследуемых с ДКМП определен как 51,73±9,74 лет, у мужчин 51,00±8,96 лет, у женщин 57,75±3,71 лет. Медиана возраста у больных ДКМП составила 53,00 [48,00; 58,00], у мужчин 53,00 [46,00; 57,00], у женщин 59,50 [49,00; 68,75]. В исследование была введена группа пациентов с ИКМП (2 группа) — 110 человек. Мужчин в этой группе было 100 человек (91,5%), женщин — 10 пациенток (8,5%). Средний возраст больных с ИКМП составил 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Медиана возраста у больных ИКМП составила 58,00 [53,50; 63,50], у мужчин 58,00 [52,00; 63,00], у женщин 61,50[59,25; 66,00]. Контрольная группа обследуемых (121 человек) была представлена относительно здоровыми людьми, у которых были исключены заболевания сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов этой группы — 53,6±4,8 года.

Для выделения вышеуказанных групп всем обследуемым проводился стандартный набор рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования, в т.ч. коронарография, для выяснения этиологического фактора дилатации сердца. При подозрении на миокардит, наряду с характерными лабораторными и инструментальными исследованиями, проводилась магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием. Пациенты с характерными изменениями для ишемической болезни сердца на коронарографии были отнесены в 1 группу обследуемых. 2 группа обследуемых, пациенты с ИКМП, была сформирована при исключении возможных этиологических факторов развития дилатации сердца.

Таблица 1

Соотношение частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных с ДКМП и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, n=111			Контроль, n=221			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	46	41,45	4,7	72	32,6	3,5	0,112
5A/6A	54	48,65	4,7	118	53,4	5,0	0,414
5A/5A	11	9,9	2,8	31	14,0	2,3	0,289
Итого	111	100,0		221	100,0		
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,105
Аллель 6A	146	65,8	3,2	262	59,3	2,3	
Аллель 5A	76	34,2	3,2	180	40,7	2,3	
Итого	222	100,0		442	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,320 [0,943-1,847]						
6A/6A	46	41,4	4,7	72	32,6	3,2	0,112
5A/6A +5A/5A	65	58,6	4,7	149	67,4	3,2	
Итого	111	100,0		221	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,465 [0,915-2,345]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для получения ДНК применяли методику фенолхлороформной экстракции. Идентификация полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* осуществлялась с помощью метода полимеразной цепной реакции с ПДРФ-анализом [17].

Пакет статистических программ Statistica v. 7.0. был использован для обработки полученного материала. Различия в группах и соотношение частот генотипов в исследуемой выборке согласно закону Харди-Вайнберга оценивали при помощи критерия χ^2. Маркеры гена *MMP-3* с риском развития КМП верифицировали по отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительному интервалу (ДИ). Заключение об отсутствии ассоциативной связи прописывалось при ОШ =1, ОШ >1 указывало на положительную ассоциациативную связь аллеля или генотипа с КМП, при ОШ <1, т.е. при отрицательной ассоциативной связи аллеля или генотипа с КМП верифицировали “протективный фактор” заболевания.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

При проведении статистического исследования полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе пациентов, страдающих ДКМП, и у пациентов контрольной группы получены следующие данные, которые указаны в таблице 1.

Гетерозиготный генотип 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у больных с ДКМП был выявлен у 48,6%, у 41,4% — гомозиготный генотип 6A/6A, у 9,9% пациентов — редкий гомозиготный генотип. Таким образом, максимальное количество больных с ДКМП имело гетерозиготный генотип 5A/6A гена *MMP-3* -1171. При оценке распространенности полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди лиц контрольной группы также было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа 5A/6A — 53,4%, гомозиготный генотип по распространенному аллелю 6A/6A был верифицирован у 32,6% условно здоровых пациентов, гомозиготный генотип 5A/5A по редкому аллелю — у 14,0% (табл. 1). Таким образом, не подтверждены статистически значимые различия по процентным соотношениям генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* у больных с ДКМП и группой здоровых лиц.

Завершающий анализ полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ДКМП и условно здоровых мужчин указан в таблице 2.

Наиболее распространенным в группе мужчин, как и в общей основной группе исследуемых, является гетерозиготный генотип 5A/6A — 46,5%. Гомозиготный генотип 6A/6A в группе мужчин с ДКМП — 43,4%, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — 10,1%. В группе условно здоровых мужчин наблюдалось аналогичное соотношение. Наибольший процент больных мужчин ДКМП по гетерозиготному генотипу 5A/6A — 53,3%. Мужчины с гомозиготным генотипом 6A/6A определились в 32,7% случаев, а с гомозиготным генотипом 5A/5A по редкому аллелю —

Таблица 2

Анализ пропорциональности вариантов генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужского пола с ДКМП и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, муж., n=99			Контроль, муж., n=199			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	43	43,4	5,0	65	32,6	3,3	0,069
5A/6A	46	46,5	5,0	106	53,3	3,5	0,269
5A/5A	10	10,1	3,0	28	14,1	2,5	
Итого	99	100,0		199	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,335
Аллель 6A	132	66,7	3,4	236	59,3	2,5	
Аллель 5A	66	33,3	3,4	162	40,7	2,5	
Итого	198	100,0		398	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,686 [0,319-1,476]						
6A/6A	43	43,4	5,0	65	32,7	3,3	0,069
5A/6A +5A/5A	56	56,6	5,0	134	67,3	3,3	
Итого	99	100,0		199	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,583 [0,964-2,598]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

Итоговый результат частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ДКМП и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, жен., n=12			Контроль, жен., n=22			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	3	25,0	12,5	7	31,82	9,9	0,677
5A/6A	8	66,7	13,6	12	54,54	10,6	0,494
5A/5A	1	8,3	8,0	3	13,64	7,3	0,649
Итого	12	100,0		22	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,951
Аллель 6A	14	58,3	10,1	26	59,1	7,4	
Аллель 5A	10	41,7	10,1	18	40,9	7,4	
Итого	24	100,0		44	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969 [0,353-2,660]						
6A/6A	3	25,0	12,5	7	31,8	9,9	0,677
5A/6A +5A/5A	9	75,0	12,5	15	68,2	9,9	
Итого	12	100,0		22	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,714 [0,146-3,485]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

в 14,1% случаев (табл. 2). Результаты не достоверны. Таким образом, не выявлено ассоциативной связи полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у мужчин с ДКМП.

Анализируя итоги молекулярно-генетического исследования 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе женщин с ДКМП и условно здоровых женщин, мы получили результаты, подобные в общей основной группе обследуемых (табл. 3).

При оценке распространенности аллелей и генотипов 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе женщин, страдающих ДКМП, и здоровых лиц женского пола, верифицированы следующие результаты: гетерозиготный генотип 5A/6A — 66,7%, % гомозиготного генотипа 6A/6A — 25,0%, редкого гомозиготного генотипа 5A/5A — 8,3%. В контрольной группе было отмечено максимальное количество лиц женского пола, носителей гетерозиготного генотипа 5A/6A — 54,5%. Частота гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6A/6A составила 31,8%, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 13,6% (табл. 3). Значимых различий изученного полиморфизма этого гена при сравнении женщин с ДКМП и женщин группы контроля не было установлено.

Итоговые значения поиска ассоциаций полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных

Таблица 4

Структура распределения генотипов и маркерных аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у больных с ИКМП и контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, n=110			Контроль, n=221			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	47	42,7	4,7	72	32,6	3,5	0,070
5A/6A	51	46,4	4,8	118	53,4	5,0	0,228
5A/5A	12	10,9	3,0	31	14,0	2,3	0,427
Итого	110	100,0		221	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,099
Аллель 6A	145	65,9	3,2	262	59,3	2,3	
Аллель 5A	75	34,1	3,2	180	40,7	2,3	
Итого	220	100,0		442	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,328 [0,948-1,861]						
6A/6A	47	42,7	4,7	72	32,6	3,2	0,070
5A/6A +5A/5A	63	57,3	4,7	149	67,4	3,2	
Итого	110	100,0		221	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,544 [0,964-2,473]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Полиморфные варианты частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ИКМП и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, муж., n=100			Контроль, муж., n=199			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	40	40,0	4,9	65	32,6	3,3	0,210
5A/6A	49	49,0	5,0	106	53,4	3,5	0,486
5A/5A	11	11,0	3,1	28	14,0	2,5	0,458
Итого	100	100,0		199	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,218
Аллель 6A	129	64,5	3,4	236	59,3	2,5	
Аллель 5A	71	35,5	3,4	162	40,7	2,5	
Итого	200	100,0		398	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,247 [0,877-1,773]						
6A/6A	40	40,0	4,9	65	32,7	3,3	0,210
5A/6A +5A/5A	60	60,0	4,9	134	67,3	3,3	
Итого	100	100,0		199	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,374 [0,835-2,261]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

с ИКМП и группы контроля представлены в таблице 4.

При проведении анализа ассоциаций генотипов и маркерных аллелей 5A/6A гена *MMP-3* -1171 с больными ИКМП и сравнении их с группой контроля, были получены следующие результаты: гетерозиготный генотип 5A/6A зафиксирован в 46,7% случаев у больных с ИКМП, гомозиготный генотип 6A/6A у больных с ИКМП — 42,7%, а частота редкого гомозиготного генотипа 5A/5A была минимальна — 10,9%. В группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний наибольшее количество человек было зарегистрировано с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 53,4%. Носительство гомозиготного генотипа 6A/6A в контрольной группе исследуемых определено как 32,6%, а частотная характеристика гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 14,0% (табл. 4). Во второй группе обследуемых у пациентов с ИКМП не выявлено ассоциации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимых различий.

Данные о роли полиморфных вариантов 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ИКМП и мужчин группы контроля представлены в таблице 5.

При оценке значимости выбранных для исследования частот генотипов и аллелей гена *MMP-3* -1171 в группе мужчин с ИКМП и мужчин контрольной

Таблица 6

Верификация частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ИКМП и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, жен., n=10			Контроль, жен., n=22			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	7	70,0	14,5	7	31,82	9,9	0,052
5A/6A	2	20,0	12,6	12	54,54	10,6	0,081
5A/5A	1	10,0	9,5	3	13,64	7,3	0,774
Итого	10	100,0		22	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,110
Аллель 6A	16	64,5	3,4	26	59,1	7,4	
Аллель 5A	4	35,5	3,4	18	40,9	7,4	
Итого	20	100,0		44	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,769 [0,794-9,662]						
6A/6A	7	70,0	14,5	7	31,8	9,9	0,052
5A/6A +5A/5A	3	30,0	14,5	15	68,2	9,9	
Итого	10	100,0		22	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	5,000 [0,987-25,342]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

группы, соотношение полученных показателей выглядит следующим образом: гомозиготный генотип 6A/6A в группе больных мужчин с ИКМП — 40,0%, гетерозиготный генотип 5A/6A определен у 49,0% пациентов, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — в 11,0% случаев. Среди мужчин контрольной группы преобладающий процент был за мужчинами с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 53,3%. Пациенты мужского пола, носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6A/6A, верифицированы в количестве 32,7%, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 14,1% (табл. 5). У пациентов с ИКМП мужского пола не выявлено ас-социации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимого преобладания ни в одной из исследуемых групп.

Итоговые сравнения распространенности генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ИКМП и женщин группы контроля представлены в таблице 6.

При сравнении результатов распространения исследуемых генов и аллелей в группе женщин, страдающих ИКМП, с группой здоровых женщин, получены следующие показатели: гомозиготный генотип 6A/6A у пациенток с ИКМП — 70,0%, гетерозиготный генотип 5A/6A — 20,0%, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — 10,0%. В контрольной группе обследуемых женщин значимо больше было количество лиц женского пола с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 54,5%. Пациентки с гомозиготным генотипом по распространенному аллелю 6A/6A верифицированы в 31,8% случаев, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — в 13,6% (табл. 6). У пациенток с ИКМП женского пола не выявлено ассоциации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимых результатов.

Однако если оценить общую суммарную выборку пациентов с ДКМП ишемического генеза и ИКМП неясной этиологии, т.е. взять всю группу пациентов с КМП в количестве 221 пациента и сравнить частоту полученных генотипов и аллелей полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* с выявленными частотами у лиц контрольной группы, то следует отметить, что в общей группе пациентов с ДКМП и ИКМП выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых. Согласно полученным нами данным, аллель 6A (65,8% в группе больных с КМП vs 59,3% в группе здоровых лиц, p=0,044) и генотип 6A/6A (42,1% у пациентов с КМП по сравнению с 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Таким образом, участие в развитии КМП полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* просматривается, но не столь значительное, и для его обнаружения требуются значительно более многочисленные группы пациентов и контроля.

Полученные нами статистические данные распространенности частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* у обследуемых с ДКМП ишемического генеза и ИКМП неясной этиологии не подтвердили различия по сравнению с контрольной группой в популяции г. Красноярска.

Важным является тот факт, что у больных с КМП в общей группе, независимо от этиологии, верифицированы статистически значимые различия по срав-

нению с группой контроля. Установлено, что аллель 6А (65,8% vs 59,3%, p=0,044) и генотип 6А/6А (42,1% vs 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Кроме того, несмотря на различные этиологические факторы, участие в патогенезе этих КМП белка *MMP-3*, вероятно, имеет общую направленность. Можно предположить, что из-за уменьшения активности транскрипционного процесса при гомозиготности по аллелю 6А снижается и уровень стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1 типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Кроме того, следует отметить, что каждая популяция имеет свои генетические особенности и поэтому исследования в данном направлении важны в различных популяциях. Tang LJ, et al. [18] в китайской популяции доказали преобладание аллеля А гена *MMP-3* у пациентов с ДКМП и ИКМП.

Заключение

В заключение также следует отметить, что исследование молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к развитию КМП является актуальным и перспективным и, несомненно, будет способствовать разработке методов прогноза заболевания, а также оптимальных подходов к лечению и профилактике.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
2. Bart BY, Benevskaya VF. Dilated cardiomyopathy in therapeutic and cardiological practice (lecture). Therapeutic Archive. 2004;79(1):12-17. (In Russ.) Барт Б. Я., Беневская В. Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция). Терапевтический архив. 2004;79(1):12-17.
3. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: A population-based study. Ann Intern Med. 1992;117(2):117-23. doi:10.7326/0003-4819-117-2-117.
4. Startari U, Taylor MR, Sinagra G, et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. Ital Heart J Suppl. 2002;3(4):378-85.
5. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. Circ Res. 2003;92(11):1254-61. doi:10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA.
6. Kapelko VI. Myocardial Remodeling: The Role of Matrix Metalloproteinases. Kardiologiia 41(6):49-55. (In Russ.) Капелько В. И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. Кардиология. 2001;41(6):49-55.
7. Li J, Schwimmbeck PL, Tschope C, et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. Cardiovasc Res. 2002;56(2):235-47. doi:10.1016/s0008-6363(02)00546-1.
8. Benjamin IJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. J Investig Med. 2001;49(5):381-97. doi:10.2310/6650.2001.33783.
9. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? Circ Res. 2001;89(3):201-10. doi:10.1161/hh1501.094396.
10. Hunt MJ, Aru GM, Hayden MR, et al. Induction of oxidative stress and disintegrin metalloproteinase in human heart end-stage failure. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;283(2):L239. doi:10.1152/ajplung.00001.2002.
11. Hojo Y, Ikeda U, Ueno S, et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 2001;65(2):71-5. doi:10.1253/jcj.65.71.
12. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. Adv Clin Chem. 2014;64:1-72. doi:10.1016/b978-0-12-800263-6.00001-x.
13. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. Cardiovasc Res. 2006;69(3):636-45. doi:10.1016/j.cardiores.2005.07.015.
14. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, et al. Modern laboratory markers in determining the prognosis for acute coronary syndrome and monitoring therapy. Journal of arrhythmology. 2009;58:52-9. (In Russ.) Гайковая Л. Б., Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н. и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. Вестник аритмологии. 2009;58:52-9.
15. Humphries SE, Martin S, Cooper J, et al. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. Ann Hum Genet. 2002;66(5-6):343-52.
16. Xu X, Wang L, Xu C, et al. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population. Coron Artery Dis. 2013;24(4):259-65. doi:10.1097/MCA.0b013e32835ea3af.
17. Dunleavey L, Beyzade S, Ye S. Rapid genotype analysis of the stromelysin gene 5A/6A polymorphism. Atherosclerosis. 2000;151(2):587-89. doi:10.1016/S0021-9150(00)00443-3.
18. Tang LJ, Chen XF, Zhu M, et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. Clinical Biochemistry. 2007;40(18):1427-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4027

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене тайтина (*TTN*)

Вахрушев Ю. А., Вершинина Т. Л., Федотов П. А., Козырева А. А., Киселев А. М., Фомичева Ю. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А.

Цель. Проанализировать возможную ассоциацию генетических вариантов в гене тайтина (*TTN*) с развитием и клиническим течением некомпактного миокарда в различных возрастных группах.

Материал и методы. В статье рассмотрены три клинических случая пациентов с диагнозом некомпактного миокарда, проходивших лечение в НМИЦ им. В. А. Алмазова. Для проведения генетического обследования было использовано секвенирование нового поколения с использованием кардиопанели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий, а также полноэкзомное секвенирование и секвенирование по Сэнгеру для подтверждения выявленных генетических вариантов.

Результаты. При проведении генетического обследования были выявлены генетические варианты в гене *TTN*, приводившие к синтезу укороченных форм белка: в первых двух случаях причиной некомпактного миокарда была делеция размером в тринадцать нуклеотидов со сдвигом рамки считывания, во втором — нонсенс-мутация. Приведен алгоритм оценки патогенности выявленных вариантов и схема диагностического генетического поиска, позволившая установить их причинную роль в отношении развития заболевания.

Заключение. Определение причинной роли укорачивающих форм гена *TTN* в отношении развития кардиомиопатий и, в частности, некомпактного миокарда левого желудочка, требует проведения комплексного клинического, сегрегационного и биоинформатического анализа с использованием международных баз данных и применением биоинформатических программных ресурсов.

Ключевые слова: некомпактный миокард, тайтин, кардиомиопатия.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-00006).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вахрушев Ю. А.* — ассистент кафедры лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8911-1927, Вершинина Т. Л. — зав. отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1311-2020, Федотов П. А. — к.м.н., зав. научно-исследовательской лаборатории высокотехнологичных методов лечения хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Киселев А. М. — к.б.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0002-5524-6900, Фомичева Ю. В. — врач-генетик Центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8950-8617, Васичкина Е. С. — д.м.н., профессор, г.н.с. научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-9948-7303, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ACMG — Американский колледж медицинской генетики.

Рукопись получена 20.07.2020
Рецензия получена 25.08.2020
Принята к публикации 01.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Вахрушев Ю. А., Вершинина Т. Л., Федотов П. А., Козырева А. А., Киселев А. М., Фомичева Ю. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А. Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене тайтина (*TTN*). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4027. doi:10.15829/1560-4071-2020-4027

Left ventricular noncompaction associated with titin-truncating variants in the *TTN* gene

Vakhrushev Yu. A., Vershinina T. L., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Kiselev A. M., Fomicheva Yu. V., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A.

Aim. To study the association of genetic variants in the titin gene (*TTN*) with the development and clinical course of left ventricular noncompaction in different age groups.

Material and methods. The article discusses three clinical cases of patients with left ventricular noncompaction who were treated at the Almazov National Medical Research Center. We performed a new-generation sequencing of 108 genes associated with cardiomyopathies, as well as whole exome sequencing and Sanger sequencing.

Results. We identified genetic variants in the *TTN* gene leading to the synthesis of truncated protein: in the first two cases, the cause of noncompaction was a thirteen nucleotide deletion with a reading frame shift, in the second, a nonsense mutation. An algorithm for assessing the pathogenicity of the identified variants and a scheme of diagnostic genetic search are presented.

Conclusion. Causal role of *TTN*-truncating variants in development of cardiomyopathies and, in particular, left ventricular noncompaction, requires a comprehensive clinical, segregation and bioinformatic analysis using international databases and the use of bioinformatics software.

Key words: left ventricular noncompaction, titin, cardiomyopathy.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 18-75-00006).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Vakhrushev Yu. A.* ORCID: 0000-0001-8911-1927, Vershinina T. L. ORCID: 0000-0003-1311-2020, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Kozyreva A. A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Kiselev A. M. ORCID: 0000-0002-5524-6900,

Fomicheva Yu. V. ORCID: 0000-0001-8950-8617, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author: thevakhr@gmail.com

Received: 20.07.2020 **Revision Received:** 25.08.2020 **Accepted:** 01.09.2020

For citation: Vakhrushev Yu. A., Vershinina T. L., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Kiselev A. M., Fomicheva Yu. V., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A. Left ventricular noncompaction associated with titin-truncating variants in the *TTN* gene. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4027. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4027

Некомпактный миокард (НМ) — редкая форма кардиомиопатии (КМП), характеризующаяся гипертрабекулярностью миокарда и глубокими межтрабекулярными полостями, сообщающимися с полостью желудочка [1]. В подавляющем большинстве случаев в патологический процесс вовлекается миокард левого желудочка (ЛЖ), однако известны случаи как изолированных правожелудочковых форм, так и бивентрикулярных. Клинически данная патология характеризуется классической "триадой" признаков, включающей в себя сердечную недостаточность (СН), желудочковые нарушения ритма и тромбоэмболический синдром. Признаки НМ часто определяются и при других вариантах КМП, наиболее часто при гипертрофической (ГКМП) и дилатационной (ДКМП) [2]. В то же время у значительной части пациентов заболевание протекает асимптоматично и может являться случайной находкой при проведении эхокардиографического (ЭхоКГ) скрининга. Показано, что в общей популяции ЭхоКГ-признаки НМ определяются у 0,014% населения, что позволяет некоторым авторам оспаривать существование НМ как отдельной изолированной формы КМП [3]. Считается, что в основе патогенеза НМ лежит нарушение эмбрионального развития сердца, при котором не происходит эффективно процесс компактизации миокарда, распространяющийся от основания к верхушке. Гипотеза о нарушении процессов эмбриогенеза подтверждается частым сочетанием НМ с врожденными пороками сердца [4].

Диагноз НМ ставится на основе клинических данных, ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако при некоторых заболеваниях, таких как синдромы Андерсона-Фабри и синдром Данон, использование данных индексов становится неинформативным из-за комплексных морфологических изменений в миокарде. Поэтому генетическое обследование может рекомендоваться большинству пациентов с признаками НМ и других КМП, а также наследственных синдромов, таких как синдром Бругада, синдром Барта, синдром Коффи-Лоури, при которых НМ может быть одним из симптомов [5]. Желательно также проведение каскадного скрининга родственников пациента для достоверной интерпретации функционального значения выявленных генетических вариантов, проведения сегрегационного анализа, а также для выявления бессимптомных носителей патогенного генотипа. Стоит учитывать, что фенотипическая реализация патогенного генотипа может быть достаточно вариабельной: от изолированной формы НМ до врожденного порока сердца без признаков НМ [5]. Патогенные и вероятно-патогенные генетические варианты удается обнаружить примерно у 30% пациентов с НМ, в оставшихся случаях определяются варианты неопределенный значимости, патогенетическая роль которых требует дальнейшей расшифровки и уточнения [2]. Наиболее частыми причинами НМ являются патогенные варианты в генах саркомерных белков, которые также вовлечены в патогенез ГКМП и ДКМП, таких как *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN* [4], большинство из которых наследуются по аутосомно-доминантному типу. Также НМ может быть обусловлен хромосомными мутациями, приводящим к множественным порокам развития, или нарушениями в генах, наследуемых по Х-сцепленному или митохондриальному типу. Всего на сегодняшний день описано >80 генов, патогенные варианты в которых приводят к развитию НМ. При этом генетические причины, вызывающие развитие НМ у детей и взрослых, в значительной степени отличаются: у детей значительно чаще встречаются хромосомные аберрации и патогенные варианты с Х-сцепленным типом наследования (синдром Барта, ассоциированный с мутациями в гене *TAZ*) [6]. Это в значительной степени объясняет более высокую частоту тяжелых клинических форм у детей по сравнению со взрослыми (39% и 18%, соответственно), их частое сочетание с нейромышечной симптоматикой и врожденными пороками сердца [2].

Одной из наиболее частых причин развития НМ являются патогенные варианты в гене тайтина (*TTN*), большинство из которых наследуются по аутосомно-доминантному типу. Данный ген, состоящий из 364 экзонов, кодирует гигантского размера белок, который простирается на половину длины саркомера и, выступая в качестве механической пружины, обеспечивает его пассивную жесткость. Тайтин состоит из четырех структурных частей: Z-полосной части, выступающей в качестве якоря, закрепляя молекулу в структуре Z-диска; I-полосной части, состоящей из повторяющихся иммуноглобулиновых последовательностей (Ig-regions), которые способны к растяжению, обеспечивая его основную "пружинную" функцию; А-полосной части, связывающейся с миозином и миозин-связывающимся белком С (МуВР-С), и М-полосной части, заканчивающейся карбоксиль-

ной группой и имеющей в своем составе тайтин-киназные домены, осуществляющие функцию сигналинга и механочувствительности. Молекула тайтина подвержена сложно-регулируемому процессу альтернативного сплайсинга: на сегодняшний день известно семь изоформ, описанных в базе данных National Center for Biotechnology Information (NCBI). Основными из них являются N2A, N2B и N2BA изоформы, при этом N2A экспрессируется только в скелетных мышцах. В целом, мышечные изоформы длиннее, чем миокардиальные, причем их длина коррелирует со степенью удлинения саркомера и степенью эластичности мышцы. Модулирование пассивной жесткости тайтина также осуществляется путем его фосфорилирования. Оно происходит при помощи различных протеинкиназ, таких как протеинкиназа А (PKA), цГМФ (цистеин-гуанозин монофосфат) зависимая протеинкиназа G (PKG), Ca^{2+}-зависимая протеинкиназа Cα (PKCα), Ca^{2+}/кальмодулин-зависимая протеинкиназа IIδ (CaMKIIδ) и ERK2 [7].

Мутации в гене *TTN* приводят к аномальной сборке миофибрилл, неправильному формированию саркомера и снижению его механической устойчивости. Однако поиск и клиническая интерпретация результатов генетического анализа *TTN* крайне затруднены вследствие большого размера гена и невозможности его секвенирования методом Сэнгера. Это затрудняет накопление информации о полиморфных вариантах гена в контрольной популяции и осложняет последующую трактовку результатов.

Впервые ассоциация генетических вариантов в гене *TTN* с развитием КМП была показана на примере ДКМП. На сегодняшний день, по данным разных исследований, патогенные варианты *TTN* являются причиной развития ДКМП в 11-22% случаев. В дальнейшем была показана связь мутаций *TTN* с другими типами КМП, такими как ГКМП, рестриктивная и аритмогенная КМП, а также НМ. При изучении вышеназванных патологических состояний было обнаружено, что основной их причиной являются тайтин-укорачивающие варианты (TTNtv). TTNtv — варианты гена, приводящие к синтезу укороченного белка в результате нарушения транскрипции и трансляции. По механизму действия они включают нонсенс мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания, а также сплайсинговые мутации. Функциональное значение укорачивающих форм тайтина изучено в моделях кардиогенно-дифференцированных индуцированных плюрипотентных клеток и моделях трансгенных животных. Так, показано, что в результате синтеза укороченных форм тайтина происходит метаболический сдвиг от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы [8]. В 2017г на группе из 95 пациентов с НМ было показано, что патогенные и вероятно-патогенные TTNtv определяются у 19% пациентов и преимущественно локализуются в А-полосной части тайтина. В то же время известно, что укорачивающие формы тайтина встречаются в здоровой популяции с частотой примерно 2%, что в 5 раз превышает частоту возникновения ДКМП, в связи с чем трактовка патогенетической значимости данных вариантов не всегда однозначна. Помимо TTNtv, которые чаще всего являются причиной развития различных КМП и миопатий, в гене *TTN* описано >60 тыс. миссенс-вариантов, при которых происходит единичная замена аминокислоты в структуре белка. Большинство из них являются доброкачественными или их патологического эффекта недостаточно для развития заболевания. Однако они могут выступать в качестве модифицирующих факторов при наличии мутаций в других генах. Именно поэтому трактовка клинической значимости TTNtv требует в каждом клиническом случае глубокого анализа клинической картины, соотнесения с международными базами данных, исключения других возможных генетических причин и проведения сегрегационного анализа. В данной работе мы демонстрируем два клинических случая, при которых многоступенчатый анализ клинической картины, сегрегационный анализ, целевое и экзомное секвенирование, а также соотнесение полученной информации с международными базами данных позволили сделать вывод о причинной роли вариантов в гене *TTN* в отношении развития НМ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964г и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова. Для двух несовершеннолетних пациентов клиническое и генетическое обследование было проведено с разрешения их законных представителей. Для всех пациентов помимо рутинного клинического обследования были выполнены электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, МРТ сердца, консультация невролога. Постановка диагноза НМ основана на критериях Столлбергера [9] и Дженни [10]. Оценка МРТ сердца была осуществлена при помощи критериев Петерсена [11]. Генетическое исследование методом целевого секвенирования нового поколения проводилось с использованием целевой кардио-панели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием КМП. Приготовление библиотек и секвенирование были проведены с использованием набора для целевого обогащения SureSelect Human All Exon V6 r2 (60Mb) (Agilent Technologies, США) при помощи секвенатора Illumina HiSeq и SBSv4 реактивов (Illumina; San Diego, США). Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg19. Все новые и ранее описанные

генетические варианты с частотой ниже 0,01% были классифицированы согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG). Для более углубленного анализа использовались патогенные, вероятно-патогенные варианты и варианты неопределенной значимости в генах с высокой степенью экспрессии в миокарде.

Результаты

Пациент Р. находился под наблюдением кардиолога с рождения в связи с выявленным гемодинамически значимым дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП). В течение первого года жизни были зарегистрированы расширение правых камер сердца, снижение сократительной способности миокарда, формирование легочной гипертензии. При холтеровском мониторировании была зарегистрирована транзиторная атриовентрикулярная блокада 2 степени 1 типа. В возрасте 4 лет пациенту было проведено оперативное вмешательство: закрытие ДМПП в условиях искусственного кровообращения. К семи годам отмечалось нарастание клиники СН, расширение правого предсердия, правого желудочка и ЛЖ (фракция выброса ЛЖ по Тейхольц 49%, по Симпсону 36%, TAPSE 11,6 см, TASV 13 см/сек), появление пароксизмов наджелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений от 115 до 208 уд./мин. Появились безболевые эпизоды косонисходящей депрессии сегмента ST в отведениях от нижне-боковой стенки ЛЖ во время физической активности. При осмотре неврологом выставлен диагноз: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма, псевдобульбарный синдром. Заподозрено наличие наследственной митохондриальной или нервно-мышечной патологии. При биохимическом исследовании — уровни лактата и креатинфосфокиназы в норме. При проведении МРТ головного мозга в возрасте 7 лет выявлены признаки умеренного расширения боковых желудочков мозга и ретроцеребеллярной кисты, при электронейромиографии — поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей; первичного мышечного поражения не выявлено. При проведении МРТ сердца в возрасте 10 лет выявлена повышенная трабекулярность апикальных отделов боковой стенки ЛЖ и верхушки ЛЖ. Толщина некомпактной части на уровне боковой стенки составляет 7 мм, компактной 4 мм; на уровне верхушки 13 мм и 3,5 мм, соответственно. В настоящее время пациент наблюдается с диагнозом: врожденный порок сердца, состояние после коррекции ДМПП. ДКМП, некомпактный миокард ЛЖ.

Пациентка И. (старшая сестра пациента Р.) была обследована в рамках каскадного семейного скрининга в связи с наличием НМ и ДКМП у младшего брата. В возрасте 8 лет была выявлена дилатация левого предсердия и ЛЖ, недостаточность митрального клапана 2-3 степени, признаки выраженной гипертрабекулярности миокарда в области верхушки без достижения критериев НМ. По данным МРТ — дилатация камер сердца и снижение сократимости миокарда правого желудочка. Был выставлен диагноз ДКМП, хроническая СН 2 функционального класса. В возрасте 16 лет при обследовании неврологом отмечался умеренно выраженный миопатический синдром (проксимальная мышечная слабость в ногах 4 баллов), псевдогипертрофия икроножных мышц, раннее снижение коленных сухожильных рефлексов, выраженные миалгии в ногах, изменение походки по типу “утиной”, поясничный гиперлордоз, “полая стопа”. При биохимическом обследовании уровни креатинин-фосфокиназы, лактатдегидрогеназы и лактата повышены не были.

Для уточнения генетической причины заболевания в июне 2017г пациентам было выполнено целевое секвенирование с использованием панели из 108 генов, ассоциированных с развитием КМП и миопатий. У обоих пациентов была обнаружена делеция в гене *TTN* размером в тринадцать нуклеотидов со сдвигом рамки считывания (rs762286447, NC_000002.11:g.179425208_179425220del) (рис. 1). На тот момент времени по критериям ACMG данный генетический вариант трактовался как вариант неопределенной значимости, информация о данном варианте в базе данных ClinVar отсутствовала, в базе данных GnomAd данный вариант был представлен дважды с частотой 0,0008%. Данный генетический вариант был также обнаружен у матери пациентов, не имевшей на тот момент жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Для исключения других возможных причин развития ДКМП и НМ в декабре 2017г пациенту Р. было проведено полноэкзомное секвенирование, в результате которого новых патогенных, вероятно-патогенных вариантов или вариантов неопределенной значимости в генах с высокой степенью экспрессии в миокарде обнаружено не было. С осени 2017г у матери пациента в возрасте 35 лет стали регистрироваться пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий. При проведении ЭхоКГ исследования верифицирована ДКМП, эксцентрическая гипертрофия миокарда с сохранной фракцией выброса и признаками повышенной трабекулярности ЛЖ, индекс объёма левого предсердия 36 мл/м^2. По совокупности клинических и лабораторных признаков, с учетом данных сегрегации верифицированный вариант в гене *TTN* был расценен как наиболее вероятно-причинный в отношении данного семейного случая заболевания. С марта 2019г данный вариант присутствует в базе данных ClinVar и трактуется как вероятно-патогенный.

Пациент Д. 39 лет был направлен на обследование к кардиологу в связи с выявлением при профессиональном осмотре полной блокады левой ножки

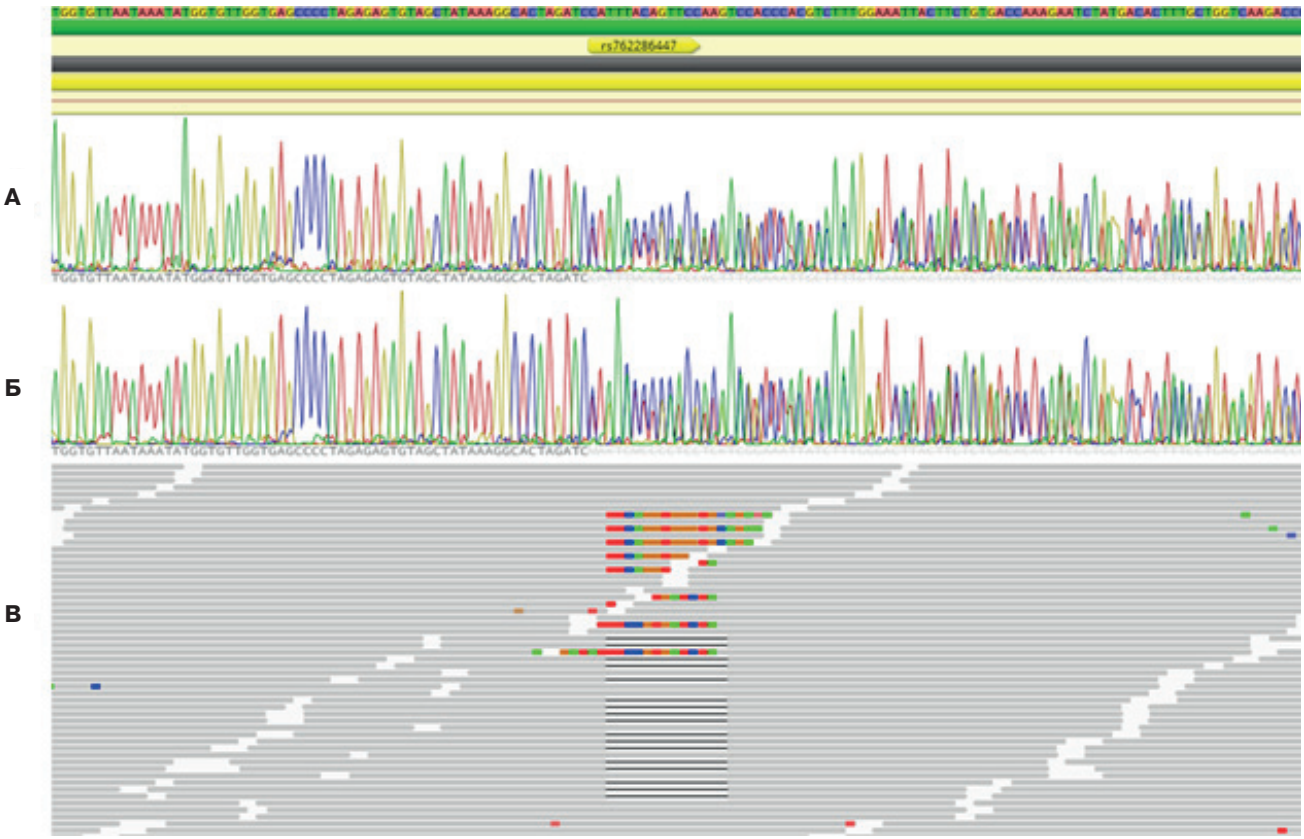


Рис. 1. Результаты секвенирования пациентов Р. и И., показана зона делеции 13 нуклеотидов rs762286447. **А** — секвенирование по Сенгеру фрагмента гена *TTN* пациента Р., **Б** — секвенирование по Сенгеру фрагмента гена *TTN* пациентки И., **В** — высокопроцессивное массовое параллельное секвенирование образца ДНК пациента Р. в области гена *TTN*.

пучка Гиса (ПБЛНПГ), пациент активно жалоб не предъявлял (рис. 2 и 3). При проведении ЭхоКГ были выявлены умеренная дилатация ЛЖ и выраженная дилатация правых отделов сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки за счет ПБЛНПГ, выраженная трабекулярность верхушки ЛЖ (соотношение некомпактного и компактного слоев 2,2). В момент обследования снижения сократимости миокарда обоих желудочков выявлено не было. Для уточнения этиологии патологического процесса в миокарде было проведено исследование генов, ассоциированных с развитием врожденных заболеваний миокарда, КМП и каналопатий, методом секвенирования нового поколения с использованием описанной ранее панели из 108 генов с последующей верификацией результата секвенированием по Сэнгеру. В результате была выявлена нонсенс-мутация в гене *TTN* (rs1009131948, NM_001267550.2:c.C107578T:p.Gln35860Ter) в гетерозиготном состоянии (рис. 4). На момент исследования согласно критериям ACMG данный вариант был классифицирован как патогенный, неоднократно был описан в базе данных ClinVar и, таким образом, мог рассматриваться как основная причина НМ у пациента.

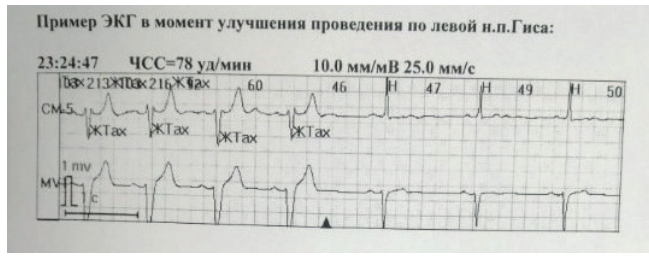


Рис. 2. ЭКГ пациента Д. с транзиторной блокадой левой ножки пучка Гиса.

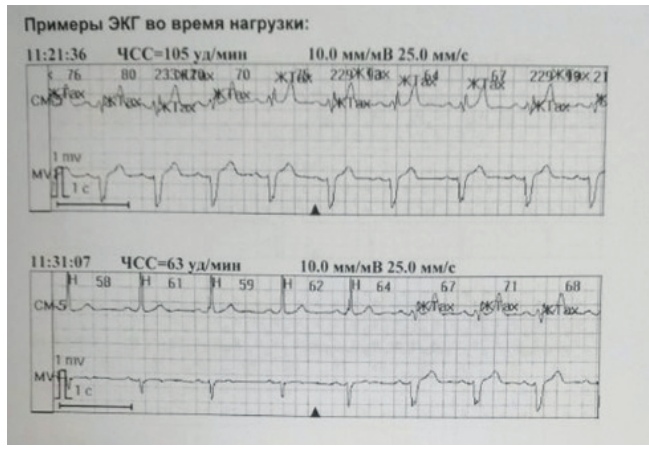


Рис. 3. ЭКГ пациента Д. в момент физической нагрузки.

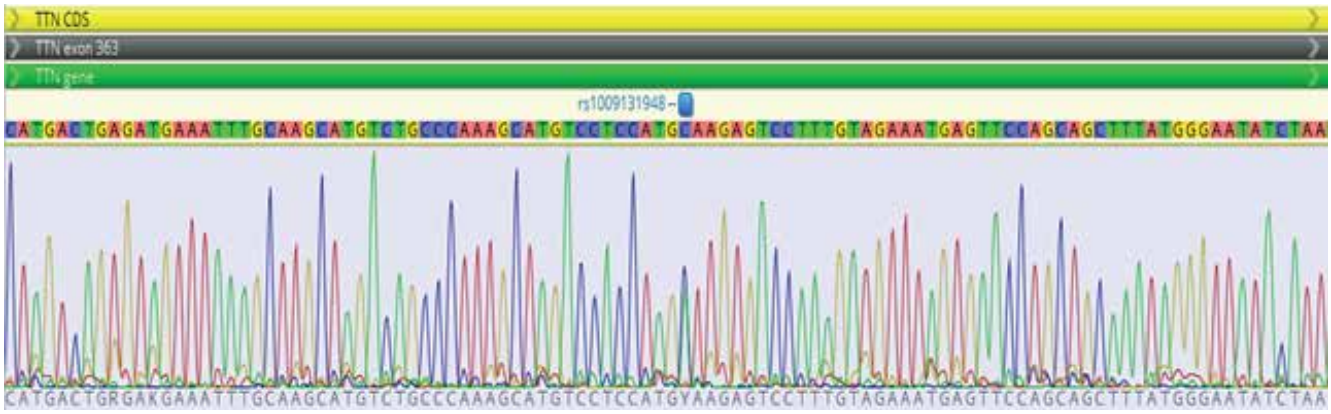


Рис. 4. Результаты секвенирования по Сенгеру фрагмента гена *TTN* пациента Д. (rs1009131948).

Обсуждение

Приведенные выше клинические случаи наглядно иллюстрируют ассоциацию генетических вариантов в гене *TTN* с развитие НМ. Важно отметить, что в первом из описанных случаев у пациентов также наблюдались признаки вовлечения нейромышечной системы. Известно, что впервые патогенные варианты в гене *TTN* были описаны именно в связи с развитием патологии скелетных и дыхательных мышц и в настоящее время существует несколько клинических форм нейромышечных заболеваний, ассоциированных с геном *TTN* [12]. Клиническая картина при поражении нейромышечной системы вследствие мутаций в гене *TTN* очень вариабельна и может проявляться конечностно-поясной формой миодистрофии, центронуклеарной миопатией, врожденной миопатией с фатальной кардиомиопатией, миофибриллярной миопатией и рядом других форм. Наиболее вероятно, что наблюдаемая в первом семейном случае заболевания клиническая картина поражения нейромышечной системы может отражать характерное для ряда тайтинопатий вовлечение в патологический процесс скелетной мускулатуры.

На примере первого семейного случая (пациент Р., пациентка И.) можно перечислить диагностические сложности, возникающие как при выборе методики генетического исследования, так и при интерпретации полученных данных. Первый этап поиска мутаций в наиболее часто встречающихся генах при схожих фенотипических заболеваниях часто не приносит результатов, как и в данном случае (были исключены в качестве генетических причин крупные делеции и дупликации в гене *DMD*, замены в генах *LMNA*, *EMD*, *FHL1*). Поэтому в связи с гетерогенностью таких заболеваний для поиска генетических причин целесообразно применять технологии секвенирования нового поколения, позволяющие одновременно проанализировать большое количество генов. Вариант в гене *TTN* был обнаружен у пациента Р. после проведения генетического исследования с применением целевой панели генов, но из-за недостатка имеющихся на тот момент данных выявленная делеция трактовалась как вариант с неопределенной клинической значимостью, функциональная роль которой была неизвестна. Было принято решение о проведении дополнительного исследования с помощью полноэкзомного секвенирования, которое в большинстве случаев позволяет найти патогенные или вероятно-патогенные варианты в генах, по каким-либо причинам не вошедших в используемую в лаборатории панель генов, а также позволяет определить новые причинные гены-кандидаты. Несмотря на типичную клиническую картину у обоих описанных пациентов, наличие нейромышечной симптоматики и функциональную значимость единственного выявленного варианта (делеция 13 нуклеотидов в гене *TTN* со сдвигом рамки считывания) с формированием укорачивающей формы, отсутствие данных о нем в международных базах данных и неоднозначность результатов сегрегационного анализа до появления клинической картины заболевания у матери пациентов долгое время делало невозможным классификацию выявленного варианта как патогенного и требовало дополнительных генетических исследований. В то же время во втором из представленных случаев, несмотря на отсутствие яркой клинической картины заболевания и семейного анамнеза, выявленный вариант в гене *TTN* сразу мог быть расценен как патогенный в связи с его неоднократным описанием в литературе. Вышеперечисленные особенности диагностического поиска еще раз подчеркивают крайнюю важность соотнесения полученных результатов генотипирования с данными литературы и международных баз данных, а также важность представления собственных результатов генотипирования подобных случаев широкой международной общественности.

Современная система доказательности причинной роли генетических вариантов включает в себя проведение функциональных исследований на куль-

турах клеток и животных моделях. Однако, в связи с большим размером гена *TTN* и технической сложностью его изучения с применением генно-инженерных подходов, возможности изучения патогенной роли вариантов в этом гене в эксперименте ограничены. Активно применяющийся на сегодняшний день подход с применением индуцированных плюрипотентных клеток, полученных от пациентов, также имеет свои ограничения при изучении функциональной значимости вариантов гена *TTN* в связи с незрелой и зачастую несостоятельной структурой саркомера, получаемой при дифференцировке индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [13]. Это повышает важность биоинформатических методов анализа вариантов в гене *TTN*. Так, в 2017г была предложена специально разработанная база данных и программный продукт для увеличения точности трактовки вариантов в гене *TTN* [14]. Трактовку найденных несинонимичных замен также облегчает использование системы оценки значимости каждого экзона *TTN* с учетом его встраивания в синтезируемую белковую молекулу (https://www.cardiodb.org/titin/titin_transcripts.php). Крайне актуальным остается создание отечественного биоинформатического ресурса, аккумулирующего информацию о частоте и распространенности в различных народностях Российской Федерации точечных однонуклеотидных замен и укорачивающих генетических вариантов *TTN*. При трактовке их функциональной значимости необходимо также учитывать возможность сочетания эффекта нескольких генетических вариантов, каждый из которых по отдельности не достаточен для фенотипической реализации патогенного генотипа, но в сочетании может приводить к развитию тяжелой клинической картины заболевания [4].

Заключение

На примере трех клинических случаев нами была продемонстрирована связь генетических вариантов в гене *TTN* с развитием и клиническим течением некомпактного миокарда в различных возрастных группах. Был описан ранее неизвестный генетический вариант в гене *TTN*, приводящий к развитию данной патологии и подробно обсуждены диагностические сложности, связанные с трактовкой причинной роли вариантов в гене *TTN* у пациентов с КМП.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-00006).

Литература/References

1. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. Heart. 2007;93:11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
2. van Waning JI, Moesker J, Heijsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
3. Floria M, Tinica G, Grecu M. Left Ventricular Non-Compaction — Challenges and Controversies. Maedica (Buchar). 2014;9(3):282-8.
4. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4:367-74. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
5. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3:232-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
6. Melnik OV, Loevets TS, Vershinina TL, et al. Barth syndromein practice of cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):54-9. (In Russ.) Мельник О.В., Лоевец Т.С., Вершинина Т.Л. и др. Синдром Барта в практике кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):54-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-54-59.
7. Hamdani N, Herwig M, Linke WA. Tampering with springs: phosphorylation of titin affecting the mechanical function of cardiomyocytes. Biophys Rev. 2017;9(3):225-37. doi:10.1007/s12551-017-0263-9.
8. Zhou J, Ng B, Ko NSJ. Titin truncations lead to impaired cardiomyocyte autophagy and mitochondrial function in vivo. Hum Mol Genet. 2019;28(12):1971-81. doi:10.1093/hmg/ddz033.
9. Stollberger C, Gerecke B, Engberding R, et al. Interobserver Agreement of the Echocardiographic Diagnosis of LV Hypertrabeculation/Noncompaction. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(11):1252-7. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.026.
10. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001;86(6):666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
11. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Benarroch L, Bonne G, Rivier F. The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromuscul Disord. 2019;29(12):980-1018. doi:10.1016/j.nmd.2019.10.010.
13. Lemcke H, Skorska A, Lang CI. Quantitative Evaluation of the Sarcomere Network of Human hiPSC-Derived Cardiomyocytes Using Single-Molecule Localization Microscopy. Int J Mol Sci. 2020;21(8). pii:E2819. doi:10.3390/ijms21082819.
14. Laddach A, Gautel M, Fraternali F. TITINdb-a computational tool to assess titin's role as a disease gene. Bioinformatics. 2017;33(21):3482-5. doi:10.1093/bioinformatics/btx424.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3967

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа

Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В.

Цель. Изучить молекулярные биомаркеры у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в сочетании с сердечной недостаточностью с сохраненной (СНсФВ) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) и сопоставить полученные данные с клиническими характеристиками и параметрами ремоделирования миокарда.
Материал и методы. В исследование включено 42 пациента с СД2 (53% мужчин, средний возраст 60 лет) с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) II функционального класса: 29 пациентов с СНсФВ (группа 1) и 13 пациентов с СНпФВ (группа 2). Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту, с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Больные получали стабильную сахароснижающую и оптимальную медикаментозную терапию СН в течение 3 мес. до включения в исследование. Пациенты СНсФВ и СНпФВ были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, имели гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 8,5% и 8,8%, соответственно (p>0,05), повышенный ИМТ или ожирение I-II степени. В панель исследуемых биомаркеров вошли Nt-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок, sST2, галектин-3, С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1 (TIMP-1).
Результаты. Объёмные показатели левого желудочка (ЛЖ), показатель массы миокарда (ММ) ЛЖ, индексируемый к росту[1] и Nt-proBNP были больше в группе пациентов СНпФВ (все p<0,05). Значения ММ ЛЖ, индексируемые к площади поверхности тела и росту[2,7] были выше в группе больных с СНпФВ по сравнению с данными показателями у пациентов с СНсФВ, хоть и не достигли порога значимости (p_1=0,17 и p_2=0,08, соответственно). Концентрации циркулирующих маркеров фиброза галектина-3, PICP были выше, а соотношение MMP-9/TIMP-1 уменьшалось у больных СД2 по сравнению с группой контроля (все p<0,05). Значения PICP были больше у пациентов с СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ (106,4 (85,4;140,4) нг/мл vs 46,8 (12,6;98,6) нг/мл, соответственно, p=0,043). У больных с СД2 и СН выявлена взаимосвязь между TIMP-1 и конечно-диастолическим объемом ЛЖ (r=-0,68; p=0,042).
Заключение. Пациенты с СНпФВ на фоне СД2 имеют повышенные значения объёмных показателей и индексных показателей ММ ЛЖ, а их молекулярный биопрофиль характеризуется более высокими концентрациями Nt-proBNP и PICP по сравнению с пациентами с СНсФВ. Направленность изменений в системе MMP-9/TIMP-1 может отражать снижение антифибротических процессов данной точки сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с СД2. Требуются дальнейшие проспективные исследования на больших выборках с применением мультибиомаркерной модели при СД2 и различных фенотипах СН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, биомаркеры, промежуточная фракция, сохраненная фракция, фиброз.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лебедев Д. А.* — врач-эндокринолог, м.н.с. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-1808-1331, Лясникова Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Васильева А. А. — аспирантка кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-0919-7607, Васильева Е. Ю. — зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-3185-3957, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorlebedev@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММ — масса миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ММР — матриксные металлопротеиназы, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОТС — относительная толщина стенки, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Nt-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма, TIMP — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 11.06.2020
Рецензия получена 29.06.2020
Принята к публикации 06.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967

Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes

Lebedev D. A., Lyasnikova E. A., Vasilyeva A. A., Vasilyeva E. Yu., Babenko A. Yu., Shlyakhto E. V.

Aim. To study molecular biomarkers in patients with type 2 diabetes (T2D) in combination with heart failure with preserved (HFpEF) and mid-range ejection fraction (HFmrEF) and compare the data obtained with clinical characteristics of myocardial remodeling.

Material and methods. The study included 42 patients with T2D (men — 53%, mean age — 60 years) with clinical manifestations of class II HF: 29 patients with HFpEF (group 1) and 13 patients with HFmrEF (group 2). The control group consisted of 13 healthy people, which were comparable in sex and age and had a normal body mass index (BMI). Patients received stable glucose-lowering and optimal drug therapy for HF for 3 months prior to enrollment in the study. Patients with HFpEF and HFmrEF were comparable in clinical and demographic parameters, had glycated hemoglobin (HbA_{1c}) of 8,5% and 8,8%, respectively (p>0,05), increased BMI or grade I-II obesity. We studied following biomarkers: NT-proBNP, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), sST2, galectin-3, procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1).

Results. Volumetric parameters of the left ventricle (LV), LV mass indexed to growth and NT-proBNP were higher in the group of HFpEF patients (p<0,05 for all). The concentrations of galectin-3, PICP were higher, and the MMP-9/TIMP-1 ratio decreased in patients with T2D compared with the control group (p<0,05 for all). PICP values were higher in patients with HFmrEF compared with patients with HFpEF (106,4 (85,4; 140,4) ng/ml vs 46,8 (12,6; 98,6 ng/ml), respectively, p=0,043). In patients with T2D and HF, a relationship was found between TIMP-1 and LV end-diastolic volume (r=-0,68; p=0,042).

Conclusion. Patients with HFmrEF and T2D have higher LV volume and mass, higher concentrations of NT-proBNP and PICP in comparison with patients with HFpEF. The direction of MMP-9/TIMP-1 changes may reflect a decrease in antifibrotic processes. Further prospective studies on large samples using a multiple biomarker model are required in T2D and various HF phenotypes.

Key words: heart failure, diabetes, biomarkers, mid-range ejection fraction, preserved ejection fraction, fibrosis.

Relationships and Activities. This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 17-75-30052.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lebedev D.A.* ORCID: 0000-0003-1808-1331, Lyasnikova E.A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, Vasilyeva A.A. ORCID: 0000-0003-0919-7607, Vasilyeva E.Yu. ORCID: 0000-0003-3185-3957, Babenko A.Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
doctorlebedev@yandex.ru

Received: 11.06.2020 **Revision Received:** 29.06.2020 **Accepted:** 06.07.2020

For citation: Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3967. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3967

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются значимыми проблемами здравоохранения. Больные с СД2 имеют высокий риск развития ХСН, а у четверти пациентов с сердечной недостаточностью (СН), независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), уже диагностируется СД2, который значимо ухудшает прогноз заболевания, увеличивая смертность на 30-50% [1, 2].

Учитывая гетерогенность клинических фенотипов СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) патогенетические механизмы ее до конца не определены, а базовые характеристики, патофизиология и подходы к терапии пациентов с СН на фоне промежуточной фракции выброса (СНпФВ), активно изучаются. Согласно современной концепции развития СНсФВ важное место в её патогенезе играют сопутствующие внесердечные заболевания, которые индуцируют и поддерживают в организме провоспалительное и профибротическое состояние, приводя к развитию интерстициального фиброза миокарда, повышая его жесткость и ухудшая податливость, тем самым предрасполагая к развитию диастолической дисфункции и ХСН. Одним из самых агрессивных системных “провоспалительных” заболеваний, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, является сахарный диабет (СД) [3]. Профибротические процессы при ХСН связаны с окислительным, гемодинамическим и метаболическим стрессами, которые, как известно, усиливаются у пациентов с нарушением гликемического статуса [4]. Диабетическая кардиомиопатия, как правило, ассоциируется с гипертоническим и ишемическим поражением сердца, определяя по этиологической детерминанте так называемый “смешанный” клинический фенотип ХСН, в контексте которого могут встречаться как пациенты с СНсФВ, так и пациенты с СНпФВ [5]. В рамках изучения патогенетических основ развития различных фенотипов СН в настоящее время считается перспективным исследование профиля биомаркеров с акцентом на их диагностические и прогностические возможности.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется маркерам миокардиального стресса, таким как N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), маркерам воспаления, наиболее доступным и изученным из которых является С-реактивный белок (СРБ), особый интерес вызывают маркеры, ассоциированные с профибротическими процессами: sST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма, известный также как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2), галектин-3, С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксные металлопротеиназы (MMP) и их ингибиторы [6]. Роль каждого из этих биомаркеров достаточно специфична.

sST2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1, маркер воспаления и миокардиального стресса. Растворимая циркулирующая в кровотоке форма sST2 блокирует кардиопротективный эффект интерлейкина-33, секретируемого в ответ на натяжение миокарда и запускающего каскад реакций, препятствующих развитию гипертрофии, фиброза и ремоделирования сердца [6, 7].

Галектин-3 — растворимый β-галактозид-связывающий белок активно экспрессируется преимущественно клетками воспаления и фибробластами. Обладая многочисленными ауто- и паракринными свойствами, является медиатором клеточной адгезии, воспаления и тканевого фиброобразования как в миокарде, так и в сосудистой стенке [6, 7].

PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа — биомаркер образования коллагена I типа, избыточное образование которого наблюдается преимущественно при диффузном фиброзе миокарда, лежащем в основе патофизиологии диастолической дисфункции [8]. Следует учитывать, что его уровень в циркуляции взаимосвязан с уровнем гликемии, что осложняет оценку его динамики и трактовку результатов у пациентов с СД [9].

MMP — семейство протеиназ, участвующих в деградации основных белков внеклеточного матрикса (преимущественно коллагеновых) и противостоящие их эффектам тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP), играют определенную роль в процессах ремоделирования, обусловливая интерес к изучению особенностей активности данной системы в норме и на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Наибольшее количество работ при ХСН посвящено исследованию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и её тканевому ингибитору (TIMP-1) [7, 10].

На большинство биомаркеров при ХСН могут оказывать влияния различные экстракардиальные причины, включая метаболические нарушения. Сравнительные данные о биопрофиле пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2 в доступной литературе в настоящее время отсутствуют. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение молекулярных биомаркеров у пациентов с СД2 в сочетании с СНсФВ и СНпФВ и сопоставление полученных данных с клиническими характеристиками и структурно-функциональными параметрами ремоделирования миокарда.

Материал и методы

В исследование было включено 42 пациента с СД2: 29 пациентов с СНсФВ (группа 1) и 13 пациентов с СНпФВ (группа 2). Контрольная группа была представлена практически здоровыми людьми с нормальным индексом массы тела (ИМТ), составляющими базу донорского контроля (13 человек), сопоставимыми по полу и возрасту с изучаемыми когортами. Критериями включения пациентов были возраст от 40 до 75 лет, СД2, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 7,0-11,0%, стабильная сахароснижающая терапия по крайней мере в течение 12 нед. до отбора в исследование, наличие стабильной СНпФВ или СНсФВ II функционального класса (ФК) (NYHA), оптимальная медикаментозная терапия ХСН в течение не менее 3 мес. Критериями невключения в исследование явились клапанная патология сердца, кардиомиопатии, ревматологические заболевания; значимые сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда или обширную операцию на сердце, чрескожное коронарное вмешательство, вальвулопластику в рамках 12 мес. и госпитализацию по причине декомпенсации ХСН в течение 3 мес. до включения в исследование; сердечная недостаточность с низкой ФВ (СНнФВ), ХСН III-IV ФК (NYHA); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 $м^2$; ожирение III степени; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; вторичная АГ, артериальное давление >180/110 мм рт.ст. До проведения всех процедур исследования пациенты подписали информированное согласие. Диагноз СНсФВ и СНпФВ выставлялся согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016г. В ходе исследования собиралась информация об анамнезе заболеваний, демографических характеристиках, медикаментозной терапии. Пациентам была проведена оценка статуса, выполнены рутинные лабораторные исследования, включая клинический анализ крови, HbA_{1c}, креатинин крови с расчетом СКФ, липидный спектр, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) (VIVID 9 GE, USA) по стандартному протоколу центра с индексацией показателя массы миокарда (ММ) ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) и с дополнительной индексацией показателя ММ к степенной выраженности роста (в метрах) — $рост^{1}$, $рост^{2,7}$. В панель исследуемых биомаркеров вошли Nt-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), sST2, галектин-3, PICP, MMP-9, TIMP-1. Кровь на биомаркеры центрифугировалась при 3000 об./мин в течение 10 мин. Образцы сыворотки замораживались при -80° С до момента проведения анализа. Сывороточный уровень вчСРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “Cobas Integra 400+” иммунотурбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка сывороточных уровней галектина-3 (R&D system), MMP-9 и TIMP-1 (R&D system), sST2 (Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), PICP (USCN Life Science) проводилась методом иммуноферментного анализа. ЭхоКГ-исследование и определение биомаркеров было проведено на фоне синусового ритма всем пациентам. Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052 “Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков”.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS (версия 21.0, IBM Corp, Нью-Йорк, США). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me, 25% квартиль — 75% квартиль), категориальные данные представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений n (%). Различия между независимыми выборками оценивались с использованием критерия Манна-Уитни. Учитывая множественные

Таблица 1

Характеристика пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2

Показатель	Группа СНсФВ (n=29) Me [25;75]	Группа СНпФВ (n=13) Me [25;75]	p
Возраст, лет	61 (57;66)	59 (54;62)	0,22
Пол, мужской, n (%)	15 (51,7)	7 (53,9)	0,73
Длительность ХСН, годы	9 (6;13)	8 (5;11)	0,68
ИБС, n (%)	20 (68,9)	11 (84,6)	0,71
ПИКС, n (%)	15 (51,7)	7 (63,6)	0,85
АКШ/МКШ/ЧКВ, n (%)	14 (48,2)	7 (63,6)	0,22
Длительность АГ, годы	18 (13;22)	16 (11;19)	0,61
САД офисное, мм рт.ст.	140 (110;155)	130 (110;145)	0,32
ДАД офисное, мм рт.ст.	80 (65;90)	75 (60;85)	0,45
ЧСС в покое, уд./мин	70 (62;78)	68 (63;74)	0,71
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n (%)	5 (17,2)	2 (15,3)	0,31
Длительность СД, годы	12 (9;16)	13 (5;17)	0,9
ИМТ, кг/м^2	32,3 (28,7;36,8)	34,7 (31,7;37,8)	0,19
Избыточная масса тела, n (%) Ожирение I степени, n (%) Ожирение II степени, n (%)	7 (24,1) 17 (58,6) 5 (17,3)	2 (15,4) 7 (53,8) 4 (30,8)	0,31 0,16 0,48
Курение, n (%)	13 (44,8)	6 (46,1)	0,72
Гемоглобин, г/л	140 (125;159)	138 (120;151)	0,63
HbA_{1c}, %	8,5 (7,9;9,7)	8,8 (8,4;9,9)	0,5
СКФ, мл/мин/1,73 м^2,	93 (74;105)	86 (68;96)	0,67
СРБ, г/л	2,5 (1,7;5,9)	3,3 (2,0;7,3)	0,61
ЛНП, ммоль/л	2,1 (1,3;3,3)	1,9 (1,1;2,8)	0,37
ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,9;1,3)	0,9 (0,8;1,3)	0,84
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,7;2,9)	2,6 (2,1;3,3)	0,59
иАПФ/АРА, n (%)	26 (89,6)	10 (76,9)	0,2
Бета-блокаторы, n (%)	22 (75,8)	11 (84,6)	0,56
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (55,1)	8 (61,5)	0,46
Петлевые диуретики, n (%)	19 (65,5)	10 (76,9)	0,28
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики, n (%)	13 (34,5)	5 (23,1)	0,43
Статины, (%)	20 (68,9)	10 (76,9)	0,24
Терапия СД Метформин иДПП-4 Препараты сульфонилмочевины	 29 (100) 18 (62,1) 11 (37,9)	 13 (100) 8 (61,5) 5 (38,5)	 0,92 0,25

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

сравнения между группами, применялась поправка Холма-Бонферрони. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Результаты

Исследуемые группы больных были сопоставимы по клинико-демографическим показателям. В таблице 1 представлены основные характеристики групп. Средний возраст в обеих группах составил ~60 лет, доля мужчин — ~53%. Существенных гендерных различий в этиологии, давности ХСН и СД, наличии сопутствующих заболеваний и медикаментозной терапии не регистрировалось. Большинство больных имели несколько конкурирующих в отношении этиологии ХСН заболеваний. АГ в анамнезе наблюдалась в 100% случаев. По длительности АГ и уровню офисного артериального давления пациенты с СНсФВ и СНпФВ не различались между собой. Более 40% пациентов из групп 1 и 2 перенесли реваскуляриза-

Таблица 2

ЭхоКГ показатели пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2

Показатель	Группа СНсФВ (n=29) Me [25;75]	Группа СНпФВ (n=13) Me [25;75]	p
ФВ ЛЖ (Simpson), %	61 (57;62)	46 (41;48)	0,0001
ЛП, мм	41,5 (38;47)	44 (40;50)	0,21
ИОЛП, мл/м^2	42,0 (37,1;46,4)	48,3 (38,0;59,0)	0,23
E/e'	11,1 (8,6;13,3)	11,4 (9,1;14,5)	0,4
Давление ЛА, мм рт.ст.	24 (18;29)	26 (20;31)	0,18
КДР ЛЖ, мм	47 (45;51)	50 (46;52)	0,13
КДР ЛЖ/рост, см/м	2,7 (2,6;3)	2,9 (2,7;3,1)	0,65
КДО, мл	117 (102;135)	167 (125;220)	0,007
ИКДО ЛЖ, мл/м^2	59 (49;68)	66 (59;74)	0,037
КСО, мл	45 (39;61)	89 (61;134)	0,002
ИКСО ЛЖ, мл/м^2	21,8 (15,9;24,3)	24,5 (20,4;28,4)	0,045
МЖП, мм	11 (10;13)	11,5 (11;13)	0,85
ЗС, мм	11 (10;13)	11 (9;12)	0,41
ОТС ЛЖ, см	0,53 (0,49;0,57)	0,52 (0,5;0,55)	0,77
ММ ЛЖ/ППТ, г/м^2	118 (94;142)	155 (97;196)	0,17
ММ ЛЖ/рост^1, г/м	177 (156,0;192,8)	205,7 (160,1;220,6)	0,043
ММ ЛЖ/рост^{2,7}, г/м^{2,7}	52,5 (46,6;75,1)	69,2 (52,6;89,3)	0,08

Сокращения: ЗС — задняя стенка левого желудочка, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — лёгочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик E), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом допплеровском режиме (пик e').

цию миокарда. Встречаемость пароксизмальной фибрилляции предсердий колебалась незначительно (15-17%). Избыточная масса тела или ожирение диагностировались у всех больных. Значимых различий по ИМТ и длительности СД2 между группами выявлено не было. Концентрации HbA_{1c} в группе СНсФВ и в группе СНпФВ составили 8,5% и 8,8%, соответственно ($p>0,05$). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: 77-90% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента, 77-90% — бета-адреноблокаторы (карведилол, небиволол, бисопролол), 55-61% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 100% — диуретики. Комбинированная сахароснижающая терапия в обеих группах была представлена метформином, препаратами сульфонилмочевины и/или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (табл. 1).

ЭхоКГ исследование. У пациентов обеих групп диагностировалось увеличение индекса объёма левого предсердия (ИОЛП), у 30% в сочетании с диастолической дисфункцией 1 степени. В большинстве случаев пациенты 1 и 2 групп имели концентрические варианты ремоделирования миокарда ЛЖ, характеризующиеся увеличением индексных показателей ММ и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. У пациентов СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ наблюдались значимо более высокие значения конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объёмов (КСО) ЛЖ, их индексных показателей, а также показателей ММ, отнесенной к росту (все $p<0,05$). Значения ММ ЛЖ, индексируемой к ППТ и росту^{2,7}, в группе больных с СНпФВ также были выше по сравнению с данными показателями у пациентов с СНсФВ, хоть и не достигли порога значимости ($p_1=0,17$ и $p_2=0,08$, соответственно). Данные ЭхоКГ представлены в таблице 2.

Молекулярные биомаркеры. Учитывая высокую встречаемость ожирения в исследуемой выборке, применялись более низкие (на 50% ниже) пороговые концентрации Nt-proBNP у пациентов с клиническими проявлениями ХСН, критериальными ЭхоКГ параметрами и ИМТ ⩾30 кг/м^2 [11]. Значения Nt-proBNP ⩽125 пг/мл регистрировались у 65,6% пациентов с ожирением I-II ст. Более высокие значения Nt-proBNP наблюдались в группе пациентов СНпФВ ($p<0,05$). Показатели sST2 значимо не различались между группами пациентов и группой контроля, составив в среднем 18-20 нг/мл. Концентрации галектина-3 и PICP были значимо выше у пациентов с СНсФВ и СНпФВ на фоне СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами ($p_{1,2}<0,05$). Концентрация галектина-3 имела

Таблица 3

Уровень циркулирующих молекулярных биомаркеров у пациентов с различными фенотипами СН на фоне СД2 и в контрольной группе

Показатель	Группа Контроля, (n=13) Me [25;75]	Группа 1 СНсФВ, (n=29) Me [25;75]	Группа 2 СНпФВ, (n=13) Me [25;75]	p, группа 1 vs группа 2
Nt-proBNP пг/мл	-	133,6 (78,5;198,5)	162,5 (134,6;216,7)	0,03
sST2, нг/мл	18,3 (15,6;21,2)	19,9 (12,9;40,7)	19,6 (13,8;37,1)	0,28
Галектин-3, нг/мл	5,7 (4,9;6,3)	11,7 (8,1;13,4)*	10,4 (7,9;14,0)*	0,84
PICP, нг/мл	15,0 (20,0;34,0)	46,8 (12,6;98,6)*	106,4 (85,4;140,4)*	0,043
MMP-9, нг/мл	540,0 (363,0;669,0)	277,0 (98,5;603,5)†	257,0 (152,0;483,5)†	0,51
TIMP-1, нг/мл	149,0 (133,0;170,0)	178,5 (119,5;210,7)	154 (114,7;203,5)	0,81
MMP-9/TIMP-1	3,6 (2,3;5,2)	1,1 (0,6;3,6)§	0,8 (0,42;3,1)§	0,5
вчСРБ, мг/л	-	2,5 (1,7;5,9)	3,3 (2,0;7,3)	0,61

Примечание: * — p<0,001, † — p=0,05, § — p<0,03 (разница между контрольной группой и исследуемыми группами).

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Nt-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

отрицательную взаимосвязь с концентрацией липопротеидов высокой плотности (r=-0,542; p=0,004), что подтверждало участие данного биомаркера в процессе атерогенеза, часто развивающегося на фоне СД2. Регистрировалось снижение сывороточной концентрации MMP-9 в группах с ХСН и СД2 по сравнению с группой контроля. В то же время уровень TIMP-1 между исследуемыми когортами не различался, а соотношение MMP-9/TIMP-1 заметно уменьшалось в группах больных по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p_{1,2}$<0,03). Различий по уровню вчСРБ, галектина-3, MMP-9 и TIMP-1 между па-циентами группы 1 и группы 2 получено не было. Данные о концентрации биомаркеров у пациентов с СНсФВ и СНпФВ представлены в таблице 3. Гендерных различий, а также различий в зависимости от возраста, уровня гликемии, медикаментозной терапии в уровнях циркулирующих биомаркеров на данной выборке не выявлялось.

При анализе связей молекулярных биомаркеров, отражающих патогенетические механизмы ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40%, была выявлена сильная положительная корреляция между уровнем Nt-proBNP и ИОЛП (r=0,44; p=0,003) и отрицательная взаимосвязь между концентрацией TIMP-1 и КДО ЛЖ (r=-0,68; p=0,042).

Обсуждение

С каждым десятилетием список потенциальных механизмов, способствующих развитию СН на фоне СД, продолжает расширяться. Основные процессы, способствующие ремоделированию сердца и предрасполагающие к развитию симптомной СН, включают оксидативный стресс, воспаление, нарушение чувствительности сердечной ткани к инсулину, нарушение метаболических процессов, в т.ч. обмена кальция в миокарде, дисфункцию митохондрий и эндотелия, нейрогуморальную активацию и гибель кардиомиоцитов. Этот далеко не полный перечень сложных процессов, опосредованных гипергликемией, приводит к гипертрофии, избыточному диффузному фиброобразованию и сердечному стеатозу. Ремоделирование сердца и нарушение микроваскулярной коронарной перфузии способствуют развитию диастолической дисфункции [3, 4, 12, 13].

Сегодня пациенты с СД и ХСН в отсутствие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, гипертония и атеросклероз, являются скорее исключением, чем правилом в медицинской практике, определяя сложный клинический фенотип СН преимущественно с ФВ ЛЖ >40%. В представленное исследование были включены именно такие пациенты с СД2, СНпФВ и СНсФВ ЛЖ, имеющие дополнительные кардиометаболические факторы риска СН (повышенный ИМТ и АГ) и более чем в половине случаев наличие ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что наряду с АГ инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД2 ассоциированы с увеличением ММ и ОТС ЛЖ [14] и предрасполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ, что было отмечено в нашем исследовании. Надо заметить, что больные с СНпФВ на фоне СД2 характеризовались повышенными значениями КДО, КСО, индексных показателей ММ ЛЖ и более высокими значениями Nt-proBNP по сравнению с пациентами с СНсФВ. Это наблюдение согласуется с данными Saikhan L, et al. (2019), проведших сравнительное исследование структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с СНсФВ и СНпФВ, из которых более трети имели СД на фоне АГ и ИБС [15]. Аналогичные паттерны ЭхоКГ изменений и молекулярного биопрофиля были представлены и в дру-

гих более ранних протоколах, что позволило рассматривать СНпФВ как начальную стадию СНнФВ [16]. У пациентов с ХСН увеличение размеров ЛП является индикатором длительного повышения давления наполнения ЛЖ, а объём и функция ЛП — предикторами повышения мозговых натрийуретических пептидов [15, 17]. Мы не выявили корреляций между параметрами диастолической дисфункции и уровнем Nt-proBNP, однако сильная положительная связь с маркером миокардиального стресса и ИОЛП подтверждает ассоциацию параметров ЛП с нейрогормональной активацией сердца при СНпФВ и СНсФВ на фоне СД2.

На сегодняшний день сравнительные исследования, посвященные изучению биопрофиля пациентов с ХСН, имеющих разную ФВ ЛЖ, показывают, что пациенты с СНпФВ имеют промежуточный профиль биомаркеров, ассоциированный как с показателями миокардиального стресса, так и с маркерами воспаления и фиброза [18-20]. Несмотря на высокую встречаемость СД у больных СНпФВ и СНсФВ в этих исследованиях, данные о влиянии гликемического статуса у пациентов этих фенотипических групп ХСН на молекулярный биопрофиль не анализировались. В представленной работе мы впервые предприняли попытку сравнительного анализа широкого спектра биомаркеров у пациентов со стабильным течением СН и ФВ ЛЖ >40% на фоне СД2.

sST2 является биомаркером воспаления и фиброза, повышение его уровня наблюдается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, у пациентов с абдоминальным ожирением, СД [21]. Значительно более низкая вариабельность данного показателя в сравнении с Nt-proBNP делает его перспективным для оценки прогноза выживаемости пациентов с ХСН. На сегодняшний день sST2 рецептор рассматривают в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с ХСН и ИБС [7]. В нашей когорте сывороточные уровни sST2 у пациентов с СНпФВ не отличались от показателей пациентов СНсФВ, что согласуется с данными Song Y, et al. (2020) [22]. Отсутствие различий в сывороточных концентрациях sST2 контрольной и исследуемых групп может объясняться включением пациентов с нетяжёлой ХСН и оптимальной медикаментозной терапией СН. Несмотря на прогностическую ценность sST2 в отношении исходов у пациентов с СНпФВ, продемонстрированную в ряде исследований, его роль и место в прогнозировании течения заболевания данного фенотипа ХСН на фоне СД до конца не определена [18, 19, 21, 22].

В исследуемой когорте пациентов было выявлено повышение галлектина-3 по сравнению с группой лабораторного контроля, что подтверждает напряженность процессов воспаления и фиброза у пациентов с ХСН, СД2 и дополнительными множественными этиологическими факторами СН. Хотя в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана роль галектина-3 в патогенезе ХСН и его прогностическая ценность, главным образом, при СНсФВ, нам не удалось выявить различий в его концентрациях между СНпФВ и СНсФВ у пациентов с СД2. Аналогичные данные были получены в исследовании Moliner P, et al. (2018), включившем амбулаторных пациентов из Испании, треть из которых имела СД и более тяжёлый ФК ХСН [18]. Увеличение уровня сывороточного галлектина-3 рассматривается как адаптивная реакция в ответ на воспаление при инсулинорезистентности и нарушении метаболизма глюкозы, однако данные о прогностической ценности галлектина-3 по отношению к другим традиционным биомаркерам при ХСН на фоне СД2 неоднозначны [21, 23, 24].

Согласно современным представлениям, дисбаланс фракций коллагена с преобладанием количества более жесткого коллагена I типа (коллагена с большим количеством поперечных сшивок) по отношению к коллагену III типа составляет основу диффузного фиброза, играя определяющую роль в повышении жесткости миокарда. Этот процесс может быть существенно активирован при СД вследствие формирования в условиях гипергликемии и оксидативного стресса избыточного количества конечных продуктов гликирования, способных повышать миокардиальную жесткость или прямо, путем перекрестного соединения волокон коллагена и эластина, или косвенно, посредством стимулирования окислительного стресса через усиление продукции более жесткого коллагена I типа при сокращении продукции оксида азота [3, 4].

Исследование циркулирующих маркеров фиброза в сыворотке крови показало повышение содержания маркера синтеза коллагена I типа у пациентов с СН, причем уровень PICP был достоверно больше в группе пациентов с СНпФВ по сравнению с пациентами СНсФВ. В литературе на текущий момент представлены немногочисленные исследования, посвященные изучению данного маркера обмена экстрацеллюлярного матрикса при СНпФВ в основном в рамках метаанализов рандомизированных клинических исследований [25]. Учитывая неоднозначные данные о диагностической значимости PICP в зависимости от этиологии СН, сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм коллагена, выявленные различия в концентрациях описываемого биомаркера по результатам нашего исследования требуют дальнейшего изучения [26, 27].

Наряду с маркерами фиброобразования в обмене экстрацеллюлярного матрикса важную роль играют металлопротоиназы и их ингибиторы, определяя направленность процессов деградации коллагена. Было

показано, что изменения в уровне MMP-9, а также её ингибитора TIMP-1, наблюдаются при различных патологических состояниях, ассоциированных с неспецифическим воспалением, а баланс соотношения MMP-9/TIMP-1 зависит от этиологической причины и временной точки сердечно-сосудистого континуума [7, 8, 10, 28]. Несмотря на многочисленные доказательства о дисбалансе в системе MMP-9 при нарушении углеводного обмена, сведения о направленности изменений в системе MMP-9/TIMP-1 при СД2 крайне противоречивы. Роль металлопротеиназ и их ингибиторов в биологии экстрацеллюлярного матрикса миокарда и других органов-мишеней при СД остается в зоне научных интересов медицинского сообщества [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что свободные жирные кислоты и инсулин, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, способствуют активации MMP-9. С другой стороны, провоспалительный цитокин лептин, повышенная концентрация которого наблюдается при ожирении и СД2, приводит к увеличению продукции MMP-9 и TIMP-1, а адипонектин, ассоциированный с антиатеросклеротическими и противовоспалительными эффектами при ожирении, снижает выработку MMP-9. Активность MMP-9 увеличивается в эпикардиальной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом [29]. Как и в исследовании Lewandowski KC, et al. (2011), мы зафиксировали снижение сывороточной концентрации MMP-9 у пациентов с СД2 и ХСН по сравнению с группой контроля, не достигнув порога значимости [30]. Следует заметить, что низким уровням MMP-9 у исследуемой когорты пациентов могут способствовать медикаментозные влияния ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов, бета-адреноблокаторов, сахароснижающая терапия, в т.ч. прием метформина [30]. Интересно, что соотношение MMP-9 и ее прямого ингибитора TIMP-1 значимо уменьшалось в группах больных по сравнению с группой контроля, особенно у пациентов с более тяжелым структурно-функциональным ремоделированием сердца, что может в определённой степени указывать на преобладание процессов образования экстрацеллюлярного матрикса у данной категории пациентов. Этот вывод подтверждает выявленная нами отрицательная связь TIMP-1 с КДО ЛЖ. Роль MMP и их ингибиторов в патофизиологии и прогнозе при различных фенотипах СН до конца не определена и продолжает изучаться. На сегодняшний день очевидно, что направленность экспрессии MMP определяется характером патологического процесса и стадией ХСН [28].

Ограничения исследования. Небольшой объем выборок, а также наличие возможных факторов, неучтенных в исследовании, могут оказывать влияние на концентрации биомаркеров. В протокол не включались пациенты с тяжелой СН III-IV ФК и пациенты с низкой ФВ ЛЖ, которые, несомненно, могут представлять научный интерес для более полного понимания фенотипа СНпФВ на фоне СД2. Проводилось исследование сывороточной концентрации MMP-9, TIMP-1, что может искусственно завышать показатели данных биомаркеров при сравнении с уровнями, определяемыми в образцах плазмы крови [31].

Заключение

1. Пациенты с СНпФВ на фоне СД2 имеют повышенные значения объёмных показателей и индексных показателей ММ ЛЖ, а их молекулярный биопрофиль характеризуется более высокими концентрациями маркера миокардиального стресса Nt-proBNP и маркера образования коллагена I типа PICP по сравнению с пациентами с СНсФВ, что свидетельствует о более значимом ремоделировании и ассоциируемом с ним процессе фиброобразования у данной фенотипической когорты пациентов с ХСН.

2. Направленность изменений в системе MMP-9/TIMP-1 может отражать снижение антифибротических процессов в данной точке сердечно-сосудистого ремоделирования у исследуемых фенотипических групп пациентов с СД2, что подтверждается отрицательной взаимосвязью между концентрацией TIMP-1 и КДО ЛЖ.

3. Целесообразны проспективные исследования на больших выборках с применением мультибиомаркерной модели прогнозирования, стратификации рисков и оценки эффективности различных протоколов сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и различными фенотипами ХСН с последующей валидацией значимых биомаркеров в клинические алгоритмы.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052.

Литература/References

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyanset V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
2. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. Diabetes & Vascular Disease Research. 2018;15(6):494-503. doi:10.1177/1479164118794619.
3. Paulus W, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62:263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev. 2013;18:149-66. doi:10.1007/s10741-012-9313-3.
5. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? Kardiologiia. 2018;58(S12):4-10. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? Кардиология. 2018;58(12S):4-10. doi:10.18087/cardio.2609.
6. Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. Heart Fail Rev. 2019;24(6):867-903. doi:10.1007/s10741-019-09807-z.
7. Ibrahim N, Januzzi J. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. Circ Res. 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
8. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. Circulation. 2010;121:1645-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912774.
9. Levick S, Widiapradja A. The Diabetic Cardiac Fibroblast: Mechanisms Underlying Phenotype and Function Int. J. Mol. Sci. 2020;21:970. doi:10.3390/ijms21030970.
10. Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, et al. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2019;59(5):61-6. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О и соавт. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него. Кардиология. 2019;59(5):61-6. doi:10.18087/cardio.2019.5.10258.
11. Mueller C, McDonald K, de Boer R, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Failure. 2019; 21(7):715-31. doi:10.1002/ejhf.1494.
12. Kenny H, Abel E. Heart failure in type 2 diabetes mellitus impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. Circ Res. 2019;124:121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
13. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac Steatosis in Diabetes Mellitus. A ^{1}H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. Circulation. 2007;116(10):1170-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645614.
14. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
15. Saikhan L, Hughes D, Chung W, et al. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(3):279-90. doi:10.1093/ehjci/jey171.
16. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Failure. 2014;(16):1049-55. doi:10.1002/ejhf.159.
17. Prastaro M, Paolillo S, Savarese G, et al. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide and left atrial function in patients with congestive heart failure and severely reduced ejection fraction European Journal of Echocardiography. 2011;(12):506-13. doi:10.1093/ejechocard/jer070.
18. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. International Journal of Cardiology. 2018;(257):188-92. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
19. Tromp J, Khan M, Mentz R, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients with a Mid-Range Ejection Fraction. 2017;5(7):507-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.007.
20. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Failure. 2017;(19):1574-85. doi:10.1002/ejhf.813.
21. Berezin A. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: Emerging role of cardiac biomarkers Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Volume. 2019;13(2):995-1003. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.018.
22. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Int. J. Cardiol. 2020;(304):95-100. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
23. de Boer R, van Veldhuisen D, Gansevoort R, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J Intern Med. 2012;(272):55-64. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x.
24. Alonso N, Lupón J, Barallat J, et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers Cardiovasc Diabetol. 2016;15:151. doi:10.1186/s12933-016-0470-x.
25. Xiang Y, Shi W, Li Z, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2019;98(13):e14967. doi:10.1097/MD.0000000000014967.
26. Karetnikova V, Kashtalap V, Kosareva S, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Therapeutic archive. 2017;01:88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Каштлап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;01:88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
27. Zaitsev VV, Gurshchenkov AV, Mitrofanova LB, et al. Clinical significance of different assesment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologiia. 2020;60(3):44-50. (In Russ.) Зайцев В.В., Гурщенков А.В., Митрофанова Л.Б. и др. Клиническое значение различных методов оценки миокардиального фиброза при гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология. 2020;60(3):44-50. doi:10.18087/cardio.2020.3.n561.
28. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. ESC Heart Failure. 2017;4:321-30. doi:10.1002/ehf2.12137.
29. Berg G, Barchuk M, Miksztowicz V. Behavior of Metalloproteinases in Adipose Tissue, Liver and Arterial Wall: An Update of Extracellular Matrix Remodeling. Cells. 2019;8(2):158. doi:10.3390/cells8020158.
30. Lewandowski K, Banach E, Bieńkiewicz M, et al. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. Arch Med Sci. 2011;7(2):294-303. doi:10.5114/aoms.2011.22081.
31. Ceron C, Luizon M. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. European Journal of Clinical Investigation. 2016;46(1):104-5. doi:10.1111/eci.12537.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4132

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Иванова О. А.[1,2], Игнатьева Е. В.[1], Лелявина Т. А.[1], Галенко В. Л.[1], Комарова М. Ю.[1], Борцова М. А.[1], Ситникова М. Ю.[1], Костарева А. А.[1,3], Сергушичев А. А.[2], Дмитриева Р. И.[1]

Цель. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается истощением скелетной мускулатуры и непереносимостью физических нагрузок. Целью настоящего проекта было исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического эффекта персонализированных физических тренировок у пациентов с ХСН.

Материал и методы. Секвенирование РНК, полученной из биоптатов мышц скелетной мускулатуры до и после двенадцатинедельного курса тренировок, было использовано для выявления изменений экспрессии генов и сигнальных путей, индуцированных программой физической реабилитации пациентов с ХСН.

Результаты. Мы показали, что персонализированные физические тренировки у пациентов с ХСН стимулируют активацию молекулярных путей, контролирующих дифференцировку и функционирование скелетной мусулатуры: коммитирование клеток-предшественников мышечной ткани; механизмы, регулирующие высвобождение кальция и чувствительность сократительного аппарата миофибрилл, электрическую возбудимость мышечной мембраны, генерацию протонного градиента синаптических везикул, поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+. Также анализ дифференциально экспрессирующихся генов выявил повышение экспрессии транскрипционных факторов MyoD и MEF2, ответственных за дифференцировку стволовых клеток мышц, и саркомерных генов *MYOM1*, *MYOM2*, *MYH7*. Наряду с этим наблюдалась активация экспрессии гена секретируемого сигнального белка CYR61, кандидата на роль прогностического биомаркера для пациентов с ХСН.

Заключение. Наши данные показывают, что благоприятный эффект персонализированных аэробных физических тренировок у больных с ХСН зависит, по крайней мере, частично, от улучшения физиологических и биохимических показателей скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, физические тренировки, истощение скелетной мускулатуры, РНК-секвенирование, сигнальные пути, экспрессия генов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 16-15-10178.

[1]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт Петербург, Россия; [2]Университет ИТМО, Санкт Петербург, Россия; [3]Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Иванова О. А. — м.н.с., группа клеточной биологии, Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ORCID: 0000-0002-6163-2162, Игнатьева Е. В. — м.н.с., лаборатория молекулярной кардиологии, Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ORCID: 0000-0002-1423-6562, Лелявина Т. А. — в.н.с., НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Галенко В. Л. — м.н.с., НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Комарова М. Ю. — м.н.с., группа клеточной биологии, Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ORCID: 0000-0002-7520-090X, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Ситникова М. Ю. — профессор кафедры внутренних болезней, зав. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Костарева А. А. — директор, Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Сергушичев А. А. — доцент факультета информационных технологий и программирования, ORCID: 0000-0003-1159-7220, Дмитриева Р. И.* — в.н.с., руководитель группы клеточной биологии, Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ORCID: 0000-0002-3073-7914.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
renata.i.dmitrieva@gmail.com

АП — анаэробный порог, МАРК — митоген-активированные протеинкиназы, СК — стволовые клетки, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VO_2 — поглощение кислорода.

Рукопись получена 30.09.2020
Рецензия получена 15.10.2020
Принята к публикации 15.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Иванова О. А., Игнатьева Е. В., Лелявина Т. А., Галенко В. Л., Комарова М. Ю., Борцова М. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Сергушичев А. А., Дмитриева Р. И. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4132. doi:10.15829/1560-4071-2020-4132

Transcriptome analysis of skeletal muscles revealed the effect of exercise on the molecular mechanisms regulating muscle growth and metabolism in patients with heart failure

Ivanova O. A.[1,2], Ignatieva E. V.[1], Lelyavina T. A.[1], Galenko V. L.[1], Komarova M. Yu.[1], Bortsova M. A.[1], Sitnikova M. Yu.[1], Kostareva A. A.[1,3], Sergushichev A. A.[2], Dmitrieva R. I.[1]

Aim. Heart failure (HF) is accompanied by skeletal muscle atrophy and exercise intolerance. The aim was to study the molecular mechanisms underlying the therapeutic effect of personalized exercise in patients with HF.

Material and methods. RNA sequencing obtained from skeletal muscle biopsies before and after a 12-week exercise course was used to identify changes in gene expression and signaling pathways induced by the physical rehabilitation program for patients with HF.

Results. We have shown that personalized exercise program in patients with HF stimulates the activation of molecular pathways regulating the differentiation and functioning of skeletal muscles: commitment of muscle progenitor cells; mechanisms regulating the calcium release and sensitivity of myofibrillar contraction, electrical excitability of the muscle membrane, synaptic vesicle proton gradient creation, maintenance of electrochemical gradients of Na^+/K^+. Also, the analysis of differentially expressed genes revealed an increase in the expression

of transcription factors MyoD and MEF2, which are responsible for the differentiation of muscle stem cells, and sarcomeric genes *MYOM1*, *MYOM2*, *MYH7*. Along with this, we observed activation of the CYR61 expression — a potential prognostic biomarker for HF patients.

Conclusion. Our data show that the beneficial effect of personalized aerobic exercise in patients with HF depends, at least in part, on an improvement in the physiological and biochemical parameters of skeletal muscle.

Key words: heart failure, exercise, skeletal muscle atrophy, RNA sequencing, signaling pathways, gene expression.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 16-15-10178).

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; [2]ITMO University, St. Petersburg, Russia; [3]Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Ivanova O. A. ORCID: 0000-0002-6163-2162, Ignatieva E. V. ORCID: 0000-0002-1423-6562, Lelyavina T. A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Komarova M. Yu. ORCID: 0000-0002-7520-090X, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Sergushichev A. A. ORCID: 0000-0003-1159-7220, Dmitrieva R. I.* ORCID: 0000-0002-3073-7914.

*Corresponding author: renata.i.dmitrieva@gmail.com

Received: 30.09.2020 **Revision Received:** 15.10.2020 **Accepted:** 15.10.2020

For citation: Ivanova O. A., Ignatieva E. V., Lelyavina T. A., Galenko V. L., Komarova M. Yu., Bortsova M. A., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A., Sergushichev A. A., Dmitrieva R. I. Transcriptome analysis of skeletal muscles revealed the effect of exercise on the molecular mechanisms regulating muscle growth and metabolism in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4132. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4132

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее жизнеугрожающих состояний у сердечно-сосудистых пациентов в мире. При ХСН функциональные и метаболические изменения выявляются не только в сердечной мышце, но и в ткани скелетной мускулатуры: гипоксия, системное воспаление, окидативный стресс, нарушение клеточных механизмов окисления жирных кислот и митохондриальная дисфункция являются факторами, способствующими ХСН-индуцированному повреждению мышечной ткани. Патологические изменения скелетной мускулатуры включают развитие мышечной атрофии, развитие инсулинорезистентности, нарушение регуляции липидного обмена и патологическое замещение мышечной ткани на фиброзную и жировую. Все эти факторы приводят к развитию саркопении, снижению качества жизни и ухудшению прогноза у пациентов с ХСН [1]. Разработка эффективных профилактических и терапевтических стратегий борьбы с саркопенией у пациентов с ХСН остается нерешенной проблемой. В настоящее время программы аэробных физических тренировок признаны эффективной и безопасной терапевтической тактикой профилактики развития саркопении у пациентов с ХСН и внесены в практические рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) [2].

Обычно спортивные тренировки стимулируют увеличение массы скелетной мускулатуры за счет активации сателлитных клеток и реализации их потенциала миогенной дифференцировки. Недавно мы показали, что в мышечной ткани пациентов с ХСН хронически активирована программа регенерации мышечной ткани, которая не завершается формированием "взрослой", функциональной мышечной ткани; такое состояние является патологическим и было описано ранее для разных типов мышечных дистрофий [3]. Однако в стандартизированных условиях *in vitro* резидентные стволовые клетки (СК) скелетной мускулатуры пациентов с ХСН активно дифференцировались в миотрубки, демонстрируя сохранность регенеративного потенциала мышечной ткани при ХСН [3]. Таким образом, мы пришли к заключению, что активация резидентной СК у пациентов с ХСН возможна, и правильно подобранная программа физической реабилитации может способствовать активации регенераторного потенциала СК скелетной мускулатуры, восстановлению мышечной ткани и росту, препятствовать развитию саркопении и увеличивать толерантность к физическим нагрузкам.

Очевидно, что важной задачей при назначении терапевтической тренировочной программы является определение оптимальной/персонализированной интенсивности физических нагрузок для каждого пациента. В качестве параметров толерантности к физической нагрузке рассматривают анаэробный, или лактатный, порог (АП) и пиковое поглощение кислорода (VO_2); эти же параметры известны как показатели тяжести и прогноза ХСН [4]. АП определяется как интенсивность упражнений до достижения точки перегиба, при которой концентрация лактата в крови начинает нарастать быстрее, чем мышцы могут его утилизировать; таким образом, АП дает представление о том, как мышцы используют доступный кислород, являясь более информативным показателем общей работоспособности по сравнению с пиковым VO_2 [5]. Ранее было показано, что назначение индивидуальной программы аэробных упражнений, основанной на определении АП, приводит к лучшему терапевтическому результату (пик VO_2, фракция выброса левого желудочка, толерантность к физической нагрузке), чем назначение аэробных тренировок на основе оценки пика VO_2 [6-8]. Также, наряду с клиническим ответом, гистологический анализ выявил уменьшение толщины как мышечных волокон, так и эндомизия после курса физических упражнений, что указывает на стабилизацию системы механотрансдукции скелетной мускулатуры пациентов в ответ на 12-нед. курс персонализированной программы физической реабилитации пациен-

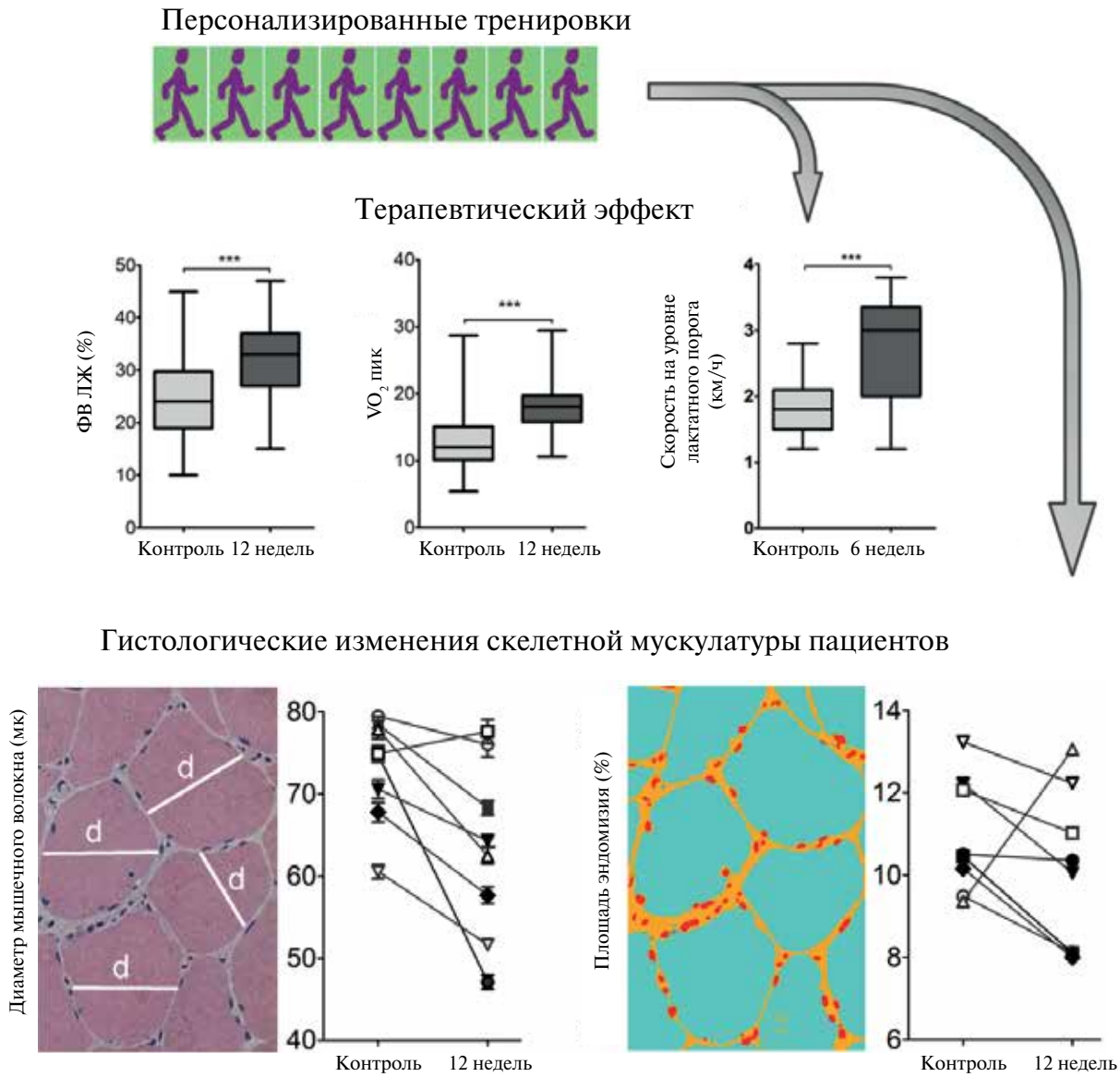


Рис. 1. Обобщенные результаты комплексного ответа пациентов на персонализированную программу физической реабилитации. Адаптировано из [9].
Примечание: индивидуальная программа тренировок определялась как рабочая нагрузка на уровне АП или близком к нему (LT1). Биопсии мышц у 8 пациентов были взяты до и после 12 нед. тренировки: гистологический анализ использовался для оценки морфологии мышц. Верхняя панель: большинство пациентов продемонстрировали положительный клинический ответ в ходе выполнения программы физической реабилитации: пик VO_2, фракция выброса левого желудочка, скорость ходьбы на уровне АП. Нижняя панель: изменения диаметра мышечного волокна и толщины эндомизия в ответ на программу физической реабилитации.
Сокращение: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АП — анаэробный порог.

тов [9]. Результаты предшествующих исследований обобщены на рисунке 1.

Целью этого исследования было оценить влияние персонализированных физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Исследование одобрено Комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (№ 54/14.03.2016) и проводилось в соответствии с действующими стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, участвующие в программе, до включения в исследование подписали одобренное Советом по институциональному обзору заявление об информированном согласии.

Протокол лечебной физкультуры. Индивидуальная программа физической реабилитации больных ХСН включала 1 ч ходьбы с интенсивностью нагрузки 90% на уровне АП (оценивалась как скорость, км/ч) не менее 4-5 раз в нед.; больные должны были вести

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, которыми были предоставлены образцы биопсии

Доноры	HF1	HF2	HF3	HF4	HF5	HF6
Возраст, лет	56	48	63	61	56	62
ИМТ, кг/м^2	27,07	26,46	24,1	32,87	26,77	23,32
ФВ ЛЖ, %	25	20	11	24	28	40
VO_2 пик (мл/кг/мин)	16,2	13,6	17,3	11	13,1	22,5
Этиология заболевания (ДКМ/ИБС)	ДКМ	ДКМ	ИБС	ИБС	ИБС	ИБС

Примечание: все пациенты находились на стабильных индивидуально подобранных режимах медикаментозной терапии, включающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы; не имели сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС, фибрилляция предсердий, анемия).

Сокращения: ДКМ — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, VO_2 — поглощение кислорода.

дневник самоконтроля (оценивался ежемесячно); коррекция тренировочной нагрузки проводилась на втором амбулаторном визите; все больные наблюдались кардиологом в амбулаторном отделении. Образцы биопсий 3 пациентов до и после 12-нед. курса индивидуальных тренировок были использованы для анализа транскриптома с помощью РНК-секвенирования; всего исследовалось 6 образцов. Клинические и гистологические результаты пациентов СН до и после физической реабилитации описаны на рисунке 1 и в предыдущем исследовании [9].

Выделение и секвенирование РНК. РНК выделяли из мышечных биопсий с использованием ExtractRNA (#BC032, Evrogen); качество устанавливали с помощью Bioanalyser 2100 (Agilent Technologies), используя BA RNA nano kit; концентрации РНК были определены на Nanodrop 1000 (Thermo Scientific). Библиотеки для секвенирования 3'-концевых последовательностей мРНК были подготовлены с использованием набора Quantseq 3'mRNA-Seq Library Prep Kit for Illumina (FWD) (Lexogen). Секвенирование РНК проводили на Illumina MiSeq в режиме одноконцевого чтения. Длина прочтений составляла 150 п.н., среднее число ридов — 0,93 млн на образец. Результаты секвенирования 6 образцов, описанных в этой статье, выложены в открытую базу данных GEO под номером GSE134698.

Обработка данных РНК-секвенирования. Необработанные данные были получены в формате FASTQ непосредственно из MiSeq. Качество оценивалось с помощью программы FastQC (v0.11.5) (доступно онлайн по адресу: http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc). Фильтрация ридов и удаление адаптерных последовательностей выполнены с помощью программы fastp (v0.20.0). Прочтения были выровнены на геном человека GRCh38.p12, используя маппер STAR v2.5 и аннотацию GENCODE v28. Выровненные риды подсчитывались с помощью программы featureCounts. Топ 12 тыс. наиболее экспрессируемых генов были выбраны после квантильной и логарифмической нормализации для анализа дифференциальной экспрессии. Дифференцированно экспрессируемые гены определяли с помощью программного пакета DESeq2 для R. Данные были нормализованы в парах образцов для каждого пациента, разница в экспрессии была рассчитана между двумя состояниями: до и после физической нагрузки. Значения p-value скорректированы с помощью процедуры Бенджамини-Хохберга и отфильтрованы с применением критерия FDR =0,1. Анализ обогащения набора генов (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) проводился для нахождения активированных и деактивированных молекулярных путей с использованием пакета fgsea [10], наборы генов были взяты из базы данных Gene Ontology Biological Processess; критерий значимости для путей FDR =0,1.

Результаты

Реакция транскриптома скелетных мышц на физическую нагрузку у пациентов с ХСН. Анализ РНК-секвенирования является стандартным типом анализа, позволяющим получить механистическое понимание клеточной сигнализации в мышцах [11]. Для определения молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического исхода, было проведено 3'мРНК-секвенирование на парах биоптатов скелетных мышц, полученных от трех пациентов с ХСН до и после 12 нед. физической нагрузки. Однако секвенирование образцов HF3 и HF6 имело недостаточную глубину покрытия, в то время как HF2 отличался низким количеством назначенных генов (табл. 1).

График принципиальных компонент продемонстрировал обусловленные тренировками изменения транскриптома скелетных мышц во всех трех парах биопсий, хотя разница между пациентами также была значительной (рис. 2А).

Для сравнения образцов до и после тренировок был составлен список дифференциально экспрессируемых генов, важных для развития и функционирования скелетных мышц (табл. 2). Мы применили

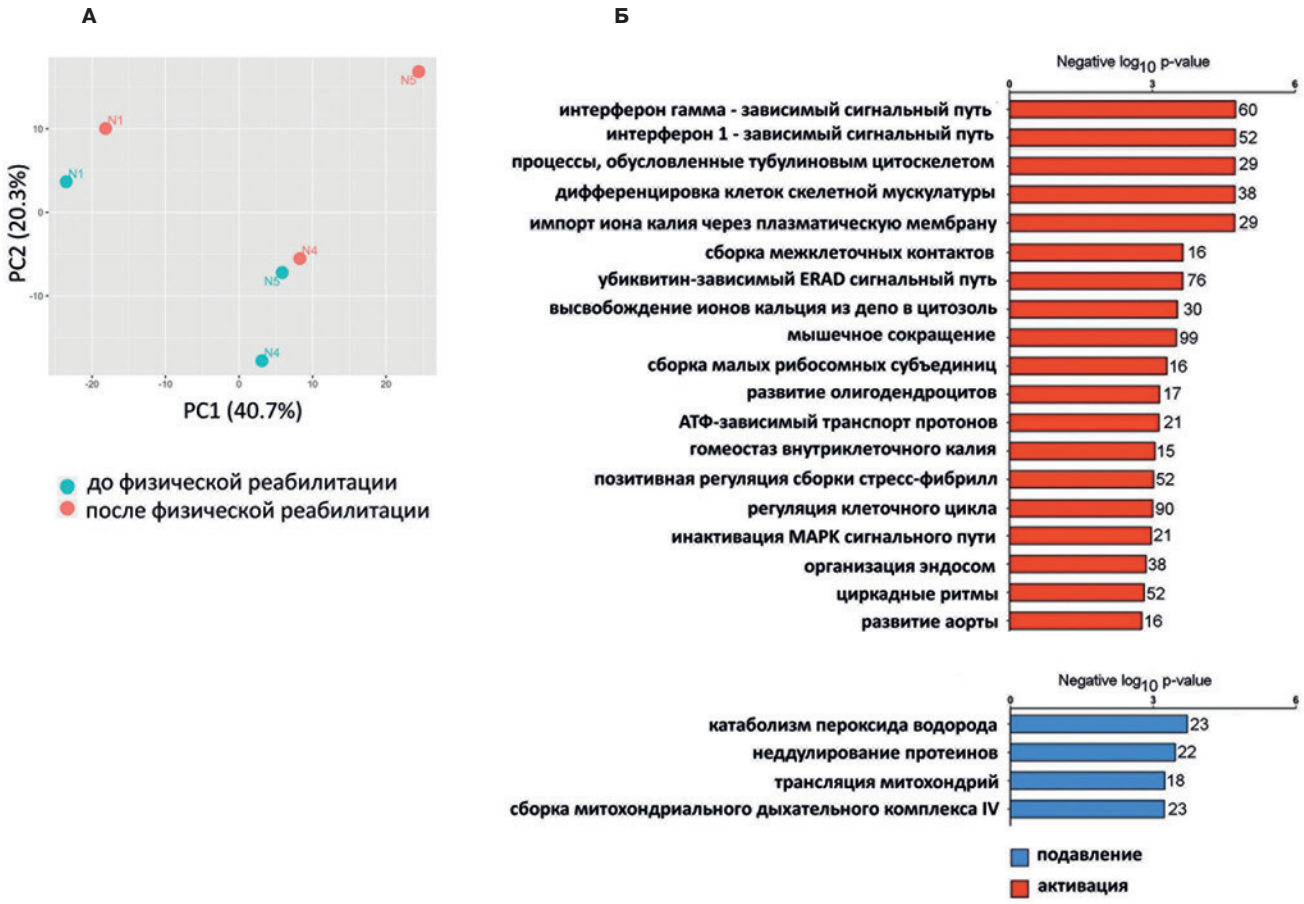


Рис. 2. Изменения сигнальных путей в скелетных мышцах пациентов с ХСН после 12 нед. физической нагрузки. **А.** График PCA (PCA — principal component analysis, принципиальные компоненты 1 и 2) для образцов пациентов показывает изменения в транскриптоме. Синим цветом обозначены образцы, взятые до прохождения курса реабилитации, красным — после. **Б.** Биологические процессы, которые были значительно (FDR =0,1) активированы (красный) или подавлены (синий) в тренированных мышцах относительно нетренированных (abs (NES) >1,7) после 12-нед. программы реабилитации пациентов с СН (n=3). Представлены значения p-value <0,001; числа показывают количество генов, участвующих в активации/подавлении данного пути. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

анализ обогащения набора генов (GSEA) и идентифицировали 26 биологических процессов и путей, которые были значимо активированы или подавлены после курса тренировок (рис. 2Б). Полный список подмножеств генов, участвующих в активации/дезактивации каждого молекулярного пути, приведен в таблице 2. Почти все гены и пути, идентифицированные как значительно апрегулированные, могут быть отнесены к следующим трем группам. Во-первых, это гены, участвующие в росте и регенерации мышц (*MEF2, MyoD, HSP90, IER5*). В список генов, принадлежащих к пути "дифференцировка клеток скелетной мускулатуры", вошли транскрипционный фактор *MYOD* и миоцит-специфический энхансерный фактор *MEF2*, который взаимодействует с членами семейства *MyoD* в процессе стимуляции регенерации мускулатуры. Кроме того, повышена экспрессия гена *NACA*, участвующего в регуляции постнатального роста и регенерации скелетных мышц.

Во-вторых, мы выявили повышенную регуляцию саркомерных генов и генов, вовлеченных в сигнальный путь регуляции кальция. Те и другие участвуют в сокращении и расслаблении мышц (*MYH7*, *ACTA1*, *TNNT1*, *TNNI3*, *TNNI1*, *MYL9*, *MYOM2*, *MYOM1*, *RYR1*).

Третья группа значимо апрегулированных генов включала гены, играющие критическую роль в поддержании структурной целостности мышечных волокон, включая компоненты актин-интегринового цитоскелета и актин-модулирующие гены (*ACTB*, *ACTG1*, *GSC*, *LIMS2*). Эта группа также содержит подмножество генов, ассоциированных с Z-диском (*FLNC*, *PLEC*, *KLHL40*, *SYNPO2L*, *HSPB7*). Сигнальные гены, вовлеченные в механодетекцию и механотрансдукцию, также были апрегулированы (*CYR61*).

Кроме того, мы обнаружили повышенную экспрессию генов, относящихся к сигнальному пути, регулирующему гидролиз АТФ, связанный с протонным транспортом (табл. 1), а именно, генов, опосредующих ацидификацию внутриклеточных органелл эукариот, необходимых для генерации протонного градиента в синаптических пузырьках (*ATP6V1B2*,

ATP6V1F, *ATP6V0A1*, *ATP6AP1*, *ATP6V0D1*), и генов, ответственных за поддержание электрохимических градиентов ионов Na^+/K^+ через плазматическую мембрану (*ATP1A1*, *ATP1A2*). Мы также наблюдали повышенную экспрессию генов, участвующих в инсулинзависимом транспорте глюкозы (*GLUT4*) и функционировании митохондрий (*SLC25A4*, *NDUFS3*, *LYRM7*, *ND6*).

Обсуждение

Основной вывод настоящего исследования заключается в том, что вызванное тренировкой улучшение здоровья, включая повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с СН, было связано с активацией сигнальных путей, ответственных за потенциал регенерации скелетных мышц: результаты анализа секвенирования транскриптомов до и после курса упражнений определенно указывают на вызванную тренировками стимуляцию мышечной регенерации и функции у пациентов с СН (рис. 2Б).

Это наблюдение важно и ново: большинство опубликованных работ содержат доказательства, подтверждающие мнение о том, что СК скелетных мышц больных с СН плохо поддерживают рост мышц из-за ряда патологических факторов, включая ингибирование активации и пролиферации сателлитных клеток белком Ang II через его рецептор I типа [12], более низкую плотность капиллярной сети в мышцах [13], устойчивую активацию основных путей деградации белков — протеосомного и лизосомально-аутофагического [14]. В наших последних работах, однако, мы продемонстрировали, что в стандартизированных условиях *in vitro* СК скелетных мышц и костного мозга, полученные от пациентов с СН, не теряют регенеративного потенциала, что свидетельствует о том, что стабилизация микроокружения *in vivo* может привести к физиологически значимой активации СК [3, 15]. В настоящей работе мы показываем, что этот потенциал может быть стимулирован у пациентов с СН с помощью персонализированного курса тренировок, что приводит к предотвращению мышечного истощения и повышению толерантности к физической нагрузке.

В норме адаптация, обусловленная тренировкой, у здоровых людей отражается изменениями в сократительных белках и их функциях, митохондриальной функции, метаболической регуляции, внутриклеточной сигнализации и транскрипционных изменениях (обзор в работе [16]). У пациентов с СН снижена максимальная производительная способность, поэтому относительная нагрузка у пациентов с СН выше, чем у здоровых доноров, и этот вопрос следует учитывать при сравнении данных, полученных от здоровых доноров и пациентов с СН. Кроме того, непереносимость физической нагрузки у пациентов с СН может быть результатом снижения окислительного метаболизма и усиления глюконеогенеза в тренированных мышцах и/или из-за низкого уровня доставки кислорода и физической инертности пациентов с СН, или того и другого, и эти ограничения также следует учитывать. Поэтому, чтобы установить правильную персонализированную интенсивность упражнений, мы определили LT1 для каждого пациента и назначили 60-минутную скорость ходьбы на уровне LT1 или близком к нему. Наблюдаемые изменения транскриптома у пациентов с СН (рис. 2) хорошо согласуются с данными, полученными другими для здоровых доноров: индуцированный физической нагрузкой специфический транскриптомный ответ на сократительную активность был описан для здоровых доноров [17], в работе Dickinson JM, et al. (2018) авторы обнаружили специфичный для аэробных упражнений кластер генов, связанный с убиквитинированием [18]. Однако следует иметь в виду, что данные от здоровых доноров были получены для короткого курса физических упражнений, в то время как наши пациенты проходили длительную программу тренировок, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Важно отметить, что в нашей работе мы также обнаружили повышенную регуляцию генов, участвующих в модуляции внутриклеточных сигнальных путей TGFβ и WNT, которые важны для регуляции васкуляризации тканей [19]. Кроме того, известно, что дифференциально экспрессируемый ген *CYR61*, относящийся к группе белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGF) (табл. 2), участвует в регуляции ангиогенного фактора VEGF через механизмы цитоскелетной механотрансдукции [20], а увеличение его экспрессии в скелетных мышцах как на уровне мРНК, так и на уровне белка было обнаружено у здоровых людей после физической нагрузки. Кроме того, было показано, что сывороточный уровень CYR61 коррелирует со смертностью в течение 6 мес. у пациентов с острой СН, и авторы предложили сывороточный CYR61 в качестве перспективного прогностического биомаркера для пациентов с СН [21]. Эти данные вместе с нашими наблюдениями указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для уточнения роли CYR61 в патогенезе СН, тканеспецифических функций CYR61, его диагностической и прогностической значимости при СН.

Ключевым наблюдением в нашем исследовании является вызванная тренировкой стимуляция пути, способствующего инактивации митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) (рис. 2Б). MAPK играют критическую роль в ремоделировании мышечной ткани в ответ на повышенную нагрузку или патологические нарушения; при прогрессирующей СН активируется каждая из трёх ветвей сигнального пути MAPK, независимо от природы заболевания [22]. Инактивация MAPK регулируется специа-

Таблица 2

Дифференциально экспрессируемые гены со значениями p-values <0,05 и fold change >1,5

Название генов	Ensembl ID	P value adjusted	log2 FC	Описание
CYR61	ENSG00000142871	3,15E-05	1,745	cellular communication network factor 1
RYR1	ENSG00000196218	1,97E-02	0,960	ryanodine receptor 1
PLEC	ENSG00000178209	1,60E-02	1,064	plectin
APH1A	ENSG00000117362	5,67E-02	1,008	Aph-1 homolog A, gamma-secretase subunit
HSP90AB1	ENSG00000096384	5,67E-02	0,905	Heat shock protein 90 alpha family class B member 1
SYNPO2L	ENSG00000166317	5,67E-02	0,867	Synaptopodin 2 like
SLC25A4	ENSG00000151729	5,67E-02	-0,939	Solute carrier family 25 member 4
FLNC	ENSG00000128591	8,42E-02	0,873	Filamin C
SLC2A4	ENSG00000181856	8,42E-02	0,809	Solute carrier family 2 member 4
CRLF1	ENSG00000006016	8,42E-02	1,053	Cytokine receptor like factor 1
MPST	ENSG00000128309	8,80E-02	1,147	Mercaptopyruvate sulfurtransferase
IER5	ENSG00000162783	8,80E-02	1,038	Immediate early response 5
MT2A	ENSG00000125148	8,80E-02	1,169	Metallothionein 2A
RERE	ENSG00000142599	8,80E-02	0,955	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats
HSPB7	ENSG00000173641	8,80E-02	0,812	Heat shock protein family B (small) member 7
CAVIN4	ENSG00000170681	8,80E-02	-0,909	Caveolae associated protein 4
NACA	ENSG00000196531	8,80E-02	0,857	Nascent polypeptide associated complex subunit alpha
KLHL40	ENSG00000157119	9,96E-02	1,034	Kelch like family member 40
GSN	ENSG00000148180	9,96E-02	0,769	Gelsolin
PSMD3	ENSG00000108344	9,96E-02	0,924	Proteasome 26S subunit, non-ATPase 3
NDUFS3	ENSG00000213619	9,96E-02	0,778	NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit S3
RN7SL2	ENSG00000274012	5,27E-02	1,592	RNA component of signal recognition particle 7SL2
BCYRN1	ENSG00000236824	6,56E-02	1,109	Brain cytoplasmic RNA 1
LYRM7	ENSG00000186687	9,98E-02	-1,173	LYR motif containing 7
TAPBP	ENSG00000231925	9,98E-02	1,065	TAP binding protein
SELENOW	ENSG00000178980	9,72E-02	-0,756	Selenoprotein W
ND6	ENSG00000198695	5,56E-02	1,340	Mitochondrially encoded NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit 6
TUBA1C	ENSG00000167553	8,31E-02	1,124	Tubulin alpha 1c

Примечания: p-value ajusted =0,1; значения p-value ajusted получены после применения процедуры Бенджамини-Хохберга над p-values для поправки на множественные сравнения; параметр log2 FC (log2 fold change) представляет собой то, во сколько раз по степени двойки измененилась экспрессия данного гена в образцах после физических упражнений.

лизированными двуспецифичными фосфатазами (DUSP), а DUSP-зависимая регуляция MAPK динамически изменяет тканевые реакции на физиологические и патологические стимулы [22]; роль MAPK в регенерации скелетных мышц, а также кардиопротекторные эффекты ингибиторов p38 MAPK, были показаны на различных крысиных и клеточных моделях [23, 24]. Cosgrove BD, et al. (2014) и Bernet JD, et al. (2014) показали, что повышение активности p38 MAPK-пути приводит к нарушению способности к самообновлению старых мышечных СК, но фармакологическое ингибирование или нокдаун p38-α/β способствует их омоложению [25, 26]. Принимая во внимание эти результаты, наряду с полученными нами ранее данными, которые подтверждают способность СК пациентов с СН дифференцироваться в поддерживающей среде *in vitro* [3, 15], мы полагаем, что инактивация MAPK-пути, индуцированная тренировками (рис. 2Б), может способствовать предупреждению истощения скелетной мускулатуры у пациентов с ХСН за счет восстановления регенеративного потенциала мышечных СК.

Известным отличительным признаком реакции на тренировку выносливости является митохондриальный биогенез в сочетании с улучшением функциональных параметров митохондрий. Однако в нашем исследовании мы наблюдали снижение активности путей, регулирующих сборку комплекса IV дыхательной цепи митохондрий и трансляцию митохондрий (рис. 2Б). Эти неожиданные наблюдения могут отражать либо дальнейшую посттранскрипционную регуляцию митохондриальных ферментов [27], либо тот факт, что комплексное системное нарушение энергетического метаболизма как миокарда, так и скелетных мышц является значимым аспектом патофизиологии ХСН [1]. Поэтому динамика функциональных параметров митохондрий при физической реабилитации больных СН должна быть рассмотрена в иссле-

довании, специально разработанном для решения этой сложной проблемы.

Заключение

Мы продемонстрировали возможность стимуляции с помощью тренировки молекулярных путей и генов, ответственных за дифференцировку и развитие скелетных мышц у пациентов с СН. Этот молекулярный ответ включает в себя активацию СК скелетных мышц, развитие миофибрилл, организацию и функционирование мышечной ткани. Наши данные обеспечивают важную основу для дальнейших исследований, направленных на улучшение понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтических эффектов персонализированных физических тренировок у пациентов с СН, с целью разработки новых фармакологических подходов к профилактике и лечению истощения скелетных мышц при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 16-15-10178.

Литература/References

1. Zizola C, Schulze PC. Metabolic and structural impairment of skeletal muscle in heart failure. Heart Fail. Rev. 2013;18:623-30. doi:10.1007/s10741-012-9353-8.
2. Springer J, Springer J-I, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. ESC Hear. Fail. 2017;4:492-8. doi:10.1002/ehf2.12237.
3. Dmitrieva RI, Lelyavina TA, Komarova MY, et al. Skeletal muscle resident progenitor cells coexpress mesenchymal and myogenic markers and are not affected by chronic heart failure-induced dysregulations. Stem Cells Int. 2019;1-11. doi:10.1155/2019/5690345.
4. Agostoni P, Dumitrescu D. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol. 2019;288:107-13. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.053.
5. Wagner J, Agostoni P, Arena R, et al. The Role of Gas Exchange Variables in Cardiopulmonary Exercise Testing for Risk Stratification and Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Am Heart J. 2018;202:116-26. doi:10.1016/j.ahj.2018.05.009.
6. Lelyavina T, Sitnikova M, Shlyakhto E. Diagnostic and prognostic value of lactate threshold and pH — threshold determination during cardiopulmonary testing in patients with chronic heart failure. Br J Med. Med. Res. 2015;5:289-96. doi:10.9734/BJMMR/2015/12920.
7. Lelyavina T, Sitnikova M, Galenko V, et al. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy — a prospective randomized study. World J. Pharm. Res. 2017;6:59-67.
8. Galenko VL, Lelyavina TA, Sitnikova MY. Response predictors for physical training HFrEF patients. Kardiologiia. 2018;58:22-8. (In Russ.) Галенко В.Л., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю. Предикторы ответа на физические тренировки у больных СНнФВ. Кардиология. 2018;58(S4):22-8. doi:10.18087/cardio.2434.
9. Lelyavina TA, Galenko VL, Ivanova AO, et al. Clinical Response to Personalized Exercise Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction Is Accompanied by Skeletal Muscle Histological Alterations. International journal of molecular sciences. 2019;20(21):551. doi:10.3390/ijms20215514.
10. Sergushichev AA. An algorithm for fast preranked gene set enrichment analysis using cumulative statistic calculation. bioRxiv. 2016;60012. doi:10.1101/060012.
11. Popov DV, Makhnovskii PA, Shagimardanova EI, et al. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2019;316:E605-E614. doi:10.1152/ajpendo.00449.2018.
12. Yoshida T, Delafontaine P. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure. J Biol Chem. 2016;291:25578-90. doi:10.1074/jbc.M116.752501.
13. Hendrickse P, Degens H. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity. J. Muscle Res. Cell Motil. 2019;40:127-40. doi:10.1007/s10974-019-09520-2.
14. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J. 2013;280:4294-314. doi:10.1111/febs.12253.
15. Dmitrieva RI, Revittser AV, Klukina MA, et al. Functional properties of bone marrow derived multipotent mesenchymal stromal cells are altered in heart failure patients, and could be corrected by adjustment of expansion strategies. Aging (Albany. NY). 2015;7:14-25. doi:10.18632/aging.100716.
16. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab. 2013;17:162-84. doi:10.1016/j.cmet.2012.12.012.
17. Binder RK, Wonisch M, Corra U, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. Eur. J. Prev. Cardiol. 2008;15:726-34. doi:10.1097/HJR.0b013e328304fed4.
18. Dickinson JM, D'Lugos AC, Naymik MA, et al. Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli. J. Appl. Physiol. 2018;124:1529-40. doi:10.1152/japplphysiol.00014.2018.
19. Muppala S, Xiao R, Krukovets I, et al. Thrombospondin-4 mediates TGF-β-induced angiogenesis. Oncogene. 2017;36:5189-98. doi:10.1038/onc.2017.140.
20. Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. Heart Fail. Rev. 2017;22:179-89. doi:10.1007/s10741-016-9593-0.
21. Zhao J, Zhang C, Liu J, et al. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Prognostic Significance of Serum Cysteine-Rich Protein 61 in Patients with Acute Heart Failure. Cell Physiol Biochem. 2018;48:1177-87. doi:10.1159/000491984.
22. Liu R, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy and remodeling through the dual-specificity MAPK phosphatases (DUSPs). J Mol Cell Cardiol. 2016;101:44-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.08.018.
23. Li C, Wang T, Zhang C, et al. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. Gene. 2016;577:275-80. doi:10.1016/j.gene.2015.12.012.
24. Takeshima H, Kobayashi N, Koguchi W, et al. Cardioprotective effect of a combination of Rho-kinase inhibitor and P38 MAPK inhibitor on cardiovascular remodeling and oxidative stress in Dahl rats. J. Atheroscler. Thromb. 2012;19:326-36. doi:10.5551/jat.11114.
25. Cosgrove BD, Gilbert PM, Porpiglia E, et al. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. Nat. Med. 2014;20:255-64. doi:10.1038/nm.3464.
26. Bernet JD, Doles JD, Hall JK, et al. P38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice. Nat. Med. 2014;20:265-71. doi:10.1038/nm.3465.
27. Popov DV, Lysenko EA, Bokov RO, et al. Effect of aerobic training on baseline expression of signaling and respiratory proteins in human skeletal muscle. Physiol. Rep. 2018;6(17):e13868. doi:10.14814/phy2.13868.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3841

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Особенности биохимического профиля и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Марданов Б. У.[1], Кокожева М. А.[2], Мамедов М. Н.[1]

Цель. Изучить клинико-гемодинамические и лабораторные показатели для 2-летнего прогноза больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включены 90 больных (61,4±8,6 лет) с ХСН II-IV функционального класса по NYHA, обусловленной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Всем пациентам проводились клинический осмотр, электрокардиография в 12 стандартных отведениях в покое, трансторакальная эхокардиография, биохимическое исследование крови. С целью определения прогноза сочетанной патологии осуществлено 2-летнее наблюдение анализируемой когорты.

Результаты. Давность ХСН у больных с СД оказалась на 17% больше. Эхокардиографическое исследование показало значимую дилатацию полости левого желудочка и как следствие систолическую дисфункцию у больных I группы (с СД). У пациентов обеих групп выявлена гипоальбуминемия, более выраженная в группе больных с ХСН и СД. При сравнении средних концентраций креатинина, у больных с СД и ХСН отмечалось достоверное увеличение: 13,2±2,1 мкмоль/л и 9,4±2,6 мкмоль/л, соответственно. У пациентов I группы средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оказалась ниже группы сравнения на 13%. Количество повторных госпитализаций в течение 2 лет после начала наблюдения у больных I группы составило 42 случая vs 29 в группе сравнения. Острое нарушение мозгового кровообращения — в 7% и 4% случаев, соответственно. ИМ, в т.ч. повторный, у больных с СД регистрировался на 50% чаще. Показатель смертности больных I группы к концу 2-го года наблюдения превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 3,5 раза.

Заключение. Выявлены особенности течения ХСН в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 типа. К таковым можно отнести сравнительно раннюю манифестацию симптомов сердечной недостаточности, превалирование количества больных с умеренной-тяжелой ХСН и выращенной выраженной систолической дисфункцией левого желудочка. Результаты биохимического исследования крови больных I группы характеризовались гипоальбуминемией, гипертриглицеридемией, а также значимым снижением СКФ. Отмечено, что наличие сопутствующего СД отягощает течение ХСН ишемического и неишемического генеза, проявляющееся увеличением частоты повторных госпитализаций и случаев смерти в течение 2-летнего наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, биохимические показатели, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Марданов Б. У.* — с.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Кокожева М. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mb_sky@inbox.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 14.04.2020
Рецензия получена 20.05.2020
Принята к публикации 29.06.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Марданов Б. У., Кокожева М. А., Мамедов М. Н. Особенности биохимического профиля и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3841. doi:10.15829/1560-4071-2020-3841

Biochemical profile and prognosis of patients with heart failure and diabetes

Mardanov B. U.[1], Kokozheva M. A.[2], Mamedov M. N.[1]

Aim. To study clinical and hemodynamic and laboratory parameters for the 2-year prognosis of patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study included 90 patients (61,4±8,6 years old) with NYHA class II-IV CHF related to coronary artery disease and hypertension. All patients underwent clinical examination, resting 12-lead electrocardiography, transthoracic echocardiography, and blood chemistry testing. Two-year follow-up was conducted to determine the prognosis of patients with CHF and DM.

Results. CHF duration in patients with DM was 17% more, despite a comparable average age of patients. Echocardiography showed significant left ventricular dilatation and, as a result, systolic dysfunction in patients of the I group (with DM). Hypoalbuminemia was detected in both groups, but it was more pronounced in patients with CHF and DM. With comparable average creatinine concentrations, patients with CHF and DM had higher blood urea levels (13,2±2,1 μmol/L and 9,4±2,6 μmol/L, respectively). Patients of group I had significantly lower glomerular filtration rate (GFR) compared to the comparison group (by 13%). In group I, there were 42 rehospitalizations during the follow-up period, while in the comparison group — 29. Acute cerebrovascular accident was recorded in 7% and 4% of cases, respectively. Myocardial infarction (MI), including recurrent MI, was registered 50% more often in patients with DM. The mortality rate in patients of the group I was 3,5 times higher than in the comparison group.

Conclusion. Features of the course of CHF depending on the presence of concomitant type 2 DM were revealed. These include the relatively early manifestation of CHF symptoms, the prevalence of patients with moderate to severe CHF and severe left ventricular systolic dysfunction. The results of a biochemical study of the blood of group I patients were characterized by hypoalbuminemia, hypertriglyceridemia, and a significant decrease in GFR. It is noted that the presence of concomitant DM aggravates the course of CHF of ischemic and non-ischemic genesis, which is manifested by an increase in the frequency of repeated hospitalizations and deaths during 2-year follow-up.

Key words: heart failure, diabetes, biochemical parameters, prognosis.

Relationships and Activities: none.

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [2]N. V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Mardanov B. U.* ORCID: 0000-0002-8820-9436, Kokozheva M. A. ORCID: 0000-0002-2211-8160, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author:
mb_sky@inbox.ru

Received: 14.04.2020 **Revision Received:** 20.05.2020 **Accepted:** 29.06.2020

For citation: Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Mamedov M. N. Biochemical profile and prognosis of patients with heart failure and diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3841. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3841

В начале XXI века сохранилась тенденция к росту количества больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы, которая продолжает удерживать первое место среди причин смерти населения как в развивающихся, так и в странах с передовой экономикой. В то же время прогрессивно развиваются фармакотерапия и кардиохирургия, что способствует росту продолжительности и повышению качества жизни больных. Сказанное служит одной из причин увеличения встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН), т.к. большинство болезней и патологий сердца и сосудов рано или поздно осложняются развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ). В целом прогноз больных ХСН остается в большинстве случаев неблагоприятным, и основные исследования свидетельствуют о том, что ~50% больных умирают в течение первых 5 лет после появления симптомов [1]. Общепринятыми предикторами неблагоприятного прогноза больных ХСН традиционно являются анамнестические, клинические и морфофункциональные показатели. Вместе с тем немаловажное влияние на течение сердечной недостаточности (СН) имеют коморбидные заболевания и состояния, наиболее значимыми среди которых являются заболевания органов дыхания, почек, анемия и сахарный диабет (СД). Последний, по причине распространенности и большого количества макро- и микрососудистых осложнений, заслуживает особого внимания [2]. Отдельные исследования показывают, что сочетанное течение СД и ХСН в значительной степени характеризует неблагоприятный прогноз. По результатам крупного исследования, проведенного в Швеции, продемонстрировано негативное влияние наличия СД на прогноз больных ХСН. Проведен анализ историй болезни ~40 тыс. больных, выписанных из стационаров, 18% из которых страдали СД. Показатель 36 мес. смертности у больных ХСН и СД оказался практически на одну треть выше в группе больных без нарушений углеводного обмена. При этом указанное различие в когорте мужчин с СД <65 лет оказалось практически вдвое меньше, чем у больных более старшего возраста [3]. В многоцентровом исследовании BEST наличие СД независимо коррелировало с увеличением смертности больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако среди больных с неишемическим генезом ХСН данная взаимосвязь отмечена не была [4].

В другом исследовании, где также изучались особенности 3-летнего прогноза больных ХСН после выписки из стационара, не выявлено достоверной взаимосвязи между наличием нарушений углеводного обмена при поступлении и отдаленным прогнозом больных [5]. Приведенные результаты исследований предопределяют продолжение исследований в данной области.

Патогенетические механизмы, объясняющие более неблагоприятное течение и прогноз ХСН, сопряженной с СД, могут быть охарактеризованы как обоюдно направленные. Например, длительное течение СД может способствовать развитию дисфункции миокарда ЛЖ, но с другой стороны, собственно ХСН может осложняться развитием СД, когда в результате гипоперфузии органов и гиперактивации нейрогуморальных систем развиваются патогенетические сдвиги, способствующие увеличению концентрации глюкозы в крови [6].

Тем не менее, несмотря на многочисленные данные исследований, доказывающие и характеризующие влияние СД на течение ХСН, требуют уточнения вопросы системных нарушений и их влияние на прогноз больных с ХСН и СД.

Целью исследования явилось изучение клинических, гемодинамических и биохимических показателей для 2-летнего прогноза у больных ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

В клиническое проспективное когортное исследование было включено 90 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК), обусловленной ИБС и артериальной гипертонией (АГ), выписанных из кардиологического отделения ГБУЗ Московской области Домодедовской центральной городской больницы.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 61,4±8,6 лет, при соотношении больных ХСН с основными диагнозами ИБС и АГ, соответственно, 72/18 (табл. 1).

Таблица 1

Анамнестическая и половозрастная характеристика больных, включенных в исследование

	I группа, ХСН+СД	II группа, ХСН без СД	p
Количество больных, n	44	46	н/д
Средний возраст, лет	61,6±7,8	60,9±8,2	н/д
Женщины/мужчины, n	25/19	19/27	н/д
Давность ХСН, лет	6,1±2,9	5,2±3	0,03
Основной диагноз:			
— ИБС, n (%)	37 (84)	35 (76)	н/д
— АГ, n (%)	7 (16)	11 (24)	н/д
Всего больных с АГ, n (%)	39 (88)	31 (67)	0,01
Длительность ИБС, лет	8,8±2,4	9,2±2,5	н/д
Длительность АГ, лет	9,5±2,5	9,8±2,6	н/д
Длительность установленного СД, лет	6,6±3,9	-	н/д
Регулярная сахароснижающая терапия (ССТ), n (%), в том числе:	34 (77)	-	
— пероральная ССТ, n (%)	23 (68)	-	
— инсулины, n (%)	8 (23)	-	
— комбинированная, n (%)	3 (9)	-	
Пациенты с II ФК ХСН, n (%)	19 (43)	32 (69)	0,01
Пациенты с III ФК ХСН, n (%)	20 (46)	11 (24)	0,03
Пациенты с IV ФК ХСН, n (%)	5 (11)	3 (7)	0,4
Средний ФК ХСН	2,7±0,68	2,3±0,60	н/д

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССТ — сахароснижающая терапия, н/д — недостоверная разница сравниваемых показателей, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Критерии включения:

— пациенты обоих полов в возрасте 49-79 лет;

— основной диагноз при поступлении: АГ и стабильные формы ИБС;

— СД 2 типа;

— клинические симптомы ХСН II-IV ФК по критериям NYHA;

— информированное согласие пациента;

Критерии исключения: в исследование не включались пациенты вне заданных возрастных границ, больные с СД 1 типа, пациенты с острым коронарным синдромом, с гемотрансфузиями (в течение последнего года) в анамнезе, страдающие вирусными гепатитами, заболеваниями системы кроветворения, документированными новообразованиями печени, тяжелой дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей, с хронической болезнью почек 5 стадии, подагрой, системными заболеваниями.

Методы обследования включали:

— сбор анамнеза и анкетирование;

— клинический осмотр;

— электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях в покое;

— эхокардиографическое исследование трансторакальным доступом с помощью ультразвукового аппарата IE-33 (“Phillips”, Нидерланды).

— биохимическое исследование крови. Забор крови осуществлялся утром натощак из локтевой вены, в специальные вакуумные контейнеры-пробирки объемом до 10 мм^3. Исследования проводились на биохимическом автоанализаторе Sapphire 400 (Tokyo Boeki Medisys Inc., Япония). Оценивались: уровень глюкозы, содержание трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), общего билирубина, альбумина плазмы, концентрация мочевины, креатинина и липидный спектр. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась при помощи уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (CKD-EPI) [7]. Протромбиновое время больных оценивалось по результатам коагулограммы. Данное исследование проводилось с помощью коагулометра Biobas 2 (Spinreact, Испания). Для оценки прогностической значимости сочетанной патологии проводилось двухлетнее наблюдение больных по определению следующих конечных точек: количество повторных госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам, инфаркт миокарда (ИМ), в т.ч. повторный, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), смерть.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). В тексте и таблицах данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Достоверность межгрупповых различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормаль-

Таблица 2

Гемодинамические и электрокардиографические показатели больных с ХСН

Признак	I группа, n=44, ХСН+СД	II группа, n=46, ХСН без СД	p
Систолическое АД, мм рт.ст.	153,2±2,4	142,5±2,8	0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82,8±1,15	87,7±1,4	н/д
ЧСС, уд./мин	80±1,6	77,4±1,4	н/д
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (18)	5 (11)	н/д
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	16 (36)	14 (30)	н/д
КДР ЛЖ, мм	62,6±3,5	56,2±3,8	0,02
ФВ ЛЖ, %	42,1±4,9	46,8±4,5	0,01

Сокращения: АД — артериальное давление, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, н/д — недостоверная разница сравниваемых показателей, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ного распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$. Достоверность качественных показателей определялась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Результаты

После включения пациентов с ХСН в исследование они были распределены для анализа показателей на 2 группы в зависимости от наличия/отсутствия СД. Первую (I) группу (n=44, 61,6±7,8 лет) составили больные с ХСН и СД 2 типа. Вторую (II) группу (n=46, 60,9±8,2 лет) составили больные ХСН и нормальным состоянием углеводного обмена.

При анализе клинических и гендерных особенностей больных обращает внимание тот факт, что количество пациентов женского пола среди больных I группы составило 57%, в то время как во второй группе большинство составляли мужчины — 59% (табл. 1). Среди наших больных в качестве основной причины генеза ХСН выступала ИБС, в т.ч. перенесенный в прошлом ИМ, в то время как АГ выделена как этиологический фактор у 16% и 19% больных, соответственно. Полученные нами данные несколько разнятся с результатами эпидемиологических исследований, согласно которым в России основной причиной ХСН остается АГ [8]. Данный диссонанс озвучиваемых результатов, возможно, объясняется спецификой работы отделения, куда госпитализировались все пациенты, включенные в исследование. Тем не менее, среди обследованных нами больных I группы отмечена высокая распространенность АГ, которая в качестве основного и фонового состояний имела место в 88% случаев ($p<0,05$ для межгрупповых различий) (табл. 1). В исследовании DCCT (исследование по контролю диабета и его осложнений) продемонстрировано, что распространённость АГ среди больных СД оказалась выше сравнительно популяции в целом [9]. Результаты шведского исследования также свидетельствуют о том, что более чем 60% пациентов с установленным СД 2 типа имели АГ [10]. С точки зрения патофизиологии, приведенное может быть обусловлено гиперинсулинемией, ведущей к усиленной реабсорбции натрия, повышенным тонусом симпатической системы и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11].

Особый интерес представляют данные по анализу давности ХСН включенных в исследование больных. Так, длительность симптомов СН у больных с СД оказалась на 17% больше ($p<0,05$), несмотря на сопоставимый средний возраст больных. В проведенных ранее исследованиях также показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раз — мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляет от 10 до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость в общей популяции [12]. Анализ состояния контроля гликемии больных I группы показал, что только в 77% случаев пациенты с СД придерживались регулярной (хоть и не всегда адекватной) сахароснижающей терапии. При этом в 2/3 случаев она была представлена пероральными сахароснижающими препаратами, а примерно в 1/3 — инсулинами, в т.ч. в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами.

Средний ФК ХСН, оцененной согласно критериям NYHA у пациентов обеих групп, оказался сопоставимым, при некоторой тенденции к увеличению у больных с сопутствующим СД 2 типа. При этом анализ распределения больных по подгруппам в зависимости от выраженности клинических симптомов показал, что в группе больных с сопутствующим СД оказалось практически в 2 раза больше пациентов с III ФК согласно критериям NYHA ($p=0,01$), а во второй группе напротив превалировал II ФК ХСН ($p=0,03$).

Анализ гемодинамических и электрокардиографических параметров при сопоставимых значениях

Таблица 3

Биохимические показатели больных ХСН обеих групп

Показатели	I группа, n=44, ХСН+СД	II группа, n=46, ХСН без СД	p
Глюкоза крови, ммоль/л	8,36±1,7	5,9±0,45	<0,000
Гликированный гемоглобин, %	7,66±0,73	6,1±0,5	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л — прямой — непрямой	25,8±3,9 7,8±1,4 17,1±2,9	22,4±3,6 6,16±1,5 14,2±3,2	н/д н/д н/д
АЛТ, МЕ/л	35,1±8,2	34,3±7,8	н/д
АСТ, МЕ/л	36,4±7,4	34,9±6,6	н/д
Альбумин плазмы, г/дл	2,6±0,28	3,3±0,26	0,026
Холестерин общий, моль/л	4,08±1,08	4,16±0,94	н/д
ТГ, ммоль/л	2,8±0,4	1,8±0,3	0,01
ЛНП, ммоль/л	1,88±0,5	1,92±0,38	н/д
Протромбиновое время, сек	19,3±3,3	14,6±2,9	<0,05
Фибриноген, г/л	2,9±0,56	2,6±0,48	н/д
Мочевина, мкмоль/л	13,2±2,1	9,4±2,6	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	120,6±11	106,4±12,2	н/д
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	51,4±4,6	60,2±5,1	<0,05

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, н/д — недостоверная разница показателей при межгрупповом сравнении, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

частоты сердечных сокращений и диастолического артериального давления (АД) выявил некоторые различия, касающиеся систолического АД и сократительной функции ЛЖ (табл. 2). Так, среди больных СД 2 типа и ХСН прослеживалась тенденция к увеличению случаев регистрации различных форм фибрилляции предсердий, в т.ч. впервые выявленной. Исходные показатели систолического АД у больных I группы к моменту включения в исследование достоверно превышали аналогичный показатель группы сравнения на 7,7% (p<0,05). Эхокардиографическое исследование показало значимую дилатацию полости ЛЖ и как следствие систолическую дисфункцию у больных 1 группы (фракция выброса ЛЖ составила 42,1% и 46,8%, соответственно, p<0,05). В проведенных ранее исследованиях доказано влияние гипергликемии на электрофизиологические процессы у больных с заболеваниями сердца. Так, в работе отечественных авторов показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина >8,5% у больных с ИБС и СД 2 типа сопровождалось увеличением частоты желудочковых нарушений ритма сердца [13]. В другом исследовании изучались результаты суточного электрокардиографического мониторирования у больных с СД. В течение от 3 мес. до 1 года после проведения коронароангиографии была обследована 1 тыс. больных, из которой половина страдала СД. Анализировались такие показатели как: турбулентность ритма и альтернация зубца “Т” как предикторы внезапной аритмической смерти. Достоверное превалирование нарушений изучаемых критериев регистрировалось именно в группе пациентов с СД и ИБС (58% vs 24%; p<0,01), а также с фракцией выброса ЛЖ <45% [14].

Изучение особенностей биохимического профиля больных с ХСН и СД выявило следующее. Как видно из таблицы 3, исходная лабораторная картина больных ХСН характеризовалась сравнительно выраженной гипербилирубинемией (как общей, так и фракций). Выявленные изменения регистрировались среди пациентов в обеих группах, но несмотря на сопоставимую среднюю продолжительность заболевания, в первой группе отмечалась некоторая тенденция к превалированию показателей.

В исследовании Wright LM, et al. доказана прямая взаимосвязь между повышением давления в правом предсердии у больных ХСН и повышением концентрации билирубина [15]. Нарушение функции гепатоцитов может развиваться уже при незначительном (до 10 мм рт.ст.) повышении давления в правом предсердии и снижении сердечного индекса ниже 1,5 л/мин/м^2.

Последующий анализ лабораторных параметров показал, что гипербилирубинемия у больных обеих групп в основном была обусловлена высокими значениями непрямой фракции. Повышение концентраций общего билирубина как лабораторный критерий обусловлено нарушением синтеза, метаболизма, транспорта и выведения билирубина. Выявленные изменения могут рассматриваться как результат печеночной дисфункции, гепатоцеллюлярной гипоксии, а также центральной дольковой атрофией у больных с ХСН [16].

Таблица 4

Двухлетний прогноз больных, включенных в исследование

Показатель	I группа, n=44, ХСН+СД	II группа, n=46, ХСН без СД	p
Количество повторных госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам, случаев, n	42	29	<0,05
ОНМК, n (%)	3 (7)	2 (4,3)	н/д
ИМ, в т.ч. повторный, n (%)	6 (13,6)	4 (8,7)	н/д
Смерть, n (%)	7 (16)	2 (6,5)	<0,05

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, н/д — недостоверная межгрупповая разница показателей, ОНМК — острое нарушение коронарного кровообращения, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В качестве теста для оценки синтетической функции печени, а также тяжести нарушений, мы анализировали плазменную концентрацию альбумина. Для больных обеих групп оказалась характерна слабо выраженная гипоальбуминемия, но в сравнительном аспекте данное нарушение было более характерным для пациентов I группы (альбумин крови, соответственно, 2,6±0,2 г/дл vs 3,3±0,2 г/дл, p<0,05, таблица 3). В ранее проведенном исследовании отечественные авторы сообщали о распространенности гипоальбуминемии среди больных с СД >17% даже в отсутствии клинически выраженной ХСН [17]. Снижение концентраций альбумина свидетельствует о нарушении функции гепатоцитов. Концентрация альбумина в сыворотке не изменяется при остром поражении печени, но более характерна для поражений печени застойного генеза, как осложнение ХСН. При этом уровень альбумина <3 г/дл свидетельствует о тяжести заболевания [18].

Известно, что гепатоциты отвечают также за синтез фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови. В настоящем исследовании у больных умеренной и тяжелой ХСН выявлялись отклонения картины коагулограммы (мы анализировали величины протромбинового времени, фибриногена), но ввиду того, что ряд пациентов принимали антикоагулянты, данные результаты интерпретировать однозначно оказалось невозможным. Тем не менее, у больных ХСН и СД отмечен достоверный прирост данного показателя на 32% относительно пациентов II группы (p<0,05). Достоверного характера различия выявлены также при сравнении средних значений триглицеридов (2,8 vs 1,8 ммоль/л, p<0,05). Однако при анализе показателей липидного спектра считаем необходимым подчеркнуть относительное снижение уровней липидов у больных ХСН обеих групп. При этом всего лишь 18 (41%) и 21 (46%) больных I и II групп, соответственно, находились на приеме статинов, в большинстве случаев без надлежащего систематического лабораторного контроля за достижением целевых значений. В исследованиях доказано, что по мере прогрессирования СН, в т.ч. у больных с СД, развивается гиполипидемия, которая коррелирует с ухудшением прогноза пациентов [19, 20].

Помимо оценки показателей функции печени нами также анализировалось состояние почечной функции больных ХСН в зависимости от наличия СД. Выявлено, что средние значения концентраций креатинина у больных обеих групп оказались сопоставимыми. Но в группе больных СД и ХСН отмечалось достоверное превалирование содержания мочевины крови (13,2±2,1 мкомль/л и 9,4±2,6 мкмоль/л, соответственно, p<0,05). Указанные изменения характеризовались также достоверного характера различиями в показателях средней СКФ. У пациентов I группы данный показатель оказался ниже группы сравнения на 13% (p<0,05), характеризуясь умеренным снижением СКФ (табл. 3). Исследования последних лет показали роль гипергликемии в развитии почечной пролиферации, которая служит основой развития необратимых гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. У больных с СД указанные функциональные и гистологические изменения служат дополнением к уже протекающим вследствие ХСН механизмам повреждения почек, что определяет агрессивное течение почечной дисфункции [21].

Результаты изучение 2-летнего прогноза больных после включения их в исследования приведены в таблице 4. Регистрировались количество госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам, ИМ, ОНМК и летальные исходы.

Количество повторных госпитализаций в течение 2 лет после начала наблюдения у больных 1 группы составило 42 случая vs 29 — в группе сравнения (χ^2=17; p<0,001). ОНМК зарегистрировано в 7% и 4% случаев, соответственно. ИМ, в т.ч. повторный, у больных с СД регистрировался на 50% больше, хотя различия не носили статистически значимого характера.

Показатель смертности больных 1 группы к концу 2-го года наблюдения превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 3,5 раза, соответственно, составляя 16% и 6,5% (p<0,05). В рамках Cooperative Cardiovascular Project по результатам ретроспективного когортного исследования (>100 тыс. пациентов), где изучали однолетнюю летальность больных СД,

перенесших ИМ, было продемонстрировано достоверное превалирование частоты развития обеих конечных точек сравнительно больных без СД [22]. В исследовании DIABHYCAR сочетание СД и ХСН характеризовалось многократным увеличением смертности в течение первого года, по сравнению с больными СД без клинических признаков ХСН (36% vs 3%, p<0,001) [23]. Анализ повторных госпитализаций показал, что основной причиной достижения данной конечной точки явилась острая декомпенсация ХСН.

Заключение

По результатам настоящего исследования выявлены особенности течения ХСН в зависимости от наличия сопутствующего/фонового СД 2 типа. К таковым можно отнести превалирование количества больных с умеренной-тяжелой ХСН, сопровождавшееся сравнительно выраженной систолической дисфункцией ЛЖ. Результаты биохимического исследования крови больных I группы характеризовались гипоальбуминемией, гипертриглицеридемией, а также значимым снижением СКФ. Отмечено, что наличие сопутствующего СД отягощает течение ХСН ишемического и неишемического генеза, проявляющееся увеличением частоты повторных госпитализаций и случаев смерти в течение 2-летнего наблюдения. Наиболее важным результатом данного наблюдательного исследования является доказанная на уровне клинической практики четкая достоверная связь резкого увеличения частоты госпитализаций и смертности при сочетании СД и ХСН, по сравнению с пациентами с ХСН без СД.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19(5):627-34. doi:10.1002/ejhf.785.
2. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Med. 2017;130(6S):S40-S50. doi:10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
3. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. Circulation. 2012;125:AP208.
4. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol. 2003;42:914-22. doi:10.1016/S0735-1097(03)00856-8.
5. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. Circulation. 2009;119(14):1899-907. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843.
6. Mardanov BU, Mamedov MN, Korneeva MN, Oganov RG. Features of the in-hospital course of myocardial infarction in patients with glucose metabolism disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):477-482. (In Russ.) Марданов Б. У., Мамедов М. Н., Корнеева М. Н., Оганов Р. Г. Особенности госпитального течения инфаркта миокарда у больных с нарушениями углеводного обмена. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(5):477-82. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-477-482.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
8. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и соавт. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН — РКО — РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН) И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН). ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
9. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes. 2006;55:3556-65. doi:10.2337/db06-0653.
10. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press. 2011;20:348-54. doi:10.3109/08037051.2011.587288.
11. Libianto R, Batu D, MacIsaac RJ, et al. Pathophysiological Links Between Diabetes and Blood Pressure. Can J Cardiol. 2018;34(5):585-594. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.010.
12. Bassi N, Fonarow GC. Prevention of Heart Failure in Patients with Diabetes: Role of Diabetes Medications. Curr Cardiol Rep. 2018;20(11):112. doi:10.1007/s11886-018-1050-3.
13. Strongin LG, Botova SN, Repair IG. The prognostic value of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Cardiology. 2010;2:26-9. (In Russ.) Стронгин Л. Г., Ботова С. Н., Починка И. Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2010;2:26-9.
14. Perkiomaki J, Olli-Pekka P, Samuli L, et al. Arrhythmia Risk Profiles in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. Circulation. 2012;126:A11036.
15. Wright LM, Dwyer N, Wahi S, Marwick TH. Association with right atrial strain with right atrial pressure: an invasive validation study. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(10):1541-8. doi:10.1007/s10554-018-1368-3.
16. Favorable YV, Shlyakhto EV, Krasilnikova EI. Metabolic cardiovascular syndrome. Rus med journ. 2001;9(2):67-71. (In Russ.) Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Рус.мед.журн. 2001;9(2):67-71.
17. Prozorova IV, Shamiladze DA, Prozorova NV, et al. Features of clinical and biochemical differences in patients with diabetes mellitus of varying degrees of compensation. Bulletin of Novgorod State University. 2016;6(97):49-54. (In Russ.) Прозорова И. В., Шамиладзе Д. А., Прозорова Н. В. и др. Особенности клинико-биохимических различий у больных с сахарным диабетом различной степени компенсации. Вестник Новгородского государственного университета. 2016;6(97):49-54.
18. Wiernsperger N. Hepatic function and the cardiometabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:379-88. doi:10.2147/DMSO.S51145.
19. Francis GS. Cholesterol and Heart Failure: Is There an Important Connection? J Am Coll Cardiol. 2017;70(17):2137-8. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.068.
20. Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. Curr Opin Cardiol. 2017;32(4):422-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000407.
21. Mehdiev SKh, Mustafaev II, Mamedov MN. The relationship of chronic kidney disease with glycemic status, cardiovascular disease and laboratory parameters in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):48-56. (In Russ.) Мехдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н. Взаимосвязь хронической болезни почек с гликемическим статусом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и лабораторными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):48-56. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-48-56.
22. Berger AK, Breall JA, Gersh BJ, et al. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (the Cooperative Cardiovascular Project). Am J Cardiol. 2001;87(3):272-77. doi:10.1016/s0002-9149(00)01357-6.
23. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. Diabetes Care. 2003;26(3):855-60. doi:10.2337/diacare.26.3.855.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4142

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности от болезней системы кровообращения

Журавлева М. В.[1,2], Терещенко С. Н.[3], Жиров И. В.[3], Виллевальде С. В.[4], Марин Т. В.[2], Гагарина Ю. В.[2]

Цель. Оценка влияния применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) на основной целевой показатель (ЦП) федерального проекта (ФП) “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — “снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК)”.

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ ≤40% с функциональным классом (ФК) NYHA II-IV. Характеристики пациентов в исследовании соответствовали таковым Российского госпитального регистра ХСН (RUS-HFR). В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно в 2021-2023гг. В исследовании рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Моделирование кривой смертности по причине сердечно-сосудистого заболевания выполнялось на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF с использованием метода Каплана-Мейера. Далее рассчитывался вклад предотвращённых смертей при применении дапаглифлозина в достижение региональных и федерального ЦП снижения смертности от БСК на горизонте в 1, 2 и 3 года.

Результаты. Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНнФВ с ФК NYHA II-IV при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% популяции пациентов ежегодно позволит:

— предотвратить дополнительно 1736 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в Российской Федерации (РФ) в 2021г на 5,9%;

— предотвратить дополнительно 3784 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в РФ в 2022г на 12,9%;

— предотвратить дополнительно 5485 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в РФ в 2023г на 18,7%.

Заключение. Применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ позволит снизить смертность от БСК.

Ключевые слова: дапаглифлозин, сердечная недостаточность, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

[1]ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; [2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [3]ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; [4]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В.* — д.м.н., профессор; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Виллевальде С. В. — д.м.н., профессор; начальник службы анализа и перспективного планирования, Управление по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛО — лекарственное обеспечение, НП — Национальный проект, ОР — относительный риск, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — Федеральный проект, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной (<40%) фракцией выброса, ЦП — целевой показатель, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 26.08.2020
Рецензия получена 15.09.2020
Принята к публикации 22.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевальде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на достижение целевого показателя федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — снижение смертности от болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4142. doi:10.15829/1560-4071-2020-4142

Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality in federal project on the prevention of cardiovascular diseases

Zhuravleva M. V.[1,2], Tereshchenko S. N.[3], Zhirov I. V.[3], Villevalde S. V.[4], Marin T. V.[2], Gagarina Yu. V.[2]

Aim. To assess the effect of dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) on reducing cardiovascular mortality as the main goal of a federal project on the prevention of cardiovascular diseases.

Material and methods. All adult Russian patients with a documented NYHA class II-IV HFrEF (EF ≤40%) were considered the target population. The characteristics of the patients corresponded to those of the Russian Hospital Heart Failure Registry

(RUS-HFR). The study looked at an increase in the dapagliflozin use in addition to standard therapy by 10% of patients annually in 2021-2023 and calculated the number of deaths that could be prevented. Cardiovascular mortality curve was created by extrapolation of the DAPA-HF study results using the Kaplan-Meier method. Further, the contribution of prevented deaths with dapagliflozin to the achievement of regional and federal targets for reducing cardiovascular mortality was calculated for 1, 2, and 3 years.

Results. In case of 10% annual increase in dapagliflozin use in patients with NYHA class II-IV HFrEF, this will allow:

— to prevent an additional 1,736 cardiovascular deaths in the first year, achieving the target of federal project on the prevention of cardiovascular diseases in 2021 by 5,9%;

— to prevent an additional 3,784 cardiovascular deaths in the second year, achieving the target of federal project on the prevention of cardiovascular diseases in 2022 by 12,9%;

— to prevent an additional 5,485 cardiovascular deaths in the third year, achieving the target of federal project on the prevention of cardiovascular diseases in 2023 by 18,7%.

Conclusion. The use of dapagliflozin in patients with HFrEF will reduce mortality from cardiovascular diseases.

Key words: dapagliflozin, heart failure, targets, cardiovascular mortality, federal project on the prevention of cardiovascular diseases.

Relationships and Activities. The study was supported by AstraZeneca.

[1]Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [3]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [4]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M.V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhirov I.V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457, Gagarina Yu.V. ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Corresponding author:
doc@pharmset.ru

Received: 26.08.2020 **Revision Received:** 15.09.2020 **Accepted:** 22.09.2020

For citation: Zhuravleva M.V., Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Villevalde S.V., Marin T.V., Gagarina Yu.V. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure on reducing cardiovascular mortality in federal project on the prevention of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4142. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4142

Согласно Указу Президента Российской Федерации (РФ) от 21 июля 2020г “О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года”, одной из национальных целей развития определено повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030г [1]. Кроме того, одной из задач Национального проекта (НП) “Здравоохранение” является снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) от базового значения в 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [2]. Для обеспечения выполнения НП “Здравоохранение” и достижения целевых показателей (ЦП) был разработан ряд Федеральных проектов (ФП), в частности, ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, основным ЦП которого является снижение смертности от БСК [3].

Первостепенное внимание вопросам снижения смертности от БСК на государственном уровне уделяется ввиду того, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016г от БСК умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти [4]. В России в 2018г БСК как причина смерти занимали первое место — 573 случая на 100 тыс. населения (44,6% всех причин смерти) [5]. При этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных болезней (в т.ч. инсульта) составила 28,4% и 14,4% от всех смертей, соответственно [5]. Важно отметить, что такая ситуация сложилась не в последнюю очередь из-за крайне ограниченных правовых и бюджетных возможностей финансирования лекарственного обеспечения (ЛО) пациентов с ССЗ на амбулаторном этапе лечения, за исключением ЛО пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в течение 6 мес. после события [6].

Снижение смертности от БСК на 23,4% за 6 лет (до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г) невозможно без обеспечения максимального количества пациентов современными эффективными лекарственными препаратами. С этой целью в 2020г и на плановый период 2021 и 2022гг бюджетам субъектов РФ были выделены субсидии в размере 10,15 млрд рублей в год на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также лиц, которым были выполнены кардиологические интервенционные вмешательства [7]. Таким образом, налицо конкретные шаги, предпринимаемые для решения проблемы недостаточного ЛО пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, что, несомненно, положительно скажется на достижении ЦП ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Вклад острых форм ИБС и ИМ в стандартизованный коэффициент смертности от БСК у мужчин и женщин старше 50 лет в РФ за период 1999 по 2013гг составил относительно небольшую долю 10,3% и 7%, соответственно. Большая же часть случаев смертей от ССЗ является следствием хронических ССЗ [8]. Необходимость введения дополнительных мер по борьбе с хроническими ССЗ также подчеркивает тот факт, что ЦП “снижение смертности от БСК” с 587,6 случаев до 545 случаев на 100 тыс. населения в целом по РФ не был достигнут по результатам 2019г [9].

Для достижения ЦП по снижению смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г

необходимо смещение фокуса с экстренной помощи и дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств на модель долгосрочного управления сердечно-сосудистыми рисками в группах наиболее распространенных заболеваний с наиболее высоким риском неблагоприятных событий [10]. В данных подгруппах можно добиться снижения смертности в короткие сроки (достижение "быстрых побед"). Одной из таких таргетных групп является популяция пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

ХСН, являясь финалом практически всех ССЗ, лидирует по распространенности, затратам и смертности [12]. Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия — 95,5% и ИБС — 69,7% или их комбинация [12]. За последние 10 лет "конкурирующими" причинами формирования ХСН стали перенесенный ИМ (по различным источникам от 15,3% [13] до 19,7% [12]) и наличие сахарного диабета (от 15,9% [13] до 22,7% [12]). Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7-10%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [13]. Доля пациентов с ХСН со сниженной (<40%) фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка колеблется от 24 до 50% [12]. На этих пациентов приходится до 60% госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [14].

Для выполнения ЦП ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" важно создание и поддержание систем эффективного контроля за проведением медикаментозной терапии и физической реабилитации пациентов с ХСН на амбулаторном этапе после выписки из стационара, а также доступ пациентов к лекарственным препаратам, влияющим на прогноз течения заболевания и прогноз жизни. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия симптоматической (II-IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA)) ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые рекомендуются для снижения госпитализации из-за ХСН и смертности [15].

Открытием последних лет стали впечатляющие результаты клинического исследования DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) по применению нового класса сахароснижающих препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа для терапии ХСНнФВ [16]. В исследовании DAPA-HF показано, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСН снижает первичную комбинированную конечную точку — ухудшение течения сердечной недостаточности (СН) (госпитализация или экстренное обращение за помощью, требующее внутривенной терапии) или сердечно-сосудистая смерть — на 26% (относительный риск (ОР) 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,85, p<0,0001), а также значимо снижает каждый из ее компонентов: частоту госпитализаций или экстренных обращений за помощью по поводу СН — на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59-0,83), сердечно-сосудистую смертность — на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,69-0,98) по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо и стандартную терапию ХСН [16]. Эти эффекты наблюдались как в группе пациентов с сахарным диабетом, так и без него. Кроме того, терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением риска смерти от любой причины на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71-0,97).

В настоящее время дапаглифлозин является единственным представителем в классе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа с зарегистрированным показанием для лечения взрослых пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК NYHA для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [17]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, дапаглифлозин рекомендуется пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на базовую терапию для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций с СН [15].

Таким образом, перечисленные эффекты дапаглифлозина позволяют предположить, что его добавление к стандартной терапии пациентов с ХСН напрямую будет способствовать достижению основной цели ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" — "снижение смертности от БСК", а также спрогнозировать, насколько существенным может быть данный эффект.

Цель исследования: оценка влияния применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ на основной ЦП ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" — "снижение смертности от БСК".

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов. В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые пациенты в РФ с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ ⩽40% II-IV ФК NYHA, которым терапия препаратом дапаглифлозин в комбинации со стандартной терапией может принести дополнительную пользу. На основании данных о численности населения на 1 января 2020г [18] и распространенности ХСН, составляющей в РФ 7%, согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [13], была рассчитана популяция пациентов с ХСН в РФ, составляющая 10,272 млн пациентов.

форсига (дапаглифлозин) таблетки 10 мг

ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФВ[1,#]

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26% Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН*,4

УДОБСТВО:

- **1 таблетка 10 мг[1]**
- **1 раз в сутки[1]**
- **без титрации[1]**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП[2] И ОНЛС[3]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** ФОРСИГА (FORXIGA)® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** ДАПАГЛИФЛОЗИН. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА** у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»; нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях); наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 – эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. В клинических исследованиях СД2 более 15000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2360 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом сходим по изучаемым показаниям. Тяжелую гипогликемию и диабетический кетоацидоз отмечали только у пациентов с сахарным диабетом. Ниже представлены НР, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. НР классифицированы по частоте и классу систем и органов. Частота НР представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекция мочевыводящих путей; нечасто – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином); нечасто – снижение ОЦК, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – дизурия, полиурия; нечасто – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто – дислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига ® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС – сердечно-сосудистый; СН – сердечная недостаточность.
* Включая неотложные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurray JJV et al., N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж Бизнес-центр «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR_RU-8420. Дата одобрения 23.09.2020. Дата истечения 22.09.2022.

AstraZeneca

Доля пациентов с ХСНнФВ ⩽40%, согласно клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ [12], составляет 24%, что соответствует 2,47 млн пациентов с ХСНнФВ ⩽40%. Распределение пациентов по ФК, согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [13], представлено в таблице 1.

Таким образом, популяция российских пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК, которым показана терапия дапаглифлозином, составляет 1,637 млн человек. Расчет целевой популяции представлен в таблице 2.

Аналогичным образом, на основании данных о численности населения отдельных субъектов РФ на 1 января 2020г [18], проводился расчет региональных популяций пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA, которым показана терапия дапаглифлозином. В рамках данного исследования рассматривается применение лекарственного препарата дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (доза 10 мг 1 раз/сут.) [17]. В исследовании сделано предположение о расширении практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на 10% популяции пациентов ежегодно. Расчет количества пациентов, получающих терапию дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии, представлен в таблице 3.

Таблица 1

Частотное распределение по ФК ХСН [13]

ФК ХСН	Распространённость
I ФК	22,70%
II ФК	47,40%
III ФК	25,10%
IV ФК	4,70%

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Расчет целевой популяции пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA

Показатель	Значение	Источник
Население РФ, млн чел.	146,7	[14]
Доля пациентов с ХСН	7,0%	[8]
Количество пациентов с ХСН, млн чел.	10,3	
Доля пациентов с ХСНнФВ ⩽40%	24,0%	[13]
Количество пациентов с ХСНнФВ ⩽40%, млн чел.	2,5	
Доля пациентов с ХСН ФК II-IV NYHA	77,2%	[13]
Количество пациентов с ХСНнФВ ⩽40% II-IV NYHA, млн чел.	1,9	
Доля пациентов с СД 1 типа (исключены из расчета)	2,0%	[22]
Доля пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (исключены из расчета)	12,0%	[22]
Численность целевой популяции пациентов с ХСНнФВ ⩽40% II-IV NYHA, млн чел.	1,6	

Сокращения: РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Таблица 3

Расчет популяции пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA, получающих терапию дапаглифлозином

	Доля популяции пациентов, получающих дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии	Количество пациентов, получающих дапаглифлозин, тыс. чел.
Первый год	10%	163,7
Второй год	20%	327,4
Третий год	30%	491,0

Таблица 4

Результаты моделирования вероятностей исходов терапии 1000 пациентов с ХСНнФВ ⩽40% II-IV ФК NYHA согласно результатам исследования DAPA-HF [16]*

Исход	Дапаглифлозин+стандартная терапия			Стандартная терапия		
Временной горизонт	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
Сердечно-сосудистая смерть, случаев	51,567	119,729	188,721	62,173	142,845	222,238
Смерть от любой причины, случаев	64,217	151,360	240,559	76,679	178,977	280,911
Госпитализация по причине сердечной недостаточности, случаев	70,534	150,982	233,490	96,447	203,572	309,407

Примечание: * — расчетные значения, оцененные в % к 360, 720 и 1080 дню по методу Каплана-Мейера, соответственно.

Таблица 5

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в 2021-2023гг в РФ

	2020	2021	2022	2023
ЦП “снижение смертности от БСК” (на 100 тыс. населения)	525	505	485	465
ЦП “снижение смертности от БСК” (абсолютное значение)	770430	741080	711731	682381
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП		29350	29350	29350
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии		1736	3784	5485
% достижения ЦП при применении дапаглифлозина		5,9%	12,9%	18,7%

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЦП — целевой показатель.

Таблица 6

Оценка влияния применения препарата дапаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с ФК II-IV NYHA на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в 2021-2023гг в регионах РФ

	2021		2022		2023	
Регион	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить, добавив к стандартной терапии дапаглифлозин	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить добавив к стандартной терапии дапаглифлозин	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить добавив к стандартной терапии дапаглифлозин	% достижения ЦП при применении дапаглифлозина
РФ в целом	1736	5,9%	3784	12,9%	5485	18,7%
Алтайский край	27	5,8%	60	12,9%	87	18,8%
Амурская область	9	113,9%	21	295,3%	29	367,1%
Архангельская область	13	5,5%	28	11,9%	41	17,5%
Астраханская область	12	8,2%	25	9,7%	39	12,9%
Белгородская область	18	4,8%	41	10,9%	57	15,2%
Брянская область	14	4,7%	31	10,4%	45	15,1%
Владимирская область	16	4,8%	35	10,5%	51	15,3%
Волгоградская область	29	6,3%	65	14,2%	93	20,2%
Вологодская область	14	5,1%	30	10,9%	43	15,6%
Воронежская область	28	10,1%	59	21,3%	87	31,2%
Еврейская автономная область	1	1,6%	5	10,5%	6	10,8%
Забайкальский край	13	7,8%	27	16,2%	40	23,9%
Ивановская область	12	19,4%	26	42,1%	37	59,8%
Иркутская область	28	4,9%	62	10,8%	89	15,6%
Кабардино-Балкарская Республика	11	115,2%	22	211,1%	32	307,1%
Калининградская область	12	5,6%	26	12,5%	38	18,3%
Калужская область	12	5,1%	26	11,0%	37	15,7%
Камчатский край	3	5,7%	9	17,2%	12	23,0%
Карачаево-Черкесская Республика	6	14,2%	12	28,6%	17	40,1%
Кемеровская область	32	6,3%	68	13,8%	99	20,9%
Кировская область	15	4,8%	32	8,7%	48	15,8%
Костромская область	7	4,7%	16	10,8%	24	16,3%
Краснодарский край	67	7,3%	146	16,1%	212	23,2%
Красноярский край	34	29,7%	74	64,5%	107	93,3%
Курганская область	10	6,0%	21	12,7%	31	18,7%
Курская область	13	3,4%	29	6,6%	41	7,4%
Ленинградская область	23	7,9%	47	16,2%	70	11,7%
Липецкая область	14	6,0%	29	12,5%	42	18,2%

Таблица 6. Продолжение

Магаданская область	1	4,1%	5	21,1%	4	16,8%
Москва	150	2,9%	327	12,9%	474	18,8%
Московская область	91	5,8%	198	12,7%	288	18,4%
Мурманская область	9	6,1%	19	12,8%	28	18,9%
Ненецкий АО	1	23,1%	1	23,1%	2	46,3%
Нижегородская область	38	4,6%	83	10,0%	119	14,3%
Новгородская область	7	3,5%	16	8,2%	22	11,7%
Новосибирская область	34	4,2%	71	8,8%	105	13,1%
Омская область	23	21,7%	49	47,1%	73	68,9%
Оренбургская область	23	5,9%	51	13,0%	73	18,7%
Орловская область	8	4,1%	19	9,8%	28	14,4%
Пензенская область	15	6,7%	34	15,1%	49	21,9%
Пермский край	31	6,0%	67	12,9%	97	18,7%
Приморский край	22	4,4%	49	6,5%	71	8,4%
Псковская область	7	3,0%	17	7,2%	23	9,8%
Республика Адыгея	6	5,2%	11	9,5%	18	15,5%
Республика Алтай	3	11,1%	5	18,5%	8	29,5%
Республика Башкортостан	48	7,5%	104	16,2%	151	23,5%
Республика Бурятия	12	14,7%	25	30,2%	37	44,7%
Республика Дагестан	37	237,9%	80	642,9%	116	745,8%
Республика Ингушетия	6	47,3%	13	102,6%	19	149,9%
Республика Калмыкия	3	9,7%	7	22,6%	11	35,6%
Республика Карелия	7	5,0%	16	11,5%	23	16,6%
Республика Коми	9	7,6%	22	17,9%	30	23,6%
Республика Крым	22	3,1%	50	7,1%	71	10,1%
Республика Марий Эл	8	5,8%	18	13,0%	25	18,0%
Республика Мордовия	9	75,9%	21	189,8%	29	244,7%
Республика Тыва	12	11,2%	25	23,4%	36	33,7%
Республика Саха/Якутия	8	7,6%	18	17,8%	27	35,2%
Республика Северная Осетия-Алания	46	6,2%	101	13,6%	145	19,6%
Республика Татарстан	4	6,2%	8	12,5%	13	20,3%
Республика Хакасия	7	5,1%	13	9,4%	20	14,5%
Ростовская область	50	6,5%	107	13,6%	158	19,6%
Рязанская область	13	5,6%	29	12,4%	41	17,4%
Самарская область	38	6,3%	82	13,7%	119	19,8%
Санкт-Петербург	64	6,0%	139	13,1%	202	19,0%
Саратовская область	28	7,7%	63	17,3%	91	25,0%
Сахалинская область	5	46,5%	13	121,0%	18	167,6%
Свердловская область	51	5,5%	111	11,9%	162	17,4%
Севастополь	6	2,7%	11	4,9%	17	9,5%
Смоленская область	11	6,2%	24	14,2%	35	20,7%
Ставропольский край	33	4,2%	73	9,3%	105	13,3%
Тамбовская область	12	6,4%	26	13,9%	37	19,7%
Тверская область	15	2,2%	33	4,8%	46	6,8%
Томская область	12	6,7%	28	21,6%	41	24,2%
Тульская область	17	18,4%	38	40,5%	55	59,5%
Тюменская область	18	9,5%	40	21,2%	57	30,1%
Удмуртская Республика	18	11,9%	39	25,7%	56	36,9%
Ульяновская область	15	4,6%	32	10,2%	46	15,3%
Хабаровский край	16	4,2%	33	8,6%	49	12,7%
Ханты-Мансийский АО — Югра АО	20	30,6%	43	67,6%	63	96,5%
Челябинская область	41	6,1%	89	13,3%	130	19,3%
Чеченская Республика	17	115,0%	39	263,7%	55	371,9%
Чувашская Республика	14	10,1%	32	23,0%	45	32,4%
Чукотский АО	1	1988,5%	1	662,8%	1	994,3%
Ямало-Ненецкий АО	6	110,2%	14	85,7%	21	192,9%
Ярославская область	14	5,4%	33	12,8%	47	18,2%

Сокращения: АО — автономный округ, РФ — Российская Федерация, ЦП — целевой показатель.

Методика расчета достижения ЦП ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" — "снижение смертности от БСК" при применении различных видов терапии у целевой популяции пациентов. Основываясь на данных о численности постоянного населения в регионах РФ на 1 января 2020г [19] и соответствующих региональных ЦП ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" на 2020-2023гг [3], рассчитывались абсолютные значения региональных ЦП смертности от БСК на горизонте в 1, 2 и 3 года.

Далее рассчитывалось количество смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии. Для этого использовались данные клинического исследования DAPA-HF, свидетельствующие о том, что дапаглифлозин значимо снижает частоту таких событий, как ухудшение течения СН и смерть от ССЗ, в сравнении с плацебо у пациентов с ХСНнФВ, независимо от базовой терапии [16]. Для целей настоящего исследования было выполнено моделирование кривой смертности по причине ССЗ на основании экстраполяции результатов исследования DAPA-HF для пациентов с ХСНнФВ ⩽40% II-IV ФК NYHA с использованием метода Каплана-Мейера [16]. При этом была проведена локализация модели на основании характеристик пациентов согласно Российскому госпитальному регистру ХСН (RUS-HFR). Результаты моделирования вероятностей исходов терапии на когорту в 1000 пациентов приведены в таблице 4.

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить в каждом отдельном регионе при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии, рассчитывалось по следующей формуле:

$D_j = P_{reg} * In_j * (HSt_j - HDapa_j)/1000$,

где: D_j — количество дополнительно предотвращенных смертей в j-й год, P_{reg} — все взрослые пациенты в регионе с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA, In_j — доля пациентов с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA, получающих дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии, в j-й год, с учетом предположения о расширении практики применения препарата на 10% ежегодно, HSt_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при стандартной терапии в j-й год согласно данным из таблицы 4, $HDapa_j$ — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии дапаглифлозином в дополнение к стандартной терапии в j-й год согласно данным из таблицы 4.

Влияние применения дапаглифлозина на достижение регионального ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии, по отношению к общему количеству смертей от БСК в регионе, которые необходимо предотвратить для выполнения регионального ЦП "снижение смертности от БСК", с учетом допущения о том, что запланированные ЦП ежегодно достигаются.

Результаты

Результаты оценки влияния применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ ⩽40% с II-IV ФК NYHA в дополнение к стандартной терапии, по сравнению со стандартной терапией, на выполнение ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" в 2021-2023гг на всей территории РФ и отдельно в регионах, приведены в таблицах 5 и 6.

В рамках данного исследования, для ряда регионов было продемонстрировано достижение ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" свыше 100%. Это означает, что применение терапии с дапаглифлозином в течение года позволит предотвратить больше смертей, чем требуется согласно паспорту ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" на 2021-2023гг для полного достижения ЦП "снижение смертности от БСК" в конкретном регионе.

В работе был также проведен анализ одномоментного расширения практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК NYHA. Результаты моделирования демонстрируют возможность предотвращения дополнительно 17360 случаев смерти от БСК в первый год, 20476 случаев смерти во второй год, 17026 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" в РФ в 2021г на 59,2%, в 2022г — на 69,8%, в 2023г — на 58,0%.

Обсуждение

Проведенная в настоящей работе оценка влияния дапаглифлозина на достижение ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" продемонстрировала, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения пациентов с ХСНнФВ с II-IV ФК NYHA при условии расширения практики применения дапаглифлозина на 10% пациентской популяции ежегодно позволит:

— предотвратить дополнительно 1736 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП "снижение смертности от БСК" ФП "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" в РФ в 2021г на 5,9%;

— предотвратить дополнительно 3784 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП "снижение смертности от БСК" в 2022г на 12,9%;

— предотвратить дополнительно 5485 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполне-

ние ЦП “снижение смертности от БСК” в 2023г на 18,7%.

Настоящий анализ продемонстрировал существенные различия в эффекте применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в разных регионах, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных для каждого региона в паспорте ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Одномоментное расширение практики применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии у всей популяции пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК NYHA позволит:

— предотвратить дополнительно 17360 случаев смерти от БСК в первый год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в РФ в 2021г на 59,2%;

— предотвратить дополнительно 20476 случаев смерти от БСК во второй год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2022г на 69,8%;

— предотвратить дополнительно 17026 случаев смерти от БСК в третий год, что обеспечит выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2023г на 58,0%.

Следует отметить, что при переносе сроков окончания НП до 2030г и соответствующем пересмотре динамики достижения контрольных показателей, как было согласовано 13 июля 2020г на Совете по стратегическому развитию и НП, применение дапаглифлозина позволит обеспечить еще больший процент выполнения ЦП “снижение смертности от БСК” с его ежегодным увеличением в прямой зависимости от изменения его плановых значений.

Предложенный в настоящей работе подход базируется на сравнительной оценке влияния клинической эффективности лекарственных альтернатив на показатель смертности от БСК и представляется рациональным для выбора схемы терапии, которая может внести наиболее значимый вклад в достижение целей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” и, как следствие, НП “Здравоохранение”.

Важно отметить, что большая часть случаев смертей от ССЗ является следствием хронических ССЗ, в первую очередь, ХСН (38,9% в структуре смертности от ССЗ) [19]. Таким образом, в силу многочисленности пациентов с хроническими ССЗ, возможно получить быстрое и значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и, как следствие, быстрее достичь целей и показателей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” за счет обеспечения таких пациентов препаратами, модифицирующими прогноз течения заболевания и снижающими риск сердечно-сосудистой смерти.

Тем не менее, в настоящее время пациенты с хроническими ССЗ, такими как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ИБС и ХСН не получают необходимое льготное ЛО на амбулаторном этапе после выхода из стационара и лишь в единичных регионах нашей страны приняты и работают программы совершенствования медицинской помощи больным с хроническими ССЗ, в т.ч. ХСН.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии ХСН с целью снижения риска смерти или ухудшения течения заболевания у пациентов с ХСНнФВ II-IV ФК NYHA для выполнения ЦП ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, в частности, достаточно существенным оказалось влияние применения дапаглифлозина на ЦП “снижение смертности от БСК” (18,7% на третьем году терапии 30% целевой популяции). Таким образом, применение дапаглифлозина у пациентов с ХСН будет ощутимо способствовать достижению целей ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” и имеет четкие обоснованные доказательства эффективности расходов на здравоохранение [11], обеспечить которые потребовал Президент РФ В.В. Путин в Перечне поручений по итогам обращения к гражданам РФ 23 июня 2020г [20].

Заключение

Таким образом, дапаглифлозин может быть рекомендован для широкого применения в соответствии с клиническими рекомендациями [15], в т.ч. в рамках региональных программ льготного ЛО пациентов с ХСН, для скорейшего и полного достижения целей данного ФП “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” и НП “Здравоохранение” в целом. Стратегия льготного ЛО препаратами с доказанной эффективностью у пациентов, характеризующихся высоким риском неблагоприятных событий, представляется стратегически эффективной и экономически оправданной при условии ее подкрепления программами увеличения приверженности пациентов, преодоления врачебной инертности и обеспечения преемственности кардиологической помощи [21].

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Decree of the President of the Russian Federation No. 204 of May 7, 2018 “On national goals and strategic objectives for the development of the Russian Federation for the period up to 2024”. (In Russ.) Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года”. https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200.
2. Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and national projects, Protocol of December 24, 2018 N 16). (In Russ.) Паспорт национального проекта “Здравоохранение” (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018г N 16). https://futurerussia.gov.ru/zdravoohranenie.
3. Passport of the Federal project “Fight against cardiovascular diseases”. (In Russ.) Паспорт федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz.
4. Information Bulletin of the world health organization, “Understanding cardiovascular diseases”. (In Russ.) Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения “Основные сведения о сердечно-сосудистых заболеваниях”. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).
5. Demographic Yearbook of Russia 2019 (the Demographic Yearbook of Russia). Federal state statistics service. (In Russ.) Демографический ежегодник России 2019 (The Demographic Yearbook of Russia). Федеральная служба государственной статистики. https://gks.ru/folder/210/document/13207.
6. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 “On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical devices to the population and healthcare institutions” (with amendments and additions). (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 “О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения” (с изменениями и дополнениями) http://base.garant.ru/101268/#ixzz6MEF1Tj6V.
7. Resolution of the Government of the Russian Federation of 30.11.2019 N 1569 “On amendments to the state program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2019 N 1569 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения”. http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912060020.
8. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Kardiologiia. 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
9. Ministry of Health: the reduction in mortality from CVD and cancer in 2019 did not reach the target value. (In Russ.) Минздрав: снижение смертности от ССЗ и онкозаболеваний в 2019 году не достигло целевого значения. https://vademec.ru/news/2020/02/26/minzdrav-snizhenie-smertnosti-ot-ssz-i-onkozabolevaniy-v-2019-godu-ne-dostiglo-tselevogo-znacheniya/.
10. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
11. Nedogoda SV, Tereshhenko SN, Zhirov IV, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II–IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction ⩽40% in the Russian Federation. Consilium Medicum. 2020;22(10):45-51. (In Russ.) Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка ⩽40% II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2020;22(10):45-51. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200349
12. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S): 8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
13. Fomin IV. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
14. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. Kardiologiia. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
15. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. Instructions for medical use of the drug dapagliflozin. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапаглифлозин. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fb3abda5-69f1-4b85-8c92-7ca08263b61c&t=.
18. Permanent population as of January 1, 2020 Federal state statistics service. (In Russ.) Численность постоянного населения на 1 января 2020г. Федеральная служба государственной статистики. https://showdata.gks.ru/report/278928.
19. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Terapevticheskii arkhiv. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
20. List of instructions based on the results of the appeal to citizens of the Russian Federation on June 23, 2020. (PR-1081 item 1 l) from 08.07.2020. (In Russ.) Перечень поручений по итогам обращения к гражданам Российской Федерации 23 июня 2020 года. (Пр-1081 п.1 л) от 08.07.2020 г. http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/63625.
21. Solov'eva AE, Yakovlev AN, Villeval'de SV, et al. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. Vestnik Roszdravnadzora. 2019;4:20-7. (In Russ.) Соловьева А.Е., Яковлев А.Н., Виллевальде С.В. и др. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечно-сосудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. Вестник Росздравнадзора. 2019;4:20-7. doi:10.35576/article_5d651dbc201140.18252870.
22. Bassi NS, Ziaeian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure [published online ahead of print, 2020 May 6]. JAMA Cardiol. 2020;5(8):1-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.0898.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР

Карпов Ю. А.[1], Горбунов В. М.[2], Логунова Н. А.[3] от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР[#]

В статье представлены основные результаты российской пострегистрационной многоцентровой наблюдательной открытой программы ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксиРованной комбинации в лечении артериальной гИпертензии — возможность эффеКтивного кОнтроЛя артериального давления при использовании кОмбинированной антигипертензивной теРапии).

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) этой терапии в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 2 нед., визит 3 — через 4 нед., визит 4 — через 12 нед. наблюдения. На каждом из визитов оценивали достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. и уровня АД <130/80 мм рт.ст. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36, а также приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника из 6 вопросов.

Результаты. Через 12 нед. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня систолического и диастолического АД — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p<0,001$). Целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по лечению АГ (2010г) через 12 нед. наблюдения достигло подавляющее большинство (93,4%) пациентов. Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1%.

Заключение. Результаты наблюдательной программы ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин.

Отношения и деятельность. Данное исследование финансировалось компанией "Сервье". Авторы Карпов Ю. А. и Горбунов В. М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании. Автор Логунова Н. А. сообщила, что является сотрудником компании "Сервье".

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [3]Компания Сервье, медицинский отдел, Москва, Россия.

Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, Руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Логунова Н. А.* — медицинский менеджер, Департамент по операционной деятельности, ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalya.logunova@servier.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — фиксированная комбинация, ЦУ — целевой уровень, ESC — European Society of Cardiology, ESH — European Society of Hypertension.

Рукопись получена 25.09.2020
Рецензия получена 08.10.2020
Принята к публикации 15.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR

Karpov Yu. A.[1], Gorbunov V. M.[2], Logunova N. A.[3] on behalf of the TRICOLOR research team[#]

The article presents the main results of the Russian post-marketing multicenter open-label program TRICOLOR (Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension).

Aim. To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of the triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination, as well as the adherence of hypertensive (HTN) patients to this therapy in actual clinical practice.

Material and methods. The program enrolled 1247 outpatients aged 18 to 79 of both sexes with essential HTN. All patients included in the study receive amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination. The patient's condition was assessed according to four visits: visit 1 — at inclusion, visit 2 — after 2 weeks, visit 3 — after 4 weeks, visit 4 — after 12 weeks of follow-up. At each visit, the

achievement of the target blood pressure (BP) <140/90 mm Hg and <130/80 mm Hg. At enrollment and visit 4, quality of life was analyzed using the SF-36 questionnaire and adherence to therapy using a validated 6-question questionnaire.
Results. After 12 weeks, a significant decrease in systolic and diastolic BP was recorded — by 33,5 and 14,3 mm Hg, respectively (p<0,001). Target BP <140/90 mm Hg after 12-week follow-up was achieved by the overwhelming majority (93,4%) of patients. After 12 weeks, the proportion of patients with good medical adherence increased from 18,8% to 49,0%, while the proportion of patients with low adherence, on the contrary, decreased from 46,3% to 5,1%.
Conclusion. The results of the TRICOLOR program demonstrate a high antihypertensive efficacy, good tolerance and medical adherence of triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with essential HTN in actual clinical practice in Russia.

Key words: hypertension, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

Relationships and Activities. This study was funded by Servier. Karpov Yu. A. and Gorbunov V. M. reported being the national coordinating investigators. Logunova N. A. reported being the Servier employee.

Acknowledgements. The authors are grateful to all researchers who took part in the TRICOLOR study.

[1]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [3]Servier Laboratories, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Logunova N. A.* ORCID: 0000-0001-5683-5902.

*Corresponding author:
Logunova N., natalya.logunova@servier.com

Received: 25.09.2020 **Revision Received:** 08.09.2020 **Accepted:** 15.10.2020

For citation: Karpov Yu. A., Gorbunov V. M., Logunova N. A. on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и занимает лидирующие позиции по вкладу в смертность и инвалидизацию населения России, опережая другие факторы риска [1]. Распространенность АГ в России составляет ~44%, и ожидается, что эта цифра будет продолжать расти [2, 3]. Большинству пациентов для достижения контроля артериального давления (АД) требуется комбинированная терапия. Одна из стратегий повышения эффективности терапии — назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов [4-6].

Тактика с использованием комбинации ⩾2 и часто ⩾3 препаратов с различными механизмами действия для достижения целевого уровня (ЦУ) АД нашла свое отражение в Европейских и Российских рекомендациях по лечению АГ [9-14].

В результате появилась новая стратегия в виде создания различных ФК, содержащих блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонист рецепторов ангиотензина либо алискирен), антагонист кальция (АК) (обычно амлодипин) и диуретик (гидрохлоротиазид или индапамид).

Были опубликованы клинические исследования, демонстрирующие, что тройные ФК в составе одной таблетки эффективно снижают АД, не контролируемое на фоне двойной терапии как ФК, так и свободными комбинациями [13].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [15-18] и российских (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, ТРИО) [19-23] наблюдательных исследований.

У пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, приверженность лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на достижение контроля АД. Было показано, что ФК нескольких антигипертензивных препаратов значимо улучшает приверженность лечению, что, в свою очередь, должно транслироваться в еще большую эффективность [20].

Вместе с тем различные аспекты применения тройных ФК изучены недостаточно. В частности, нуждаются в комплексном изучении с использованием амбулаторных методов измерения АД преимущества тройных ФК перед традиционным подходом к лечению. Представляет интерес также влияние тройных ФК на качество жизни больных АГ.

Целью настоящего исследования являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимости терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии.

Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксиРованной комбинации в лечении артериальной гИпертензии — возможность эффеКтивного кОнтроЛя артериального давления при использовании кОмбинированной антигипертензивной теРапии) является многоцентровым наблюдательным исследованием (номер ClinicalTrials.gov — NCT03722524). Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (Протокол № 08-18 от 20.09.18). Данное исследование проводилось на базе 304 клинических центров в 89 городах России. В программе приняли участие терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка в условиях реальной клинической прак-

тики эффективности в отношении АД тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Вторичными конечными точками исследования были: оценка в условиях реальной клинической практики переносимости и приверженности терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Диагностика эссенциальной АГ и определение её степени проводились в соответствии с классификацией Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010г [11]. Дислипидемия определялась по результатам лабораторных анализов при уровне общего холестерина >4,9 ммоль/л и/или уровне холестерина липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л [6]. Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, назначив до включения в исследование тройную ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Назначение тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла во время программы осуществлялось по решению врача, согласно инструкции по медицинскому применению данной ФК. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Пациент в ходе исследования мог дополнительно получать другие антигипертензивные препараты.

Критериями невключения пациентов были:

- симптоматические формы АГ;
- клиническое АД ⩾180/110 мм рт.ст. на фоне лечения;
- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов;
- сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа;
- заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.);
- наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости дигидропиридиновых АК (в т.ч. амлодипина), и/или индапамида, и/или иАПФ (в т.ч. периндоприла), и/или их ФК;
- невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям врача.

Общая продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 12 нед., в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения — через 2 нед., через 4 и 12 нед.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/ периндоприла. В ходе исследования сбор данных о дозе препарата не проводился. Решение о назначении той или иной дозы препарата принималось врачом на момент включения, доза препарата могла быть изменена в ходе исследования. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 — визит включения, визит 2 — через 2 нед., визит 3 — через 4 нед., визит 4 — через 12 нед. наблюдения. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36 [7].

Также на визите включения и завершающем 4-ом визите оценивали приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника [8], состоящего из 6 вопросов. В случае ответа “нет” на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как хорошая, ответа “да” на 1-2 вопроса — как умеренная, ответа “да” на ⩾3 вопросов — как не приверженность или плохая приверженность терапии. Кроме этого, на каждом визите проводили оценку нежелательных явлений/реакций.

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ)/ВНОК по лечению АГ (2010, 4-я версия) [11] протоколом исследования было запланировано достижение клинического АД <140/90 мм рт.ст. у всех больных, включенных в программу. В связи с изменением ЦУ АД в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) 2018 [14], дополнительно был представлен расчет по достижению ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего (95% ДИ), медиана (Me), межквартильный размах (IQR), минимальное (Min) и максимальное значение в выборке (Max). Описание бинарных качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона).

Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (и ДИ) оценивались в выборке пациентов, начавших лечение. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений, в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Был рассчитан процент больных, у которых нормали-

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛ

3 ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам®.

СОСТАВ*. Трипликсам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5,0 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла. **Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг:** 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. **Трипликсам 10 мг/1,25 мг/5 мг:** 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла. **Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг:** 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла. **Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг:** 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*.** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Трипликсам® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. *Пациенты детского возраста:* в настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Трипликсам® у детей и подростков. Противопоказан к применению у пациентов младше 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); почечная недостаточность умеренной степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам® 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); печеночная энцефалопатия; тяжелая печеночная недостаточность; гипокалиемия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»; экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):* одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. *Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR* (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или нет нарушением дыхательной функции). Одновременный прием периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан противопоказан в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией сакубитрил/валсартан прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами эмкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* с осторожностью у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы. *Первичный гиперальдостеронизм:* применение препарата у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не рекомендуется, так как они, как правило, не воспримчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. *Беременность:* прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. *Печеночная энцефалопатия:* прекратить прием. *Фоточувствительность:* прекратить лечение. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*.** *Нарушение функции почек:* у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина – через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Трипликсам® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. *Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности* (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или циррозом печени с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:* наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии): регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. *Гипонатриемия:* более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. *Содержание ионов калия в плазме крови: гиперкалиемия:* контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. *Гипокалиемия:* группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени, с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. *Содержание ионов кальция в плазме крови: гиперкальциемия:* отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. *Сухой кашель. Атеросклероз:* у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. *Гипертонический криз. Хроническая сердечная недостаточность:* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. *Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Пациенты с сахарным диабетом:* у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гипокалиемии. *Этнические различия:* менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* прекратить прием за одни сутки до хирургического вмешательства. *Печеночная недостаточность:* соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов прекратить прием. *Мочевая кислота:* при повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. *Пациенты пожилого возраста:* перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** *Противопоказанные сочетания,* Алискирен и препараты, содержащие алискирен у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек, АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. Комбинация сакубитрил/валсартан. *Нерекомендуемые сочетания. Амлодипин.* Дантролен (внутривенное введение). Грейпфрут или грейпфрутовый сок. *Периндоприл.* Алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). *Периндоприл/индапамид.* Препараты лития. *Сочетания, требующие особого внимания. Амлодипин.* Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. *Индапамид.* Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. *Периндоприл.* Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Рацекадотрил, mTOR ингибиторы (сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Периндоприл/индапамид.* Баклофен. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г в сутки. *Сочетание препаратов, требующее внимания. Амлодипин.* Аторвастатин, дигоксин или варфарин, Такролимус, Циклоспорин, Симвастатин. Противовирусные средства (ритонавир). Препараты лития. *Индапамид.* Метформин. Йодсодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. *Периндоприл.* Антигипертензивные средства и вазодилататоры. Аллопуринол. Цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин). Симпатомиметики. Препараты золота. *Периндоприл/индапамид/амлодипин.* Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетракозактид. *Амлодипин.* Силденафил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ*.** Применение препарата Трипликсам® при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*.** У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*.** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** *Очень часто:* отеки. *Часто:* головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, диплопия, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, периферические отеки, астения, повышенная утомляемость. *Нечасто:* ринит, эозинофилия, реакции повышенной чувствительности, гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артроз, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки (лодыжек и стоп), боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падения. *Редко:* повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. *Очень редко:* агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гиперкальциемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, миграень, апатия, агжитация, атаксия, амнезия, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, ксеродермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Неуточненной частоты:* снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Случаи возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона были отмечены при применении других ингибиторов АПФ. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг.** По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. «Лаборатории Сервье». 50, ул. Карно 92284 Сюрен Седекс, Франция.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

АО «Сервье»
125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru

SERVIER

Таблица 1

Основные исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристики	
Демографические характеристики	
Возраст, лет, среднее (SD)	59,41 (10,58)
Женщины, n (%)	732 (59,3)
Масса тела, кг, среднее (SD)	83,68 (14,73)
Окружность талии, см, среднее (SD)	93,85 (13,65)
Клинические характеристики	
Степень артериальной гипертензии, n (%)	
I степень	95 (7,62)
II степень	1117 (89,57)
III степень	2 (0,16)
Длительность АГ, лет, среднее (SD)	10,70 (7,40)
Курение, n (%)	
Не курят в настоящее время	776 (62,23)
Курят в настоящее время	280 (22,45)
Курили в прошлом	177 (14,19)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	391 (31,36)
Ожирение, n (%)	652 (52,29)
Дислипидемия, n (%)	795 (63,75)
Сахарный диабет, n (%)	129 (10,34)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	237 (19,01)
САД, мм рт.ст., среднее (SD)	160,3 (12,8)
ДАД, мм рт.ст., среднее (SD)	92,3 (8,6)
ЧСС, уд./мин, среднее (SD)	74,48 (9,06)

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

Таблица 2

Сопутствующая патология и биохимические показатели

Характеристики	n (%)
Гипертрофия ЛЖ	991 (79,47)
По данным ЭКГ	934 (74,90)
По данным ЭхоКГ	719 (57,66)
Изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу	742 (59,5)
ИБС	320 (25,66)
ИМ в анамнезе	88 (7,06)
ХСН I-II ФК	421 (33,76)
Инсульт/ТИА в анамнезе	59 (4,73)
Протеинурия (микроальбуминурия)	70 (5,61)
Биохимические показатели	Среднее (SD)
Гемоглобин, г/л	139,21 (13,75)
Общий холестерин, ммоль/л	5,58 (1,13)
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,31 (1,40)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,36 (0,65)
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (0,90)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,48 (1,05)
Мочевая кислота, мкмоль/л	309,56 (97,77)
Креатинин, мкмоль/л	86,39 (15,24)
Калий, мкмоль/л	4,25 (0,54)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

зовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% ДИ). Доля таких пациентов рассчитывалась на выборке пациентов, выполнивших протокол.

В ходе статистического анализа исследования был проведен корреляционный анализ с целью оценки взаимосвязи между степенью снижения АД к завершающему визиту и исходным уровнем АД на исходном визите. Перед выполнением корреляционного анализа была проведена оценка нормальности распределений изучаемых параметров с помощью графика QQ-plot. Поскольку отклонения от нормальности распределения были невелики, для оценки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. 99 (7,9%) пациентов, включенных в исследование, соответствовали критериям исключения и были исключены из анализа. Таким образом, в статистический анализ было включено 1148 пациентов (92,1% от числа пациентов, начавших лечение). Исследование завершили 1139 человек (91,3% от начавших лечение), досрочно завершили участие в исследовании 9 человек (0,8% от начавших лечение). Наиболее частыми причинами досрочного завершения исследования были нежелательные явления — 3 пациента (0,3%) и решение пациента (отказ от дальнейшего участия в программе) — 3 пациента, что также составило 0,3% от общего числа участников, начавших лечение.

Средний возраст пациентов — участников исследования, составил 59,2±10,5 лет. В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью 10,5±7,2 лет, преимущественно II степень АГ (90% участников), более половины включенных в исследование пациентов имели дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска и признаки поражения органов-мишеней (табл. 1, 2).

Исходно среднее САД составило 158,7±11,2 мм рт.ст., ДАД — 91,3±7,8 мм рт.ст. Большинство участников исследования (1003 пациента, 90,0%) имели II степень АГ. Средняя длительность АГ у участников составила 10,5±7,2 лет. Среднее значение частоты сердечных сокращений (рассчитывалось как среднее арифметическое между вторым и третьим измерением на визите) составило 74,0±8,5 уд./мин.

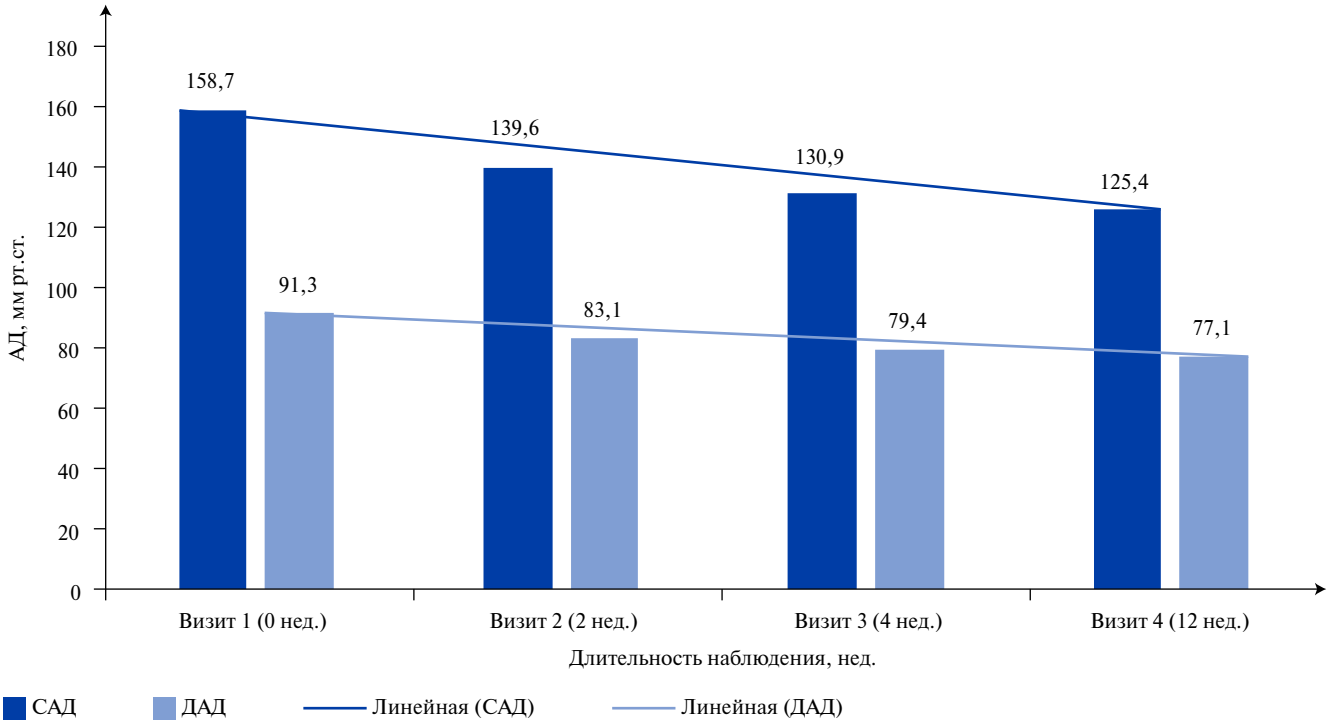


Рис. 1. Динамика САД и ДАД на визитах наблюдения.
Примечание: p<0,0001 для каждого последующего визита.
Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Динамика клинического АД за период исследования. За период исследования в изученной когорте отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 1). При этом на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые (p<0,001) различия в уровне САД: в ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) САД значимо снижалось по сравнению с визитом включения: на 19,1 мм рт.ст. через 2 нед. наблюдения, на 27,8 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения и на 33,5 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня САД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 — на 8,7 мм рт.ст., между визитами 2 и 4 — на 14,3 мм рт.ст. (p<0,001) (рис. 1).

За период исследования аналогичная динамика отмечалась и в отношении уровня клинического ДАД (рис. 1).

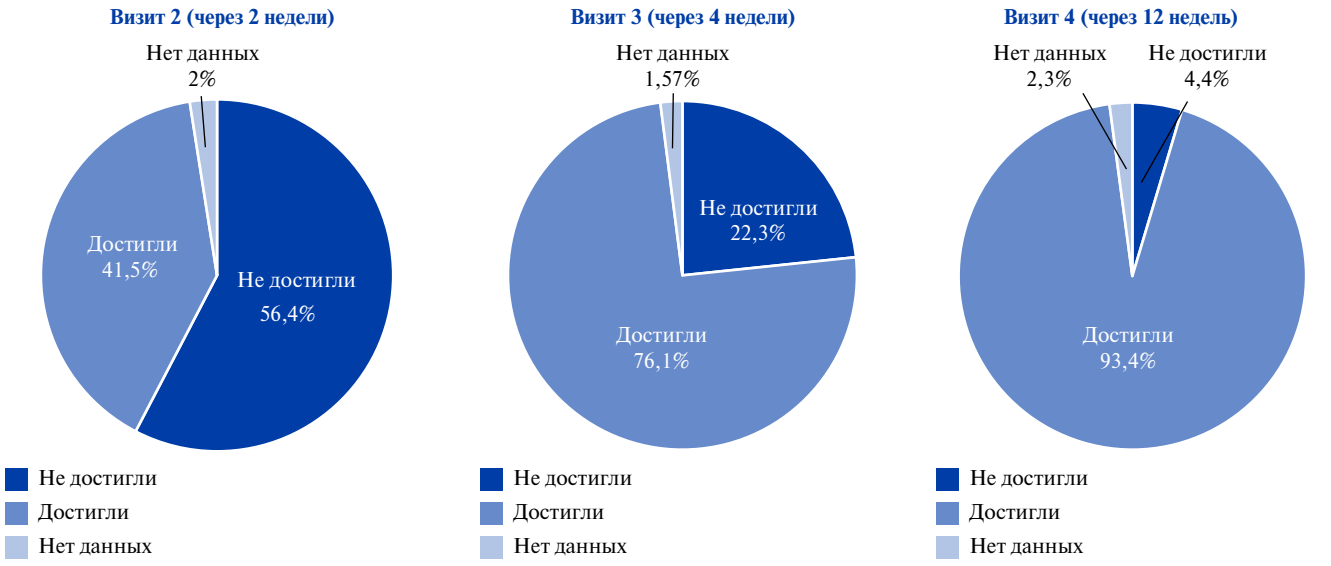
В ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) ДАД значимо снижалось по сравнению с визитом включения (p<0,001): на 8,3 мм рт.ст. через 2 нед. наблюдения, на 12,1 мм рт.ст. через 4 нед. наблюдения и на 14,3 мм рт.ст. — через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня ДАД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 — на 3,7 мм рт.ст., между визитами 2 и 4 — на 6,1 мм рт.ст. (рис. 1).

Достижение ЦУ АД в ходе исследования. ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК [11] на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 41,5% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 76,1% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — подавляющее большинство (93,4%) пациентов (рис. 2).

Кроме того, в связи с изменением ЦУ АД для пациентов с хорошей переносимостью лечения в рекомендациях ESC/ESH 2018 [14], дополнительно представлен расчет по достижению уровня клинического АД <130/80 мм рт.ст. На визите 2 (через 2 нед. наблюдения) более жесткого ЦУ АД достигли только 7,4% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — уже 40,9% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 67,8% пациентов (рис. 3).

Также проанализировали достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. в отдельных подгруппах пациентов: с ишемической болезнью сердца, с СД, с дислипидемией. Доля пациентов, достигших ЦУ АД (<140/90 мм рт.ст.), увеличивалась от визита к визиту. Так, в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца ЦУ АД (<140/90 мм рт.ст.) на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 34,2% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 68,7% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 91,0% пациентов. В подгруппе пациентов с СД на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 44,8% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 76,0% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 93,8% пациентов. Подоб-

ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.)



41,5% достигли ЦУ АД <140/90 мм рт.ст.

76,1% достигли ЦУ АД <140/90 мм рт.ст.

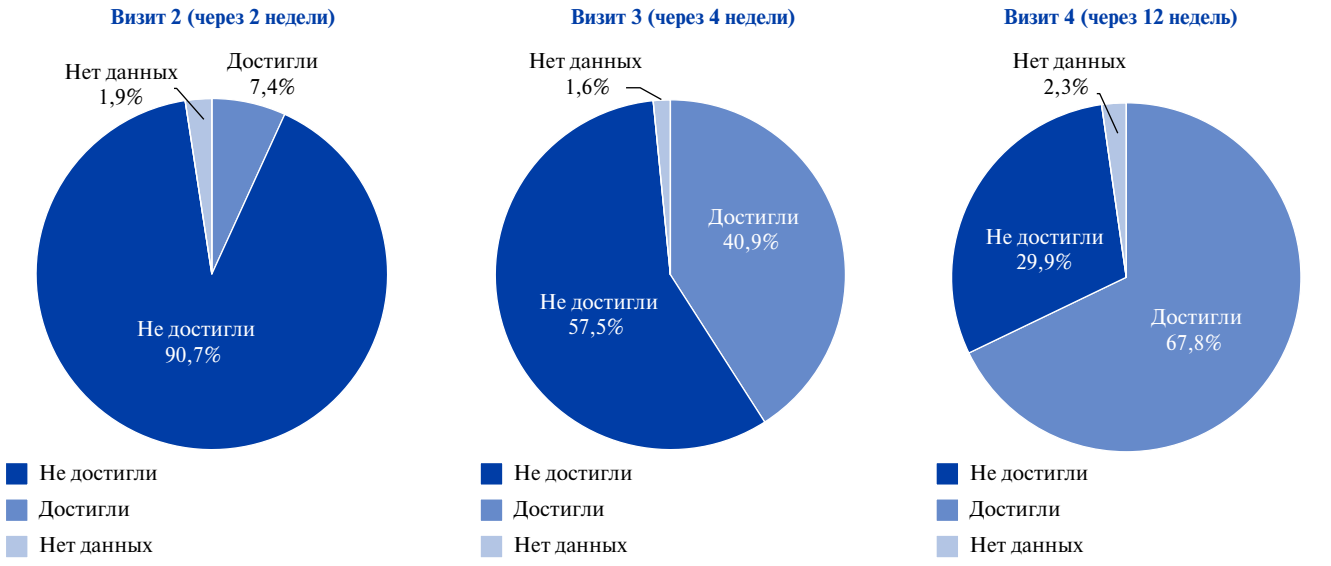
93,4% достигли ЦУ АД <140/90 мм рт.ст.

ЦУ АД – целевой уровень АД

TRICOLOR Study report_17/04/2020

Рис. 2. Достижение ЦУ АД (<140/90 мм рт.ст.).
Сокращения: АД — артериальное давление, ЦУ — целевой уровень.

ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.)



7,4% достигли ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

40,9% достигли ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

67,8% достигли ЦУ АД <130/80 мм рт.ст.

ЦУ АД – целевой уровень АД

TRICOLOR Study report_17/04/2020

Рис. 3. Достижение ЦУ АД (<130/80 мм рт.ст.).
Сокращения: АД — артериальное давление, ЦУ — целевой уровень.

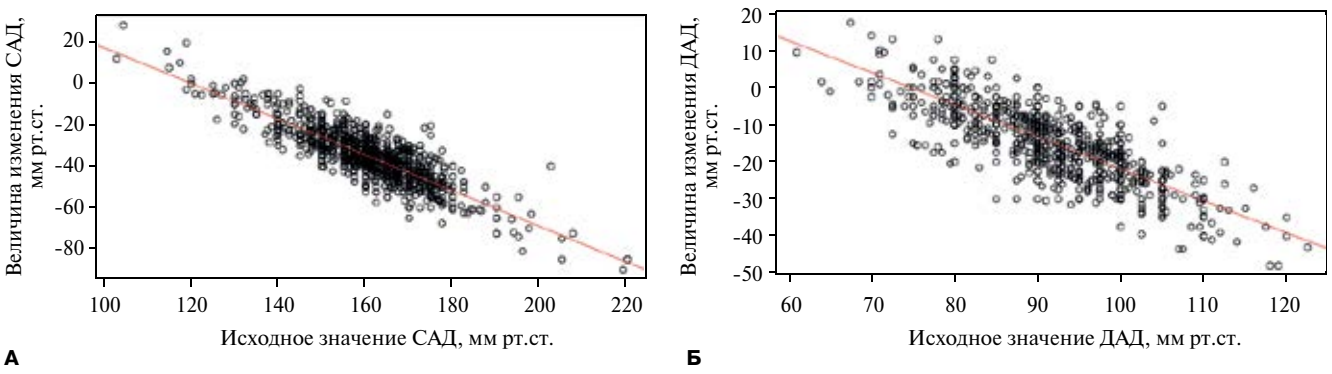


Рис. 4. Диаграмма распределения значений изменения среднего САД (**А**) ДАД (**Б**) между Визитами 1 и 4.
Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

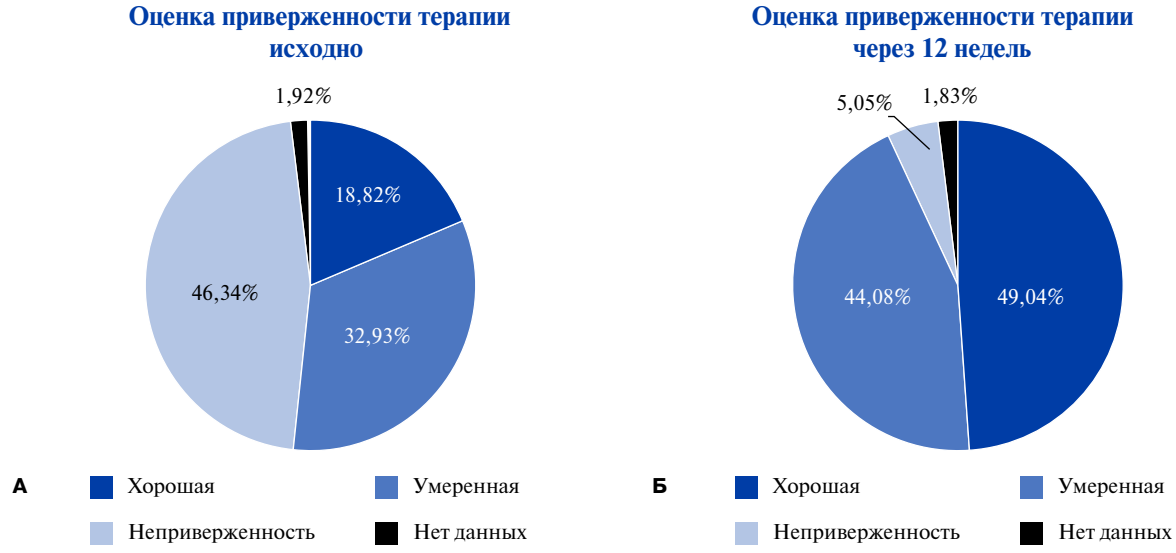


Рис. 5. Оценка приверженности терапии исходно (**А**) и через 12 нед. наблюдения (**Б**).

ная тенденция отмечалась и в подгруппе пациентов с дислипидемией, в которой ЦУ АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли: на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) 39,8% пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) — 74,5% пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) — 93,6% пациентов.

В ходе оценки взаимосвязи величины среднего АД на визите включения и изменения среднего АД от визита 1 к визиту 4 отмечена выраженная отрицательная корреляция между изучаемыми переменными (коэффициент Пирсона r=-0,85), т.е. у пациентов с высоким исходным средним АД его снижение было более выраженным, чем у пациентов с более низким АД на визите 1 (рис. 4).

Оценка переносимости и безопасности антигипертензивной терапии. Анализ переносимости и безопасности антигипертензивной терапии проводился на всей когорте пациентов, начавших лечение (n=1247).

В ходе исследования было зарегистрировано 14 различных событий безопасности у 10 (0,8%) пациентов. Нежелательные явления/особые ситуации послужили причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 7 пациентов (4 случая кашля, 1 случай гипотонии, 1 эпизод неэффективности терапии, 1 случай развития нестабильной стенокардии). В ходе исследования было зарегистрировано 7 нежелательных реакций у 7 пациентов, связанных с приёмом препарата: у 5 пациентов отмечалось появление кашля; в 1 случае — гипотония; в 1 случае — ухудшение течения АГ, из которых последняя указанная нежелательная реакция была расценена как серьезная, остальные 6 являлись несерьезными.

Влияние антигипертензивной терапии на качество жизни. При анализе изменения качества жизни участников исследования (с помощью опросника SF-36, оценивались физический и психический компоненты здоровья) по всем шкалам отмечено статистически значимое увеличение среднего балла. При сравнении данных по каждому из двух компонентов здоровья между всеми визитами на протяжении программы также выявлены значимые различия: к завершающему этапу исследования средняя стандартизованная

оценка как физического, так и психического компонентов здоровья оказалась выше исходной от 43,2 до 56,8 и от 50,5 до 74,1, соответственно (p<0,001).

Результаты оценки приверженности лечению. Изучение комплаентности в исследовании показало, что исходно на визите 1 только 18,8% участников имели хорошую приверженность назначенной терапии, в то же время большинство пациентов оказалось не приверженными медикаментозному лечению (46,3%), к завершающему визиту 4 (через 12 нед. наблюдения) доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась и составила 5,1%. При этом доля пациентов с умеренной приверженностью выросла незначительно — с 32,9% до 44,1% (рис. 5).

Сопутствующая и последующая терапия пациентов. При изучении проводимой в ходе программы сопутствующей терапии отмечено, что наиболее часто пациенты на протяжении исследования принимали статины (61,51%) и антиагреганты (36,8%). Наиболее назначаемыми среди статинов были аторвастатин (30,39% случаев) и розувастатин (27,87% случаев). Среди антиагрегантов врачи наиболее часто назначали ацетилсалициловую кислоту (35,57% случаев) и клопидогрел (1,26% случаев). При анализе последующей терапии (после завершения пациентом программы) сохранилась подобная тенденция.

Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИКОЛОР являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимость терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженности больных АГ этой терапии.

Характеристика общей когорты больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [15-23]. Исходный средний уровень САД и ДАД на момент включения пациентов в программу свидетельствовал об отсутствии контроля АД, несмотря на назначенную ранее, в основном, комбинированную антигипертензивную терапию.

Среднее абсолютное снижение САД в течение 12 нед. приема ФК амлодипина/индапамида/периндоприла составило 33,9 мм рт.ст., ДАД — 14,3 мм рт.ст., что согласуется с данными, полученными в других наблюдательных программах с тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [19, 21-23]. При этом следует отметить, что эффективность терапии нарастала от визита к визиту, но не сопровождалась развитием гипотензии (зафиксирован только 1 случай гипотензии за все время наблюдения).

Через 12 нед. наблюдения в исследовании ТРИКОЛОР ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. достигло подавляющее число пациентов — 93,4%, а ЦУ АД <130/80 мм рт.ст. — 67,8%, что значительно превышает полученные данные в других российских программах [19, 21-23]. Так, в российской наблюдательной программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла сопровождалось достижением уровня АД <140/90 мм рт.ст. у 87,0% пациентов, АД <130/80 мм рт.ст. — только у 25,4% пациентов [19]. В наблюдательной программе ТРИО ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. достигли через 3 мес. терапии 87,8% пациентов, ЦУ АД <130/80 мм рт.ст. — 34,3% пациентов, принимавших ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [23]. Более высокий процент достижения ЦУ АД в исследовании ТРИКОЛОР, по всей видимости, можно объяснить более высоким процентом пациентов со 2 степенью АГ (89,6%) по сравнению с наблюдательными программами ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ТРИО — 55,4% и 68,1%, соответственно [19, 23]. Такая высокая частота достижения ЦУ АД на тройной антигипертензивной терапии в исследовании, где почти 90% пациентов имели 2 степень АГ, согласуется с позицией Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ по ранней интенсификации терапии [14].

Вопрос необходимости и целесообразности достижения более жестких целевых значений АД широко обсуждается в последнее время и поддерживается позицией экспертов в Европейских и Российских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [12, 14]. Так, данные крупного метаанализа 2016г демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. при исходном уровне 130-139 мм рт.ст. [24, 25]. Другой метаанализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД <130 или ДАД <80 мм рт.ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [26]. В исследовании SPRINT у пациентов с АГ в возрасте 75 лет и старше с достижением уровня САД <120 мм рт.ст. в сравнении с группой со стандартным ЦУ <140 мм рт.ст. выявлено значимое снижение риска событий первичной конечной точки (кумулятивная частота нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), а также событий вторичной конечной точки — снижение риска общей смертности [27].

В соответствии с действующими Европейскими [14] и Российскими рекомендациями по ведению пациентов с АГ [12], рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием данной тройной комбинации на частоту достижения ЦУ АД и снижение сердечно-сосудистого риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Применение тройной ФК в исследовании ТРИКОЛОР демонстрирует хороший антигипертензивный эффект, выражающийся в снижении уровней САД и ДАД уже через 2 нед. терапии. Подобная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, что сопровождалось достижением ЦУ АД у большинства пациентов.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной органопротекции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз пациентов [26].

Следует напомнить, что действие иАПФ преимущественно связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, АК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а тиазидоподобный диуретик индапамид увеличивает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки.

Согласно данным исследования ADVANCE, не отмечалось значимых различий в снижении уровня АД между тройной комбинацией (индапамид/периндоприл + АК) и двойной комбинацией (индапамид/периндоприл), однако дополнительное снижение риска общей смертности на 14% было отмечено только в группе тройной терапии [28]. В исследовании SPRINT тройная комбинация антигипертензивных препаратов по сравнению с двойной не только больше снижала АД, но и дополнительно снижала риск общей смертности на 27% [29].

Одним из важных результатов исследования ТРИКОЛОР является положительное влияние ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на приверженность терапии, что выражалось в значимом увеличении доли пациентов с хорошей приверженностью лечению и снижении доли пациентов с низкой приверженностью. Очевидно, что с ростом количества принимаемых таблеток растет число неприверженных пациентов [30]. Достаточно высокая приверженность терапии является дополнительным фактором, свидетельствующим о том, что результаты оценки эффективности связаны с приемом ФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Еще один существенный результат исследования — это значимое улучшение показателей как физического, так и психического компонентов здоровья на фоне терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Данные субанализа исследования SPRINT показывают, что на фоне тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую оказывает влияние на качество жизни пациентов с АГ [31].

Полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинированной терапии. В целом, спектр всех зарегистрированных нежелательных явлений соответствовал известному профилю безопасности препарата и характеристике включенных больных, каких-либо новых проблем безопасности в ходе исследования выявлено не было.

Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования является обсервационный характер наблюдения, поэтому при интерпретации результатов следует учитывать возможность систематических ошибок. Кроме этого, в ходе исследования не проводилась оценка дозы исследуемого препарата, что также может являться ограничением данного исследования.

Заключение

Результаты многоцентровой наблюдательной программы ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и хорошую приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России. Через 3 мес. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня САД и ДАД — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p<0,001$). ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. через 3 мес. наблюдения достигли подавляющее большинство (93,4%) пациентов. Доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1%.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавших участие в исследовании ТРИКОЛОР.

[#]**Исследователи ТРИКОЛОР: Москва/Московская область:** Адамян Н. С., Алешина Т. Д., Алхазова З. Х., Андрюшина О. В., Аникеева Н. Н., Базаева Т. С., Бобохонова А. С., Боголюбская А. Ю., Будрик Е. И., Вагин А. Б., Варламова Ю. Ю., Гаглошвили Т. Т., Гитинов А. М., Гончарова И. А., Довгаль С. А., Донецкая О. П., Ежовкина В. Д., Жарикова Н. В., Иванова С. В., Ильяев Т. П., Ишкина Е. М., Киршина Е. Ю., Комиссаренко И. А., Кондратьева Н. А., Мальцева Л. Е., Масленникова Е. Н., Миронова В. В., Михеева Ю. В., Мурашко С. С., Новикова Ю. Б., Нелюба М. А., Нудикова И. Г., Обыденнова А. Ю., Овес Е. А., Орлова О. И., Паршикова Н. А., Пидунова М. Ю., Платонова Е. В., Попова А. А., Постникова А. С., Рогалевич В. А., Рыбина Е. А., Садчикова А. Н., Сафонова А. Н., Сироцинская Е. А., Солдатова О. В., Сопиева А. Д., Стынгач Д. П., Тадевосян Л. М., Умаров Н. А., Хруленко С. Б., Хубулова К. Б., Черкашина М. Л., Чипанина М. А., Чугунова И. В., Шагина Т. Ш., Шамсиева З. А., Шамсутдинова В. Н., Шерстянникова О. М., Штукатурова А. М., Шупенина Е. В., Юрчак Т. В.; **Альметьевск:** Закиева М. Н.; **Ангарск:** Лебедева О. Н.; **Архангельск:** Анисимова Н. В., Короткая В. С., Лап-

ко А. В.; **Барнаул:** Капитанов А. И., Кукшева Д. С.; **Белгород:** Козяйчева О. В., Лобанец С. И., Хлапонина Л. В.; **Брянск:** Возгрина Е. В., Каменец Я. Е., Тишина В. В.; **Великий Новгород**: Иванова О. В., Короткова Н. П., Михайлова Н. Н.; **Владивосток:** Вихорева И. В., Ихтонова Н. Н, Харченко Е. В.; **Владимир:** Кононова М. А., Митина Л. В., Хинарова О. В.; **Волгоград:** Карасева Н. В., Карпук В. И., Кобызская О. В., Ли Л. А., Панченко А. В., Сукманова Н. В.; **Вологда:** Бойко И. Н, Кузнецова Н. В., Погодина О. Н., Боголюбова Е. В.; **Воронеж:** Баруздина Л. Н., Дронова А. Н., Кретинина И. С., Кутузова С. А., Акперова Р. Р., Иванцова Е. С., Хохлов Р. А.; **Екатеринбург:** Егорова А. Н., Изможеров М. А., Мильцева Е. С., Пойдо И. Ф., Четвертных А. В., Шимкевич А. М.; **Железногорск:** Кравченко Л. Г., Млечкова Ю. С., Шаститко А. Х.; **Иваново:** Вацуро Т. А., Соколова Е. В.; **Ижевск:** Закиров А. М., Королёва М. В., Перескокова А. А.; **Иркутск:** Зарубина И. П., Кубенко М. А., Леонтьева А. А., Плаксина Ю. В., Сосновская В. С.; **Казань:** Габидуллина С. В., Гафиятуллин А. Х., Горюнова М. Н., Кицан С. Ю., Романова О. В., Хасаншин М. З.; **Калининград:** Колосовская А. А., Чейпеш И. С., Черленюк С. М.; **Кемерово:** Гончаренко А. Е., Пилипенко В. А., Рабкина Н. И.; **Киров:** Коновалова Е. Б., Стародубцева Е. Л., Телицына И. Е.; **Красноярск:** Гриболева Е. Е., Ивкова А. В., Петухова Н. В.; **Курск:** Бец Т. В., Залозных Н. В., Тиганова Ю. Н.; **Липецк:** Журкина Н. В., Колодяжная Н. К., Тюрина О. В.; **Мурманск:** Бойкова Е. С., Кожакин А. Т., Позднякова Т. А.; **Набережные Челны:** Самойлов А. П.; **Нижнекамск:** Акименко А. В.; **Нижний Новгород:** Бодрова Я. С., Голубева Л. А., Гурьянова Ю. А., Катерова Н. В., Леушина Н. С., Серова О. Д.; **Новокузнецк:** Лапенко М. И., Рахманова М. М., Чиркова С. В.; **Новосибирск:** Маркова Я. Р., Митрофанова С. В., Тарасова В. Л., Таскина И. В., Фролова Т. В., Шпатова Е. Ю.; **Обнинск:** Евтиков М. В., Иволгин Е. М., Талабанов Е. Г.; **Омск:** Волоконцева А. Л., Головина Н. В., Ерёмина В. С., Ликаровская И. В., Махортова И. В., Медведева Д. О.; **Орел:** Гурова Е. Е., Журавлева Л. Л., Шеметова Т. Н.; **Оренбург:** Галушко И. В., Золотова Ю. В., Рынкова Л. А.; **Пенза:** Иванкина Н. А., Малышева Т. К., Поповнина Ю. А.; **Пермь:** Богданов И. А., Докучаева Е. А., Кривая А. А., Лазарева М. В., Мартиросян А. О., Сабирзянова Н. А.; **Петрозаводск:** Веденеева О. И., Маслова А. К., Пилипенко М. А.; **Псков:** Астафьева Е. В., Прокопенко Е. В., Станевич Д. В.; **Ростов-на-Дону:** Бомбина О. В., Дроботя Н. В., Завадская Т. В., Курбатова В. А., Куценко Т. В., Мазрухо М. К., Моргун Н. К., Сенченко Т. С., Сусь И. П., Тер-Акопян А. А.; **Рязань:** Бобошина М. В., Малашкина А. В., Скуратова Ю. Ю.; **Самара:** Абрамова З. В., Гайструк Г. И., Новикова О. Ю., Поповнина А. В., Сиротко Д. И., Хивинцева М. В.; **Санкт-Петербург:** Бархаткина И. Е., Боголюбова Е. В., Буркова К. В., Гоголева Т. В., Городилова Т. С., Григорьева Н. А., Жигулева И. Н., Збышевская Е. В., Звартау Н. Э., Ионов М. В., Королева М. И., Кузнецова Г. В., Лапина Е. А., Литман О. И., Лякова Н. Н., Муртазина В. Ю., Павлова Н. М., Петраченко Н. А., Потапенко А. В., Середа Э. Ж., Тахер И. Х., Чекерес Д. Ю., Челак В. Н., Чоладзе Е. Д., Шатова Е. Ю., Храпков Д. Л., Юдина М. А.; **Самара:** Абрамова З. В., Безрукова И. П., Гайструк Г. И., Новикова О. Ю., Поповнина А. В., Сиротко Д. И., Хивинцева М. В., Разницына Н. С., Янина Ю. А.; **Саратов:** Бояркина Л. А., Каламина Е. Ф., Кузьмичева М. Д., Ланцберг М. С., Новокрещенова Н. В., Ястребова М. Б.; **Севастополь:** Дубовик Т. К., Стемковская С. Н.; **Симферополь:** Жорник Г. Е., Корохова Л. В., Сахалтуев А. Д., Турна Э. Ю.; **Смоленск:** Решетов И. В., Чепетова Т. В., Шелякина О. Г.; **Старый Оскол:** Головкова Е. Б., Кузнецова Л. И., Сергеев Р. И.; **Сыктывкар:** Панфилова Н. Л., Пфефер Е. С., Третьякова Е. Е.; **Тамбов:** Лукина Е. Р., Расстрыгина Л. Н., Супрун Ю. И.; **Томск:** Гомбоева Э. Н., Деменко Л. П., Ромашова А. А.; **Тула:** Коломейцева Т. М., Лазарева Е. И., Любимова Т. В.; **Тюмень:** Волкова Е. Э., Давыдюк И. Н., Таловикова Л. А.; **Уфа:** Идрисова Л. Р., Идрисова Э. Ф., Муратова Л. А., Погосян А. С., Сафина А. Ф., Степанова Л. М.; **Хабаровск:** Миничева О. В., Тишкина М. Г., Филатова И. А.; **Челябинск:** Богданова Е. А., Воронина Д. В., Лукина Н. В., Мамедова И. З., Тришкин В. А., Хохрина Д. С.; **Череповец:** Данилова О. В., Орлова О. Д., Петрова Н. Н.; **Ярославль:** Емельянова Е. Б., Ермакина А. Г., Ларионова А. И.

Отношения и деятельность. Данное исследование финансировалось компанией “Сервье”. Авторы Карпов Ю. А. и Горбунов В. М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании. Автор Логунова Н. А. сообщила, что является сотрудником компании “Сервье”.

Литература/References

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
3. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. J Hypertens. 2011;29(8):1641-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328348efa7.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP. Combination Therapy Versus Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;3(122):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.

5. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):3-30. (In Russ.) Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015;10(1):3-30.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Ware JE, Sherbour CD. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection. Medical Care. 1992;30:473-83.
8. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. Presse Med. 2001;30(21):1044-8.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010; 2(55):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J. 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). J Hypertens. 2013;7(31):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
11. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines of Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Systemic Hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;7(3):5-26.
12. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults, 2020. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых, 2020. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687.
13. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn 3rd TJ. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens. 2011;6(13):404-12. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;(39):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
16. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
17. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
18. Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;4:17-28. (In Russ.) Лутай М. И. от имени многоцентровой исследовательской группы TRIUMF. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. 2016;4:17-28.
19. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. Kardiologiia. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
20. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E. Medication Adherence and Persistence Comparison of Hypertensive Patients Treated with Single-, Double- and Triple-pill Combination Therapy. Current Medical Research & Opinion. 2014;(30): 2415-2422. doi:10.1185/03007995.2014.964853.
21. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Kardiologiia. 2013;53(6):25-34. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25-34.
22. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyaeva AA, et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients With Uncontrolled Hypertension. Kardiologiia. 2017;57(6):29-32. (In Russ.) Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(6):29-32.
23. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). Kardiologiia. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю. Л., Левин А. М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующих АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
24. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2016;34(4):613-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
26. Guerrero-García C, Rubio-Guerra A. Combination therapy in the treatment of hypertension. Drugs Context. 2018;7:212531. doi:10.7573/dic.212531.
27. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ⩾75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
28. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. Hypertension. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
29. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
30. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. Hypertension. 2017;69(6):1113-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
31. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553-61. doi:10.1001/jama.2018.21442.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4131

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана

Барбараш О. Л., Кашталап В. В.

В обзорной статье представлены современные данные о клинической и прогностической значимости, а также о распространенности коморбидной патологии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Обсуждается частота выявления артериальной гипертензии, сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности у пациентов с ФП по данным отечественных и зарубежных регистровых исследований, рандомизированных клинических исследований. Обозначена проблема влияния коморбидности на риск развития при ФП эмболических и геморрагических осложнений. Представлены возможности нового перорального антикоагулянта — эдоксабана (по результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48), по управлению рисками тромбоэмболических и геморрагических событий при ФП в условиях коморбидности. Обсуждены результаты запланированных субанализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48, продемонстрировавших сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике риска эмболических осложнений и большую безопасность в отношении развития геморрагических событий вне зависимости от наличия у пациентов основных типов коморбидности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, прямые оральные антикоагулянты, эдоксабан.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В. В.* — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID 0000-0003-3729-616X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v_kash@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, TTR — time in theraupeutical range.

Рукопись получена 29.09.2020
Рецензия получена 09.10.2020
Принята к публикации 15.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4131. doi:10.15829/1560-4071-2020-4131

Risk management in patients with atrial fibrillation and comorbid conditions: potentialities of edoxaban

Barbarash O. L., Kashtalap V. V.

The review article presents current data on the clinical and prognostic significance, as well as on the prevalence of comorbidities in patients with atrial fibrillation (AF). The prevalence of hypertension, diabetes and heart failure in patients with AF is discussed according to the Russian and foreign registry studies, randomized clinical trials. The problem of the effect of comorbidity on the risk of embolism and bleeding in AF is outlined. Potentialities of a novel oral anticoagulant edoxaban (based on the ENGAGE AF-TIMI 48 trial) for managing the risks of thromboembolic and bleeding events in AF and comorbidities. Sub-analyzes of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial were discussed, which demonstrated efficacy comparable to warfarin in the embolism prevention and higher safety against bleeding, regardless of the comorbidity profile.

Key words: atrial fibrillation, comorbidity, direct oral anticoagulants, edoxaban.

Relationships and Activities. The study was conducted as part of the fundamental theme № 0546-2019-003 “Multifocal atherosclerosis and comorbidities. Features of diagnosis, risk management in a large industrial region of Siberia”, approved by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V. V.* ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Corresponding author:
v_kash@mail.ru

Received: 29.09.2020 **Revision Received:** 09.10.2020 **Accepted:** 15.10.2020

For citation: Barbarash O. L., Kashtalap V. V. Risk management in patients with atrial fibrillation and comorbid conditions: potentialities of edoxaban. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4131. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4131

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется у 2-3% населения в развитых странах мира. При этом расходы на лечение пациентов с этой патологией составляют более, чем 1% от всего бюджета здравоохранения этих стран [1]. Хорошо известно, что ФП — это в большей степени патология пожилых людей, которая выявляется у одного из десяти человек в популяции в возрасте 80 лет и старше [2]. При этом население развитых стран мира характеризуется увеличением продолжительности жизни: от 13 до 21% населения европейских стран в настоящее время имеют возраст от 65 лет и более [3]. Прогнозируемое в дальнейшем старение населения в сочетании с накоплением хронических неинфекционных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (ФР) в популяции в ближайшие годы приведут к значительному росту числа пациентов с ФП. Будущая эпидемия ФП и ее тяжелые осложнения обусловливают восприятие этого нарушения ритма не просто медицинским диагнозом, а в качестве самостоятельного социально-экономического фактора, ограничивающего продолжительность и качество жизни пожилых людей.

Высокая медико-социальная значимость этой проблемы, динамическое изменение "портрета" пациента с ФП, появление новых аргументов в пользу агрессивного диагностического и медикаментозного сопровождения таких пациентов стали предпосылками к обновлению в 2020г рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП [1]. При представлении этих клинических рекомендаций на Европейском конгрессе кардиологов было подчеркнуто, что "ФП никогда не приходит одна". Как правило, это нарушение ритма развивается на фоне других патологических состояний и заболеваний (коморбидности). В связи с этим разработчиками рекомендаций сделан акцент на значимости оценки коморбидной патологии у всех пациентов с ФП. С одной стороны, оценка коморбидности позволяет выявить причину и факторы развития ФП, с другой, более точно оценить риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, обосновать необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии и определить степень ее агрессивности [1]. В ряде исследований показано, что коморбидность рассматривается как одно из условий реализации неблагоприятного течения как острого, так и хронического заболевания, в т.ч. и ФП [4, 5]. Согласно недавним результатам когортного исследования REGARD-study с участием 28253 пациентов, отсутствие у пациента с ФП проявлений коморбидности не приводило к повышению общего риска инсульта на фоне этого нарушения ритма [6].

Выявление одного или нескольких заболеваний, лежащих в основе формирования и прогрессирования ФП, является залогом эффективного управления эмболическими рисками, развивающимися на фоне персистирования этого нарушения ритма. Известно, что модификация ФР и контроль за сопутствующими патологическими состояниями повышают эффективность медикаментозных и хирургических методов лечения ФП [7]. Достаточно часто коррекция проявлений коморбидности может приводить к стойкому восстановлению синусового ритма. Самыми яркими примерами успешного сохранения синусового ритма у пациентов с выявленной на фоне коморбидности ФП являются результаты хирургического лечения митрального стеноза, коррекция гипертиреоза, стойкий контроль повышения артериального давления (АД) и гипергликемии. В большом регистровом исследовании ORBIT-AF оценили приверженность и эффективность стратегии соблюдения рекомендованной терапии сопутствующих ФП состояний. Выяснилось, что только у 33% пациентов были применены рекомендованные подходы к терапии коморбидных состояний. При этом адекватная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождалась снижением у пациентов с ФП общей смертности (отношение шансов (ОШ) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67-0,89), а лечение обструктивного апноэ во сне было ассоциировано со снижением риска прогрессирования ФП (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,62-0,9) [8].

Наличие и выраженность коморбидной патологии является важным условием, определяющим риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь инсульта, а также вероятность развития геморрагических осложнений. В практике терапевта и кардиолога стало привычным оценивать риск развития инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc, как инструмента определения целесообразности назначения длительной антикоагулянтной терапии. Европейские рекомендации 2020г сохранили позицию абсолютных показаний для применения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП при наличии у мужчин 2 и более баллов, а у женщин — 3 и более баллов [1]. Очевидно, что долговременное назначение ОАК показано только коморбидным пациентам с ФП.

Частота выявления коморбидной патологии для российских пациентов чрезвычайно высока. Так, по данным амбулаторного регистрового исследования РЕКВАЗА [9], объединившего наблюдение более чем за 3,5 тыс. пациентов с сердечно-сосудистой патологией г. Рязани, у 14,4% была выявлена ФП. Все пациенты оказались лицами пожилого возраста, и у всех больных была выявлена какая-либо сердечно-сосудистая патология. При этом сочетание ФП с артериальной гипертензией (АГ) + ишемическая болезнь сердца + ХСН зафиксировано у 93,2% пациентов, у 21,1% обследованных пациентов ФП сочеталась с сахарным диабетом 2 типа (СД 2). Среднее число диагнозов сердечно-сосудистой патологии у больных

с ФП составило 3,9±0,3, что было значимо больше, чем у пациентов без ФП — 2,3±0,1 (p<0,001). Данные другого российского регистра РЕКУР-ФП [10] показали, что наиболее частой сердечно-сосудистой коморбидностью были: ХСН I-IV функциональных классов (ФК) — 97,65% больных; АГ 1-3 степени — 90,95% пациентов; СД 2, который был диагностирован у 20% пациентов. В этом регистре подтверждена высокая частота коморбидности ФП с АГ, ишемическая болезнь сердца и ХСН — в 99,3% случаев. Отметим, что все три патологии являются независимыми ФР инсульта и самостоятельно входят в шкалу CHA_2DS_2 VASc.

Это объясняет то, что у большинства пациентов с ФП выявляется высокий балл по шкале CHA_2DS_2-VASc. У 96,3% пациентов регистра РЕКУР-ФП [10] зарегистрирован высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным регистра РЕКВАЗА, у пациентов с ФП средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc также оказался крайне высоким и составил 4,62±1,57 [9]. В международной наблюдательной программе Gloria AF у 86,1% пациентов был выявлен высокий риск развития эмбологенного инсульта [11]. Такие цифры подтверждаются и во всех рандомизированных клинических исследованиях с ФП, и в исследованиях реальной клинической практики. Наконец, личный опыт каждого практикующего врача подтверждает, что большинство пациентов с ФП на приеме характеризуются высоким риском эмболических осложнений.

При этом риск развития ТЭО является не единственным риском, который сопровождает пациентов с ФП. Использование традиционных для пациентов с ФП лекарственных средств для длительной профилактики ТЭО может ассоциироваться с развитием побочных эффектов, повышающих вероятность неблагоприятного исхода заболевания. Длительность госпитализации, вероятность развития почечной дисфункции и смертельного исхода у пациентов с ФП выше, чем у больных без нее [12]. Особенно актуальна эта проблема для пациентов пожилого возраста. Иллюстрацией этого могут выступать результаты наблюдательного исследования [2], продемонстрировавшие 3-летний прогноз пациентов с ФП пожилого возраста (средний возраст пациентов составил 78 лет), принимающих ОАК (88% больных). Авторы пришли к выводу о том, что вероятность развития ишемического инсульта и большого кровотечения у пациентов с ФП невелика — 1,7 и 0,8 на 100 пациенто-лет. Однако частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с несердечными заболеваниями, была крайне высока. Наиболее частая причина госпитализаций была связана с переломами конечностей, обострением хронической обструктивной болезни легких, развитием почечной дисфункции. Предикторами развития летального исхода были возраст и балл по шкале CHA_2DS_2-VASc. Эти факты позволяют рассматривать ФП как некий интегральный маркер совокупного прогностического неблагополучия пациента и иллюстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких больных.

Выбор ОАК для длительной профилактики ТЭО у пациентов с ФП в настоящее время основан на преимуществах использования прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Прежде всего это определяется доказанным более низким риском развития геморрагических осложнений и более высокой приверженностью пациентов к использованию данных препаратов, чем антагонистов витамина К (АВК), в связи с отсутствием необходимости подбора доз и контроля результатов антикоагуляции. Клинические наблюдения последних лет позволили сформулировать еще один аргумент в пользу ПОАК — меньшую вероятность развития остеопороза и переломов костей [13], что наиболее актуально для пожилых пациентов. При этом важно оценивать не только соотношение эффективности и безопасности ПОАК в отношении коморбидных пациентов с ФП, но также и риск межлекарственных взаимодействий и снижение эффективности ОАК при изменениях диетических пристрастий. В этом отношении ПОАК также показывают свои преимущества над АВК.

Безусловно, появление в реальной клинической практике еще одного ПОАК значительно расширит возможности для оптимизации медикаментозной терапии коморбидных пациентов с ФП. Так, в Российской Федерации готовится к официальной регистрации ПОАК, антагонист Xa — фактора свёртывания, эдоксабан. Он уже применяется в странах Европейского союза, США и имеет высокие доказательные позиции во всех национальных рекомендациях по ФП в этих странах.

Оценка эффективности и безопасности эдоксабана в сравнении с АВК варфарином у пациентов с ФП изучалась в крупнейшем среди других ПОАК международном рандомизированном клиническом исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation — Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), в котором приняли участие 21105 пациентов с ФП, в т.ч. 1151 — из России [14]. Медиана возраста пациентов с ФП была 72 года, 38% — женского пола, средний балл по шкале $CHADS_2$ составил 2,8±1,0, медиана времени наблюдения за пациентами — 2,8 года. Пациентов от 75 лет и старше в исследовании было 40%, с АГ — чуть более 93%, с СД 2 — 36% и больных с ХСН — >56%.

Основные результаты этого исследования демонстрируют для эдоксабана схожую с варфарином эффективность в отношении профилактики инсультов

и системных эмболий и более высокую безопасность в отношении геморрагических осложнений. Годовая частота инсультов и системных эмболий была 1,50% в группе варфарина (нахождение международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне — time in theraupeutical range (TTR) — 68,4%) в сравнении с 1,18% в группе высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. (ОШ 0,79; 97,5% ДИ 0,63-0,99; p<0,001) и 1,61% в группе низкодозовой стратегии эдоксабана 30/15 мг/сут. (ОШ 1,07; 97,5% ДИ 0,87-1,31; p=0,005). Годовая частота больших кровотечений составила 3,43% в группе варфарина, 2,75% — в группе высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,71-0,91; p<0,001) и 1,61% в группе низкодозовой стратегии эдоксабана 30/15 мг/сут. (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,41-0,55; p<0,001). Эдоксабан у пациентов с ФП продемонстрировал значимое снижение сердечно-сосудистой смерти: 3,17% в группе варфарина в сравнении с двумя группами эдоксабана 2,74% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97; p=0,01) и 2,71% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96; p=0,008) для высокодозовой и низкодозовой стратегий назначения эдоксабана, соответственно [14].

Важно отметить, что низкодозовая стратегия эдоксабана (30/15 мг/сут.) в итоге не была одобрена к клиническому применению из-за недостаточной эффективности в отношении профилактики ишемических инсультов, хотя и показала высокую безопасность в отношении профилактики геморрагических осложнений. Поэтому основной фокус всех далее проведенных субанализов был направлен на оценку высокодозовой стратегии назначения эдоксабана 60/30 мг/сут. однократного приема в сравнении с варфарином, которая и была в дальнейшем официально зарегистрирована. Редукция дозы с 60 мг/сут. до 30 мг/сут. была обоснована тремя факторами: пожилым возрастом пациентов — старше 75 лет; низкой массой тела <60 кг и совместным применением сильных ингибиторов гликопротеина Р. Обоснование снижения дозы эдоксабана при трёх названных ситуациях связано с повышением концентрации препарата в плазме крови, что может потенциально вызвать повышение риска кровотечений и устраняется с помощью дозы 30 мг/сут.

Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и АГ

АГ является ФР событий, вероятность развития которых повышена у пациентов с ФП: инсульта и кровотечения, одновременно. Это отражено в шкалах CHA_2-DS_2-VASc и HAS-BLED. Тем не менее, данных о корреляции уровня АД и эффективности ПОАК не так много.

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования с участием 9051 пациента с ФП и АГ, получавших ПОАК, которые демонстрировали наименьший показатель сердечно-сосудистой смертности при уровне систолического АД (САД) — 121-140 мм рт.ст. у таких пациентов [15]. В другом анализе, включавшем данные 298374 пациентов с ФП без митрального стеноза или операций на клапанах сердца, продемонстрировано значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий, ишемического инсульта, внутричерепных кровоизлияний и декомпенсаций по поводу ХСН в группе пациентов с АД >130/80 мм рт.ст. [16].

В субанализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48 вошло 19679 пациентов с ФП и АГ, которые были разделены на 6 групп по уровню САД (<110, 110-<120, 120-<130, 130-<140, 140-<150 и ⩾150 мм рт.ст.) и на 5 групп согласно среднему уровню диастолического АД (ДАД) (<65, 65-<75, 75-<85, 85-<90, и ⩾90 мм рт.ст.) [17]. Основной целью анализа была оценка связи уровня АД, системных эмболических событий и больших кровотечений. Субанализ показал, что системные эмболические события развивались значимо чаще в группе пациентов с повышенным САД (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,50-2,70 для САД ⩾150 мм рт.ст., относительно группы с САД 130-139 мм рт.ст.) и ДАД (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,76-3,16 для ДАД ⩾90 мм рт.ст. по сравнению с группой ДАД 75-<85 мм рт.ст.).

Высокодозовый режим эдоксабана продемонстрировал снижение риска инсульта/системной эмболии во всем диапазоне уровней САД (p=0,55) и ДАД (p=0,44) по сравнению с варфарином. Эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут. также показал снижение частоты больших кровотечений, включая внутричерепные, что не зависело от среднего уровня САД (p=0,29). При этом безопасность эдоксабана была более выражена у пациентов с повышенным уровнем ДАД по сравнению с больными с более низкими уровнями ДАД (p=0,007) [17]. Помимо этого, высокодозовый режим эдоксабана значимо снижал риск вторичной комбинированной конечной точки — инсульта/системных эмболических событий и сердечно-сосудистой смерти.

Подводя итог представленных данных субанализа, можно сделать вывод, что эффективность и безопасность эдоксабана не различались в зависимости от исходного уровня САД, в то же время оптимальный профиль безопасности эдоксабана был продемонстрировал у пациентов с повышенным уровнем ДАД.

Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и СД 2

Ещё одна коморбидность при ФП, усиливающая протромботические эффекты — СД 2 [18]. В недавно опубликованном наблюдательном исследовании [19] вариабельность гликемического статуса значимо ассоциировалась с возникновением новых эпизодов ФП. В этой связи актуальны результаты опубликованного в 2020г анализа эффективности и безопасно-

сти эдоксабана у пациентов с ФП и СД 2 в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 [20]. Основной целью данного заранее запланированного субанализа было сравнение исходов лечения в зависимости от наличия или отсутствия СД 2. Пациенты были разделены на две группы: без СД 2 (n=13481) и с наличием СД 2 (n=7624). В ходе анализа показано, что частота развития инсульта или системной эмболии в группе эдоксабана 60/30 мг/сут. в сравнении с варфарином были 0,93 и 0,84 (p=0,54) для больных с наличием СД 2 и без такового, т.е. не зависела от наличия или отсутствия СД 2 у пациента. Эдоксабан 60/30 мг/сут. вызывал меньшее число больших кровотечений на 19-21% (p=0,81) и сердечно-сосудистых смертей на 7-17% (p=0,33) по сравнению с варфарином, независимо от наличия СД 2. Важно отметить, что время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (TTR) в группе варфарина не отличалось у пациентов с наличием и отсутствием СД 2 (68,6% и 68,4%, p=0,12). Таким образом, эдоксабан в дозе 60/30 мг/сут. как и варфарин эффективен в отношении профилактики инсульта и системных эмболических событий и превосходит варфарин по безопасности в отношении больших кровотечений, снижает риск сердечно-сосудистой смерти, независимо от наличия СД 2.

Эффективность эдоксабана у пациентов с ФП и ХСН

Количество больных с ХСН увеличивается с каждым годом. Это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов и с успехами в лечении острых коронарных событий. Распространенность неклапанной ФП среди пациентов ХСН увеличивается параллельно росту ФК ХСН от 5% у бессимптомных пациентов до 50% и более у пациентов с тяжелыми ФК ХСН [21]. С другой стороны, частота ХСН варьирует при ФП от 21 до 68% [22].

В заранее запланированном субанализе исследования ENGAGE AF-TIMI 48 [23] по оценке эффективности и безопасности эдоксабана у пациентов с ФП и ХСН был включен 14071 пациент. Их разделили на две подгруппы: высокодозовой стратегии эдоксабана 60/30 мг/сут. и группу варфарина. Отметим, что группа варфарина имела высокие показатели TTR, что важно при сравнении стратегий лечения, поскольку сама ХСН — доказанный предиктор низкого TTR [24]. В анализируемом субанализе 58% пациентов имели диагноз ХСН: 6344 (45%) пациентов с ФК по NYHA I-II и 1801 (13%) — NYHA III-IV. Популяция была разделена на 3 группы: без ХСН, ХСН по NYHA I-II, NYHA III-IV. Эдоксабан 60/30 мг/сут. в сравнении с варфарином продемонстрировал сопоставимую эффективность, которая не зависела от наличия и тяжести течения ХСН: ОШ без ХСН 0,87; 95% ДИ 0,69-1,11; ОШ NYHA I-II 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12; ОШ NYHA III-IV 0,83; 95% ДИ 0,55-1,25 (p=0,97). Безопасность эдоксабана была сравнима во всех группах пациентов и ассоциировалась со значимо меньшим количеством больших кровотечений по сравнению с варфарином (ОШ без ХСН 0,82; 95% ДИ 0,68-0,99; ОШ NYHA I-II 0,79; 95% ДИ 0,65-0,96; ОШ NYHA III-IV 0,79; 95% ДИ 0,54-1,17; p=0,96). Таким образом, сопоставимая эффективность эдоксабана в сравнении с варфарином в отношении профилактики инсульта и системных эмболий не зависела от наличия ХСН, а безопасность его применения была более высокой и также не зависела от наличия ХСН.

Межлекарственные взаимодействия и эдоксабан

Как правило, коморбидные пациенты получают несколько лекарственных препаратов разных групп. Это требует от врача знаний о возможных лекарственных взаимодействиях. ПОАК имеют значимо меньшее количество межлекарственных и лекарственно-пищевых взаимодействий по сравнению с варфарином. Тем не менее, системы гликопротеина P в разных органах и система цитохромов CYP P450 3A4 в печени влияют на концентрацию и метаболизм различных ПОАК в разной степени. Абсорбция эдоксабана, как и всех ПОАК, осуществляется через гликопротеин P, поэтому его сильные ингибиторы способны повысить концентрацию препарата и опосредованно увеличивать риск развития кровотечений. С другой стороны, индукторы гликопротеина P могут привести к недостаточной антикоагулянтной активности. Это актуально для всех ПОАК. Согласно инструкции по применению эдоксабана в Европейском союзе [25], редукция дозы эдоксабана до 30 мг требуется при одновременном назначении с сильными ингибиторами гликопротеина P: дронедароном, эритромицином, циклоспорином, азитромицином, кетоконазолом. Не требует редукции дозы, но требует внимания врача одновременное назначение эдоксабана с амиодароном, хинидином, верапамилом. Не требуется изменения дозы эдоксабана при совместном его назначении с дигоксином. Субанализ исследования ENGAGE AF-TIMI 48, выполненный для оценки совместного применения эдоксабана с амиодароном, продемонстрировал, что эффективность и безопасность эдоксабана 60/30 мг/сут. не зависела от приема амиодарона [26]. Это важно, поскольку согласно данным регистра РЕКУР-ФП, амиодарон в российской популяции пациентов с ХСН и ФП назначается в 77% случаях приема от всех антиаритмических препаратов [10]. При этом, в отличие от других ПОАК, эдоксабан незначительно (<4%) метаболизируется через систему цитохромов (CYP) P450 3A4, что снижает риск межлекарственных взаимодействий с другими субстратами данной ферментной системы (например, со статинами). Известно, что в CYP P450 3A4-зависимую элиминацию в пе-

чени вовлечены ривароксабан и апиксабан, имеющие преимущественно печеночный путь выведения. Для практического врача это означает, что сильное ингибирование или индукция CYP P450 3A4 может влиять на концентрацию этих двух ПОАК в плазме крови пациентов. При совместном назначении с сильными ингибиторами CYP P450 3A4 и P-гликопротеина (дронедарон или азольные антимикотики, такие как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол) концентрации в плазме ривароксабана и апиксабана могут увеличиваться [27]. Это характеризует эдоксабан как лекарственный препарат в высокой степени безопасный у пациентов с ФП и коморбидностью, с учетом возможных лекарственных взаимодействий. У пациентов, нуждающихся в приеме сильных индукторов CYP P450 3A4, эдоксабан является единственным ингибитором Xa-фактора, не противопоказанным для назначения при их приеме при снижении дозы с 60 до 30 мг/сут.

Привлекательным для врача и пациента с ФП является также однократный прием эдоксабана с позиции приверженности к назначенной терапии. Это может быть особенно значимым для следующих групп пациентов с ФП [27]:

— с коморбидностью, нуждающихся в приеме большого количества медикаментов в течение дня (полипрагмазия);

— у пожилых пациентов, обычно использующих комплексные схемы приема с несколькими препаратами, которые могут отрицательно повлиять на приверженность к лечению;

— у пациентов с исходно низкой приверженностью к лечению;

— у молодых пациентов, скептически относящихся к неоднократному приему медикаментозных препаратов в течение суток.

Заключение

Коморбидность у пациентов с ФП высоко распространена и является значимым фактором, определяющим риск развития эмболических и геморрагических осложнений [28], показания для пролонгированной антикоагулянтной терапии и комплексно влияющим на прогноз и качество жизни у этих пациентов. Эдоксабан как новый представитель прямых оральных антикоагулянтов является эффективным и безопасным лекарственным препаратом для комплексного управления рисками у коморбидных больных с ФП. Данные субанализов исследования ENGAGE AF-TIMI 48 характеризуют его в качестве перспективного антикоагулянта для применения в коморбидной популяции больных с ФП в реальной клинической практике Российской Федерации.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Литература/References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020:ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Van Doorn S, Tavenier A, Rutten FH, et al. Risk of cardiac and non-cardiac adverse events in community-dwelling older patients with atrial fibrillation: a prospective cohort study in the Netherlands. BMJ Open. 2018;8:e021681. doi:10.1136/bmjopen-2018-021681.
3. The World Bank. Population ages 65 and above (% of total). http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS (accessed April 17, 2017).
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: Circulation. 2020;141(2):e33.
5. Aune D, Feng T, Schlesinger S, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Diabetes Complications. 2018;32(5):501-11. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
6. Singleton MJ, Imtiaz-Ahmad M, Kamel H, et al. Association of Atrial Fibrillation Without Cardiovascular Comorbidities and Stroke Risk: From the REGARDS Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(12):e016380. doi:10.1161/JAHA.120.016380.
7. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
8. Loring Z, Shrader P, Allen LA, et al. Guideline-directed therapies for comorbidities and clinical outcomes among individuals with atrial fibrillation. Am Heart J. 2020;219:21-30. doi:10.1016/j.ahj.2019.10.008.
9. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
10. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И. Л., Поветкин С. В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
11. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. J Am Coll Cardiol. 2017;69(7):777-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.061.
12. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4482. doi:10.1136/bmj.i4482.
13. Huang H, Liu PP, Hsu JY, et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. J Am Heart Assoc. 2020;9:e013845. doi:10.1161/JAHA.119.013845
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093-104.
15. Minhas JS, Coles B, Mistri AK, et al. What is the optimal blood pressure level for patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants? J Hypertens. 2020;38(9):1820-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002487.
16. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1233-45. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.076.
17. Park S, Bergmark BA, Shi M, et al. Edoxaban Versus Warfarin Stratified by Average Blood Pressure in 19 679 Patients With Atrial Fibrillation and a History of Hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Hypertension. 2019;74(3):597-605. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13138.
18. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with

type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol. 2014;114(8):1217-22. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
19. Gu J, Fan YQ, Zhang JF, Wang CQ. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. Anatol J Cardiol. 2017;18(6):410-6. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.
20. Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Int J Cardiol. 2020;304:185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.009.
21. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91. doi:10.1056/NEJM199209033271003. Erratum in: N Engl J Med. 1992;327(24):1768.
22. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. Thrombosis. 2013;2013:640723. doi:10.1155/2013/640723.
23. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. Eur J Heart Fail. 2016;18(9):1153-61. doi:10.1002/ejhf.595.
24. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al.; Warfarin Associated Research Projects and other EnDeavors (WARPED) Consortium. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood. 2009;114(5):952-6. doi:10.1182/blood-2009-02-207928.
25. LIXIANA. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf.
26. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur Heart J. 2015;36(33):2239-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv201.
27. De Caterina R, Ageno W, Boriani G, et al. Edoxaban in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism-Ten Key Questions and Answers: A Practical Guide. Adv Ther. 2017 Mar;34(3):620-37. doi:10.1007/s12325-017-0488-9.
28. Barbarash OL, Kashtalap VV. Optimal Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation During Percutaneous Coronary Intervention. Doctor.Ru. 2020;19(5):6-3. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Вопросы оптимальной антитромботической терапии пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Доктор.Ру. 2020;19(5):6-13. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-5-6-13.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3863

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов

Вайханская Т. Г.[1], Сивицкая Л. Н.[2], Курушко Т. В.[1], Русак Т. В.[1], Левданский О. Д.[2], Даниленко Н. Г.[2], Давыденко О. Г.[2]

Многоцентровые исследования последнего десятилетия с использованием высокотехнологических методов визуализации сердца и новых трансляционных технологий показали, что фиброзно-жировое замещение миокарда, которое является отличительной фенотипической особенностью аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), наблюдается в обоих желудочках; вовлечение левого желудочка (ЛЖ) может быть минимальным, наравне с правым желудочком (ПЖ), или превалирующим. В 2019г международные эксперты Общества сердечного ритма (HRS) предложили новый подход к оценке аритмических и генетических заболеваний с включением новых фенотипов при поражении одного или обоих желудочков — лево-доминантной АКМП и бивентрикулярной АКМП. Для улучшения диагностики левожелудочковых фенотипов в 2020г ведущие европейские эксперты приняли консенсусный документ с обновленными критериями АКМП (на основе модифицированных ITF критериев 2010г), которые получили название новые “критерии Падуи”.

В представленной статье освещены клинико-генетические аспекты новой концепции и сложности диагностики АКМП, опыт практического применения нового диагностического алгоритма для распознавания левожелудочковых фенотипов АКМП с учетом обновленных критериев. В помощь практикующим врачам представлена пошаговая дифференциальная диагностика и риск-стратификация право- и левожелудочковых фенотипов на примерах клинических наблюдений (лево-доминантный тип АКМП с патогенным вариантом в гене ламина А/С; право-доминантный тип АКМП, обусловленный мутацией в гене десмоплакина, с преимущественным поражением ПЖ и умеренным вовлечением ЛЖ; и вариант изолированной правожелудочковой АКМП, ассоциированной с мутацией в гене плакофилина-2).

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, леводоминантная аритмогенная кардиомиопатия, фенотип, генотип, желудочковая тахикардия.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; [2]ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Русак Т. В. — врач магнитно-резонансной томографии кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080, Давыденко О. Г. — д.б.н., зав. лабораторией нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaikh@mail.ru

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДТА — длительность терминальной активации, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КСД — конечно-систолический диаметр, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ — площадь поверхности тела, РЧА — радиочастотная аблация, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракция изменения площади, ХМ — Холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация, HRS — Общество сердечного ритма, NGS — англ. next generation sequencing (севенирование нового поколения).

Рукопись получена 26.04.2020
Рецензия получена 23.06.2020
Принята к публикации 02.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3863. doi:10.15829/1560-4071-2020-3863

A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes

Vaikhanskaya T. G.[1], Sivitskaya L. N.[2], Kurushko T. V.[1], Rusak T. V.[1], Levdansky O. D.[2], Danilenko N. G.[2], Davydenko O. G.[2]

Recent multicenter studies using high-tech cardiac imaging and novel translational technologies have shown that cardiac fibrofatty replacement, characteristic of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM), is observed in both ventricles; left ventricular (LV) involvement may be minimal, on par with the right ventricle (RV), or dominant. In 2019, the Heart Rhythm Society (HRS) proposed a new approach to the assessment of arrhythmic and genetic diseases with the inclusion of new phenotypes — left-dominant ACM and biventricular ACM. In 2020, to improve the diagnosis of left ventricular phenotypes, European experts revised ACM criteria (based on the 2010 ITF criteria), which are called the Padua criteria.

The presented article highlights the clinical and genetic aspects of the new concept and the difficulties in ACM diagnosis, the practical experience of using new diagnostic algorithm. To help practitioners, step-by-step differential diagnosis and risk stratification of right and left ventricular phenotypes are presented using clinical examples (left-dominant ACM with a pathogenic variant in the LMNA gene; right-dominant ACM associated with a desmoplakin gene mutation, with predominant RV and moderate LV involvement; and an isolated RV ACM associated with a mutation in the plakophilin 2 gene).

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy, phenotype, genotype, ventricular tachycardia.

Relationships and Activities: none.

[1]Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; [2]Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Rusak T. V. ORCID: 0000-0003-4318-9977, Levdansky O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080, Davydenko O. G. ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 26.04.2020 **Revision Received:** 23.06.2020 **Accepted:** 02.07.2020

For citation: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3863. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3863

Генетически детерминированное заболевание сердца с прогрессирующим течением и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), известное сегодня как "аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия" (АПЖК), определяется клиническим фенотипом с желудочковыми тахикардиями (ЖТ) специфической морфологии (конфигурация блокады левой ножки пучка Гиса) и дисфункцией правого желудочка (ПЖ) с фиброзно-жировым замещением миокарда. Впервые такой комплекс признаков был выявлен в 1977г группой французских кардиохирургов во главе с Fontaine G при оперативном лечении ЖТ. Во время проведения эпикардиального картирования хирурги обнаружили неожиданные "крошечные сигналы постовозбуждения", означающие задержку активации правожелудочковых миофибрилл и названные позже эпсилон-волной, которая последовательно наблюдалась в конце каждого правого прекордиального комплекса QRS [1]. К 1982г ученые Marcus F и Fontaine G систематизировали клинические данные 24 пациентов с характерным фенотипом — правожелудочковой ЖТ с дисфункцией ПЖ и фиброзно-жировым замещением миокарда — и впервые применили термин "аритмогенная дисплазия правого желудочка" [2]. Позже, в результате изучения и анализа гистопатологических, генетических и экспериментальных молекулярно-биологических данных, получены доказательства "первичности" прогрессирующей гибели/атрофии кардиомиоцитов вследствие мутаций в генах, кодирующих, в первую очередь, белки десмосом, вследствие чего термин "аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия" получил научное обоснование и более предпочтительный статус [3].

"Золотой стандарт" диагностики АПЖК в течение последнего десятилетия был основан на интерпретации результатов электрокардиографических и визуализирующих методов оценки сердца, а также гистопатологических и генетических данных с учетом семейного анамнеза. Так, для верификации АПЖК были приняты модифицированные критерии ITF (International Task Force, международная целевая группа) Marcus F, et al. (2010), состоящие из основных (большие критерии) и второстепенных (малые критерии) диагностических категорий [3]. Однако результаты анализа клинических и трансляционных исследований в последние годы позволили значительно расширить фенотипический спектр АПЖК [4]. Так, в большинстве случаев АПЖК, согласно данным метаанализа многоцентровых исследований с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и гистологической оценки миокарда, были выявлены признаки вовлечения левого желудочка (ЛЖ) различной степени выраженности [5-7]. Такие подтипы заболевания, как аритмогенная левожелудочковая кардиомиопатия (АЛЖК) и бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия (АКМП), первоначально рассматривались как атипичные формы заболевания. Но в последние годы накопилось много данных, свидетельствующих о фенотипическом и генетическом перекрытии (overlapping) подтипов АПЖК, АЛЖК и аритмогенной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [7-9]; ученые идентифицировали гены, кодирующие не только десмосомные белки, но и компоненты цитоскелета и ионных каналов, мутации которых приводят к похожим фенотипам. Результаты исследований мутаций (*in vivo* и *in vitro*) в генах, ассоциированных с аритмогенным фенотипом и вовлечением ЛЖ, таких как: ламин А/С (*LMNA*), филамин С (*FLNC*), десмин (*DES*), фосфоламбан (*PLN*), альфа-субъединица натриевого канала (*SCN5A*), трансмембранный белок 43 (*TMEM43*), кадгерин 2 (*CDH2*), титин (*TTN*), подтвердили гипотезу, согласно которой наследственные заболевания сердца с похожими клиническими проявлениями являются генетически гетерогенными [8-10]. Однако белковые продукты этих генов оказывают влияние на механизмы "общего финального пути" аритмогенеза, что приводит к злокачественным аритмиям и/или тяжелым нарушениям проводимости даже при отсутствии значимой дисфункции и дилатации ЛЖ (чем и отличаются эти фенотипы от классической ДКМП).

Так, в 2019г эксперты двенадцати международных кардиологических Ассоциаций во главе с рабочей группой Общества сердечного ритма (HRS) предложили обновленные рекомендации по диагностике, стратификации риска и лечению АКМП [11]. В документе HRS консенсуса принят общий термин "аритмогенная кардиомиопатия" для обозначения спектра аритмогенных генетических заболеваний с вовлечением одного или обоих желудочков [5, 6, 9]. Эксперты HRS предложили три основных фенотипа АКМП: 1) с преобладающим поражени-

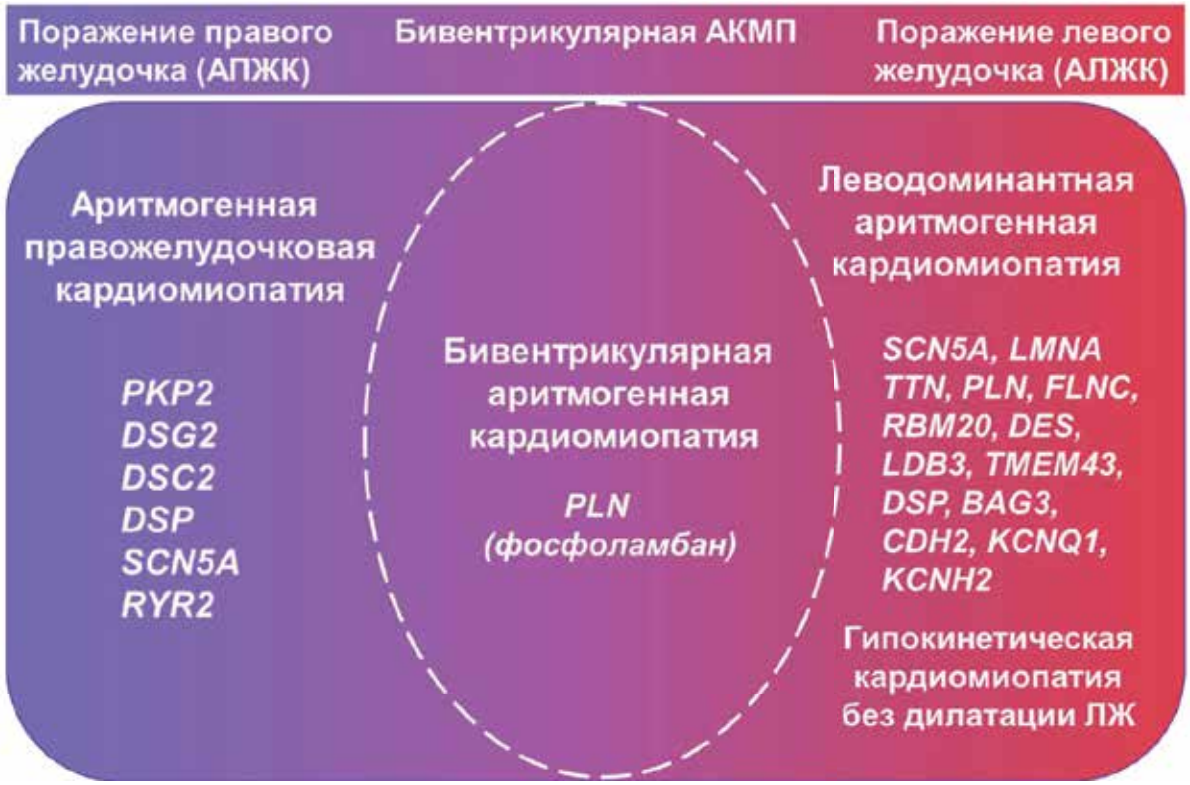


Рис. 1. Генетические и фенотипические варианты АКМП.
Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек.

ем ПЖ и незначительным или отсутствующим вовлечением ЛЖ (классический тип АПЖК); 2) бивентрикулярный тип при поражении обоих желудочков; 3) лево-доминантный тип с преобладающим поражением ЛЖ и легким или отсутствующим вовлечением ПЖ (АЛЖК). Фенотипическая и генетическая структура АКМП схематически представлена на рисунке 1 [11].

Таким образом, термин АКМП предложен HRS для описания заболеваний, которые характеризуются желудочковой аритмией и структурными аномалиями миокарда, которые определяются при визуализации сердца с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ и при макро- или микроскопическом исследовании. Эксперты рекомендуют рассматривать диагноз АКМП в случаях тяжелых нарушений ритма и проводимости, которые не соответствуют (не пропорциональны) степени тяжести поражения/дисфункции желудочков, после исключения ишемических, клапанных и гипертензивных причин, способных привести к аритмиям. Согласно HRS дефинициям, верификация диагноза АКМП требует исключения множества других генетических, воспалительных и системных заболеваний, таких как саркоидоз, амилоидоз, миокардит, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии. Кроме того, экспертная группа HRS предложила несколько иной подход к генетическому тестированию при АКМП. Генотипирование рекомендовано как дополнительный инструмент для подтверждения генетической этиологии установленного заболевания и улучшения стратификации риска у пациентов (и их родственников) с семейной АКМП, для каскадного скрининга членов семьи пробанда, но не как неотъемлемая часть диагностического поиска у пациентов с подозрением на заболевание (как это было предложено ITF в 2010г). Кроме того, отрицательный генетический тест не исключает возможности того, что фенотип АКМП обусловлен мутацией в неизвестном пока гене, а методика молекулярно-генетического скрининга не позволяет идентифицировать все варианты, вызывающие заболевания, в т.ч. крупные делеции или дупликации [11].

Принимая во внимание тот факт, что точное определение АКМП пока еще не согласовано, эксперты HRS предложили новый подход клинического поиска широкого спектра АКМП, основанный на уже существующей концепции диагностики АПЖК с общими принципами пошаговой оценки, где в качестве первой линии скрининга следует использовать аритмический критерий и следующие ключевые аспекты [4, 11, 12]:

1. Аритмии

— частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), устойчивая или неустойчивая ЖТ, необъяснимая остановка сердца;

2. Электрические аномалии

— помимо классических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) при АПЖК (эпсилон-волна, инверсия волны Т в правых грудных отведениях, замедление терминальной активации ПЖ), могут наблюдаться другие признаки — нарушения проводимости, суправентрикулярные аритмии, низкий вольтаж комплексов, инверсия Т волны в левых нижнелатеральных отведениях;

3. Структурные аномалии

— глобальная систолическая или регионарная сократительная дисфункция и фиброз миокарда в любом желудочке, необъяснимые с позиций ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии или острого воспалительного триггера (вирусная инфекция или воздействие токсического вещества);

— структурные аномалии и дисфункция миокарда по данным ЭхоКГ являются важными, но не абсолютными критериями АКМП, в то время как тканевая характеристика с оценкой отсроченного контрастирования при МРТ или при ядерной визуализации сердца и гистопатологические изменения являются более специфичными для диагностики всех подтипов АКМП;

4. Наследственность

— семейный анамнез с клинической оценкой родственников первой линии и анализ родословной в трех поколениях с уточнением семейной истории ВСС, кардиомиопатии, миокардита или внесердечных проявлений (оценка кожи, волос и нейромышечного статуса); обнаружение генетических мутаций у пробандов или позитивный генетический статус родственников (положительная косегрегация) повышают специфичность диагностики АКМП; однако согласно новой концепции, АКМП является не только заболеванием десмосом, но и интеркалинового диска в целом.

Семейная история АКМП, желудочковые аритмии, ВСС в молодом возрасте, наличие атриовентрикулярной блокады или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), сердечной недостаточности или ранней суправентрикулярной аритмии (фибрилляция предсердий) в семье могут указывать на возможный генетический дефект у пробанда (например, *LMNA* и *SCN5A*). Важно также акцентировать внимание на семейный анамнез миокардита, т.к. известно, что при гомозиготных мутациях в гене *JUP* (синдром Наксоса) и при мутациях в генах *DSG2*, *DSP* (чаще леводоминантные типы АКМП) нередко наблюдаются эпизоды острого миокардита с гистохимическими, молекулярными и экспериментальными доказательствами воспаления миокарда, предшествующего фиброзу миоцитов [13, 14].

При таком клиническом подходе предварительный диагноз АКМП является первым шагом к четкой классификации заболевания и уточнению этиологии. С одной стороны, определения, терминология и критерии, используемые для оценок фенотипического спектра АКМП, не являются идеальными и способны немного дезориентировать клиницистов (как, например, современная концепция семейной ДКМП с доклиническими или ранними гипокинетическими фенотипами без дилатации желудочков) [15]. С другой стороны, прежние классификации не способны охватить такие клинические сценарии генетических форм АПЖК, которые не соответствуют классическим диагностическим критериям или попадают в перекрывающиеся (overlapping) фенотипы с признаками другой кардиомиопатии. Диагноз же АПЖК ориентирован преимущественно на классические признаки заболевания ПЖ в сочетании с гистологическими признаками и десмосомным генотипом [3].

Практическое внедрение модифицированной оценки АКМП сопряжено с довольно сложным клиническим процессом, требующим более тщательного обследования пациентов и интегрального анализа данных, в т.ч. и для выявления малосимптомных аритмий. Например, при отсутствии симптомов аритмии у лиц с пограничным структурным фенотипом и подозрением на АКМП потребуется долгосрочное/серийное Холтер-мониторирование (ХМ) или имплантация событийного регистратора для обнаружения аритмии и верификации окончательного диагноза. Однако на стадии заболевания со значительным ремоделированием желудочков, отсутствие главного критерия “аритмии, не пропорциональной дисфункции желудочков”, может приводить к гиподиагностике. Во избежание гипердиагностики крайне важно во всех случаях исключить все возможные фенокопии, или “маски” АКМП, такие как врожденные аномалии сердца (аномалия Эбштейна), легочная гипертензия, амилоидоз и саркоидоз сердца, инфекционные и аутоиммунные миокардиты, способные имитировать аритмические фенотипы. Для исключения приобретенных заболеваний (миокардит, амилоидоз и саркоидоз), требующих специфической этиотропной терапии, важно использовать не только мультимодальные методы визуализации сердца, но и гистохимические методы тканевой (биопсии) диагностики. Выявление “новых” фенотипов и определение расхождений между ними на первый взгляд может показаться чрезмерно академической задачей, однако эта концепция имеет основополагающее значение для выбора тактики лечения. Различия между фенотипами АКМП — это не просто вопрос нозологии, но ещё и различия в течении болезни, в методах лечения и прогнозе. Для преодоления этих сложностей на всех этапах диагностики АКМП требуется тщательная оценка клинического статуса пациента

и тесное взаимодействие группы специалистов, состоящей из электрофизиологов, клинических генетиков и кардиологов, специализирующихся на методах визуализации сердца.

В текущем году ведущие европейские эксперты Corrado D, et al. (2020) предложили новые критерии диагностики АКМП, разработанные междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [16]. Международный консенсусный документ с обновленными критериями принят для улучшения диагностики левожелудочковых фенотипов АКМП. В качестве основных диагностических категорий эксперты предложили морфофункциональные ЭхоКГ критерии и структурные МРТ признаки.

При разработке критериев эксперты использовали основные подходы и метод оценки больших и малых критериев АПЖК (аналогично ITF 2010г) с учетом специфичности морфофункциональных, структурных, гистологических, ЭКГ, аритмических и генетических особенностей. Новые диагностические критерии поражения ЛЖ эксперты также классифицировали на категорию больших (считаются точными, специфичными и диагностически значимыми) и малых (второстепенные, способствующие уточнению характеристики фенотипа ЛЖ). Европейские эксперты отметили первостепенную важность морфоструктурных критериев (vs “аритмические критерии” в концепции HRS 2019г) [11, 16]. Обновленные Падуанские критерии (новые критерии ЛЖ-типа, модификация и дополнение ITF критериев ПЖ-типа) детально представлены в шести ключевых диагностических категориях в таблице 1 [11].

Важно отметить, что для повышения диагностической точности эксперты рекомендуют использовать индексированные значения размеров полости ПЖ и ЛЖ (ЭхоКГ/МРТ), корригированные с учетом площади поверхности тела (ППТ), возраста и пола, в соответствии с текущими номограммами, предоставляемыми сегодня международным Обществом сердечно-сосудистой визуализации. Критерии ITF 2010г, основанные на градации степени тяжести дилатации и дисфункции ПЖ, эксперты исключили в связи с тем, что такая градация больше отражает прогностическую значимость, чем диагностическую, а принятые ранее референсные значения конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ (до 110 мл/м^2 у мужчин и 100 мл/м^2 у женщин), которые были определены у 462 здоровых добровольцев в результате многонационального исследования атеросклероза (MESA) и были получены с использованием старого поколения МРТ с быстрым градиентом, не позволяющим точно оценить границы эндокарда и объемы полостей ЛЖ/ПЖ, значительно снижают чувствительность прежних критериев [16].

Кроме того, эксперты включили новый дополнительный морфофункциональный критерий, которому соответствуют нарушения кинетики ПЖ (акинезия, дискинезия или аневризма) при отсутствии дилатации ПЖ и/или систолической дисфункции. Введение этого малого критерия направлено на повышение диагностической чувствительности, т.к. у значительной части пациентов с АПЖК наблюдается аномальная кинетика миокарда ПЖ с нормальными размерами его полости и сохраненной глобальной сократительной функцией. Эта картина отражает сегментарную природу поражения ПЖ, при котором участки фиброзно-жирового замещения миокарда способны изменить регионарную сократимость без ущерба для глобальной сократительной/систолической функции [16].

Для демонстрации сложного спектра АКМП и опыта применения нового диагностического алгоритма далее представлены клинические наблюдения с пошаговой дифференциальной диагностикой различных фенотипов заболевания (классическая АПЖК с идентифицированной мутацией в гене *PKP2*; АКМП с преимущественным поражением ПЖ и вовлечением ЛЖ, обусловленная мутациями в генах *DSP* и *KCNQ1*; и лево-доминантная АКМП или АЛЖК с мутацией в гене *LMNA*).

Клиническое наблюдение 1. Пациент М., мужчина 1991 г.р. Впервые ЖЭС асимптомного характера выявлена в возрасте 16 лет при случайном ЭКГ обследовании. Структурно-патологических ЭхоКГ изменений и эндокринной патологии в подростковом возрасте не было обнаружено. Через 5-7 лет у пациента появились приступы учащенного сердцебиения и предобморочные состояния, но к кардиологу он обратился только в возрасте 27 лет, когда эпизоды синкопе участились до 2-5 раз в месяц. При комплексном обследовании у пациента обнаружили следующие клинические признаки, характерные для АПЖК:

1) ЭКГ критерии (1 большой критерий категории IV и 1 малый критерий категории III)

— аномальная реполяризация в виде инверсии Т волны в правых прекордиальных отведениях (V1-V3) — большой критерий; фрагменты ЭКГ представлены на рисунках 2А и 2Д;

— аномальная деполяризация в виде увеличения длительности терминальной активации (ДТА) комплекса QRS (рис. 2А) — второстепенный (малый критерий). Параметр ДТА измеряется от надира зубца S до конечной точки волны деполяризации; замедлением ДТА принято считать удлинение интервала ДТА ⩾55 мс в любом правом грудном отведении (V1-V3) при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). Некоторые авторы также полагают, что удлинение ДТА в отведениях V1-V3 является критерием, позволяющим дифференцировать ЖТ при АПЖК от идиопатических ЖТ из выходного отдела ПЖ [11];

Таблица 1

Новые критерии (Падуя, 2020г) для диагностики аритмогенной кардиомиопатии

Категории диагностических критериев	АКМП (правый желудочек) Обновленные критерии на основе модифицированных ITF диагностических критериев 2010г	АКМП (левый желудочек) Новые Падуанские диагностические критерии
I. **Морфофункциональные аномалии желудочков**	**По данным ЭхоКГ, МРТ или ангиографии:** **Большие критерии** • Регионарная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма плюс один из следующих: — глобальная дилатация ПЖ (увеличение КДО ПЖ в соответствии с индексацией для возраста, пола и ППТ) по данным визуализирующего исследования при сопоставлении с номограммой — глобальная сократительная дисфункция ПЖ (уменьшение ФВ ПЖ в соответствии с номограммой для возраста и пола) **Малый критерий** • Регионарная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма свободной стенки ПЖ	**По данным ЭхоКГ, МРТ или ангиографии:** **Большой критерий** • Глобальная сократительная дисфункция (снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ или снижение глобальной продольной деформации ЛЖ при сопоставлении с номограммой по возрасту, полу и ППТ), с или без дилатации ЛЖ (увеличение КДО ЛЖ, индексированного к возрасту, полу и ППТ) по данным визуализирующего исследования — ЭхоКГ или МРТ. **Малый критерий** • Регионарная гипокинезия или акинезия свободной стенки ЛЖ и/или МЖП
II. **Структурные аномалии миокарда**	**МРТ критерий:** **Большой критерий** • Трансмуральная задержка контраста (паттерн фиброза в одном и более сегментах ПЖ, обязательное подтверждение в двух ортогональных проекциях — по короткой и длинной оси) **По ЭМБ (ограниченные показания):** **Большой критерий** • Фиброзное замещение миокарда в одном и более образце, с или без жировой инфильтрации	**МРТ критерий:** **Большой критерий** • Субэпикардиальный или срединный фиброз ЛЖ (паттерн стрий, полосы фиброза в одном и более сегментах ЛЖ по схеме “бычьего глаза”, обязательно в двух ортогональных проекциях) с локализацией в области перегородки и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения МЖП с желудочками)
III. **Аномалии деполяризации**	**Малые критерии** • Эпсилон волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы в конце комплекса QRS перед началом зубца Т) в V1-V3 • Терминальная активация с длительностью интервала от надира зубца S к концу QRS ⩾55 мс (включая R’ в V1-V3 при отсутствии ПБПНПГ)	**Малый критерий** • Низкий вольтаж QRS (<0,5 мВ от пика до пика) в отведениях от конечностей (при отсутствии ожирения, эмфиземы или выпота в перикарде)
IV. **Аномалии реполяризации**	**Большой критерий** • Инверсия зубцов Т в правых прекордиальных отведениях (V1, V2, V3) при отсутствии ПБПНПГ (у лиц с полным пубертатным развитием) **Малые критерии** • Инверсия зубцов Т в правых прекордиальных отведениях (V1 и V2) у лиц с полным пубертатным развитием при отсутствии полной БПНПГ • Инверсия зубцов Т в правых прекордиальных отведениях (V1, V2, V3 и V4) у лиц с полным пубертатным развитием при наличии ПБПНПГ	**Малый критерий** • Инверсия зубцов Т в левых прекордиальных отведениях (V4-V6) при отсутствии ПБЛНПГ
V. **Желудочковые аритмии**	**Большой критерий** • Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС >500 в сут.), устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией БЛНПГ **Малый критерий** • Частые желудочковые экстрасистолы (>500 в сут.), неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия морфологии БЛНПГ с нижней осью (паттерн эктопического субстрата выходного тракта ПЖ)	**Малый критерий** • Частота желудочковых экстрасистол (ЖЭС >500 за 24 ч), устойчивые или неустойчивые желудочковые тахикардии с морфологией БПНПГ (за исключением “фасцикулярного паттерна”)

Таблица 1. Продолжение

VI. Семейный анамнез (наследственность)/генетика	**Большие критерии** • АКМП подтверждена у родственников первой линии с диагностическими критериями • АКМП подтверждена гистопатологически при аутопсии или интраоперационно у родственника первой линии • Идентификация патогенной или вероятно патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемого пациента **Малые критерии** • Анамнез АКМП у члена семьи первой линии родства, когда нет возможности определить, соответствует ли фенотип родственника диагностическим критериям • Преждевременная внезапная смерть (в возрасте до 35 лет) при подозрении АКМП у родственника первой линии • АКМП подтверждена гистопатологическими или диагностическими критериями у членов семьи второй линии родства

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

2) Аритмический критерий (большой критерий категории V)

— при серийном ХМ выявлены желудочковые тахиаритмии (правожелудочковая экстрасистолия одиночная 2,5-6 тыс. ЖЭС в сут. и парная 50-100 ЖЭС в сут., эпизоды устойчивой и неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ) — большой критерий; стрипы ХМ с фрагментами ЖЭС и правожелудочковой тахикардии представлены на рисунке 2Г;

3) Морфофункциональные ЭхоКГ изменения ПЖ (большой критерий из категории I)

— локальные зоны гипокинезии и дискинезии переднебоковой стенки и верхушки ПЖ, аневризматические изменения боковой стенки ПЖ, дилатация и дисфункция ПЖ при минимальном вовлечении ЛЖ

— при ЭхоКГ патологии левых отделов не выявлено — конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 50 мм, конечно-систолический диаметр (КСД) ЛЖ 29 мм, КДО ЛЖ 142 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 61 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 57%; обнаружены признаки дилатации ПЖ (диаметр выходного тракта ПЖ по длинной оси 36 мм, индекс объема ПЖ — КДО/ППТ 142 мл/м^2; КДО 244 мл, КСО 150 мл) с нарушением сократимости и систолической дисфункцией ПЖ (ФВ 38%, глобальная продольная деформация (GLS)=-13,8%; фракция изменения площади (ФИП) 30%; TAPSE 10 мм);

4) Структурные МРТ изменения миокарда ПЖ (фиброз в двух сегментах) — большой критерий II категории

— при МРТ обнаружено снижение локальной и глобальной сократимости ПЖ — регионарные зоны дискинезии базальных и средних сегментов боковой стенки и верхушки ПЖ (признаки аневризмы в выходящем отделе ПЖ с выбуханием свободной стенки в систолу представлены на рисунке 2Б), дилатация ПЖ (индекс КДО/ППТ 156 мл/м^2) и зоны субэндо- и субэпикардиального накопления контрастного вещества (LGE ⩾50%) в нижней стенке ПЖ и в боковых сегментах ПЖ (рис. 2В); при МРТ также выявлены признаки незначительного вовлечения ЛЖ с локальными зонами субэпикардиального накопления контраста (LGE ⩽25%) в нижнебоковом сегменте ЛЖ (рис. 2В) без нарушения сократительной и систолической функции ЛЖ, без дилатации ЛЖ;

5) Отягощенная наследственность (ВСС отца, страдающего ЖЭС, в возрасте 43 лет) — малый критерий категории VI.

Согласно общим рекомендациям по молекулярно-генетическому тестированию, пациенту с диагностическими критериями АПЖК (у пробанда М. выявлено три больших критерия, из них два из I и II категорий) проведено генотипирование с последующим каскадным скринингом членов семьи для риск-стратификации, т.к. известно, что компаунд и дигенные гетерозиготные мутации в генах десмосом значительно ухудшают прогноз заболевания [16, 17]. Генотипирование пробанда М. (II:1) и его членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов таргетной панели (NGS+Sanger подтверждение) у пациента М. выявлен вариант NM_004572 в 11-м экзоне гена плакофилина 2 (*PKP2*) — p.L752P;

6) Подтвержденная генетическая причина — это пятый большой критерий АПЖК. Носительство мутации у других родственников (мать, кузина) не обнаружено. Генеалогическое древо, секвенирование фрагмента 11-го экзона гена *PKP2* и клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 2Е.

Таким образом, у пациента М. выявлено 5 основных критериев АПЖК, подтверждающих диагноз правожелудочковой АКМП; при отсутствии значительного поражения ЛЖ необходимо обнаружение

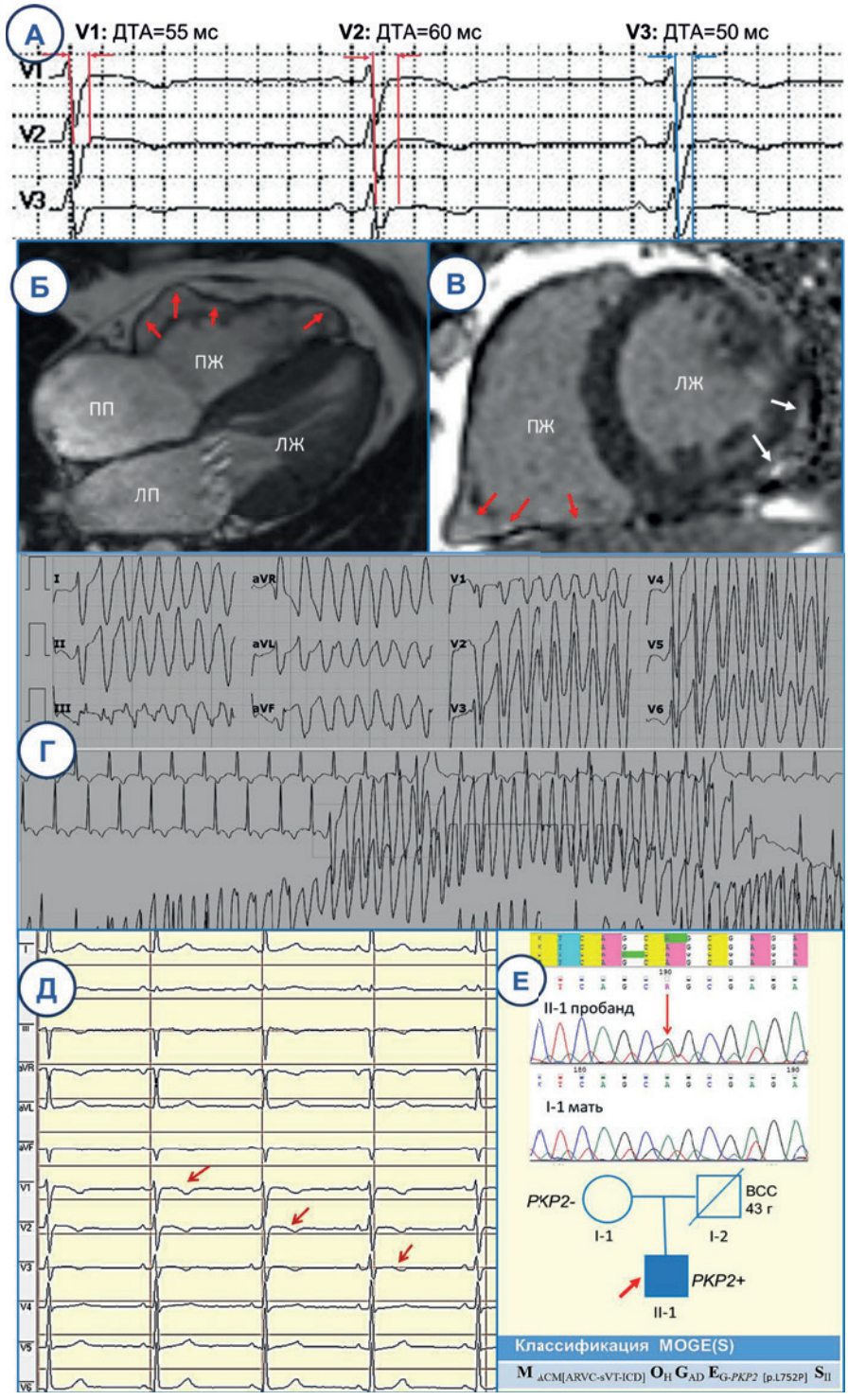


Рис. 2. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика фенотипа АПЖК с мутацией в гене *PKP2* (клинический случай № 1): ЭКГ аномалии (**А**, **Д**) — инверсия Т волны в правых прекордиальных отведениях (V1-V3) и увеличение ДТА комплекса QRS до 60 мс в отведении V2; ЭКГ стрипы ХМ с фрагментами ЖЭС и устойчивой правожелудочковой тахикардии (**Г**) с морфологией ПБЛНПГ; МРТ кино-последовательности в четырехкамерной проекции по длинной оси (**Б**) и Т1-взвешенное изображение с отсроченным контрастированием по короткой оси (**В**) демонстрируют нормальные размеры полости ЛЖ и дилатацию правых отделов с дискинезией свободной стенки ПЖ от базальных до апикальных областей (**Б**, акинетические и дискинетические зоны аневризм с систолическим выбуханием указаны красными стрелками) и субэндокардиальное отсроченное контрастное усиление в нижней и боковой стенках ПЖ (**В**, красные стрелки); очаговое субэпикардиальное накопление контраста в нижнебоковом сегменте ЛЖ (**В**, белые стрелки); (**Е**) — генеалогическое древо (пробанд II:2 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АПЖК у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.L752P в гене *PKP2*), секвенирование фрагмента 11-го экзона гена *PKP2* (мутация отмечена стрелкой) и клинический диагноз АПЖК в классификации MOGE(S). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДТА — длительность терминальной активации, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев, либо 4 малых, или второстепенных, критериев из разных категорий. Необходимым условием диагностики АКМП является присутствие ⩾1 критерия (большой или второстепенный) из категории I или категории II [11].

У пациента диагностирован классический правожелудочковый фенотип АКМП (или АПЖК с минимальным вовлечением ЛЖ), детерминированный мутацией в гене *PKP2*. На такие фенотипы с доминирующим поражением ПЖ приходится ~30% диагностических случаев АКМП [10, 16-18]. Аномалии ЭКГ, как правило, предшествуют морфофункциональным расстройствам, а степень инверсии Т волны в прекордиальных отведениях и продолжительность ДТА нередко коррелируют со степенью дилатации и дисфункции ПЖ [5].

В 2019г авторы Cadrin-Tourigny J, et al. разработали прогностическую модель (калькулятор) 1, 2 и 5-летнего риска развития устойчивых желудочковых тахиаритмий у пациентов с АПЖК для определения показаний к первичной профилактике (https://arvcrisk.com/) [19]. Модель риск стратификации включает 7 предикторов: возраст, пол, анамнез синкопе в предшествующие 6 мес. и неустойчивую ЖТ, число отведений ЭКГ с инверсией зубца Т, количество ЖЭС в сут. и ФВПЖ. Согласно этой предиктивной модели, риск развития устойчивой желудочковой аритмии у пробанда М. составил 52,2% в течение 1 года. Пациенту проведена успешная имплантация ИКД.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка О., женщина 1975 г.р., с детских лет отмечала плохую переносимость физических нагрузок. Нарушение ритма (ЖЭС) с пре-синкопе, но без патологических морфофункциональных ЭхоКГ отклонений, впервые выявлено во время беременности в возрасте 22 лет. После родоразрешения симптомы аритмии пациентку не беспокоили. Приступы учащенного сердцебиения и синкопе возобновились в возрасте 36 лет при психоэмоциональных перегрузках, быстрой ходьбе или подъеме по лестнице на 5 этаж. При ХМ регистрировалась патологическая (с индексом эктопии до 25% ЖЭС в сут.) правожелудочковая эктопия (одиночные, парные и групповые ЖЭС, пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ). Пациентке в этот период дважды (2012г, 2013г) провели эндоваскулярную процедуру субэндокардиальной радиочастотной аблации (РЧА) субстрата желудочковой эктопии в выходном тракте ПЖ с минимальным успехом и индукцией ПБПНПГ. В возрасте 40 лет после серии синкопе пациентка снова обратилась в Республиканский научно-практический центр, где при комплексном обследовании у неё впервые (через 5 лет после дебюта ЖТ) были обнаружены ЭхоКГ и МРТ изменения правых отделов сердца, ЭКГ изменения (эпсилон-волна, инверсии зубца Т) и другие клинические признаки, характерные для АПЖК:

1) ЭКГ критерии (два малых критерия)

— аномальная реполяризация в виде эпсилон-волны и инверсия зубца Т в правых прекордиальных отведениях (V1-V4) — второстепенные критерии согласно консенсусу 2020г; признаки ПБПНПГ (ятрогенная) с удлинением интервала QT >490 мс и АПЖК-специфические изменения на ЭКГ представлены на рисунке 3А, В, Д;

2) Аритмический критерий (большой морфологический критерий ЖТ и ЖЭС)

— при серийном ХМ выявлены ЖТ (правожелудочковая экстрасистолия 8,5-11 тыс. ЖЭС в сут., устойчивые ЖТ и до 655 пароксизмов неустойчивой ЖТ/сут. с морфологией ПБЛНПГ); стрипы ХМ с фрагментами правожелудочковой ЖЭС и устойчивой правожелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 207 уд./мин представлены на рисунке 3В, Г;

3) ЭхоКГ признаки морфофункциональных аномалий ПЖ (1 большой критерий)

— обнаружены ЭхоКГ признаки дилатации ПЖ (индекс объема ПЖ — КДО/ППТ 130 мл/м^2; КДО 165 мл, КСО 112 мл, диаметр выходного тракта ПЖ по длинной оси 34 мм) с нарушением сократимости и систолической дисфункцией ПЖ (ФВ 22%, продольная деформация GLS=-9,4%; ФИП 25%; TAPSE 10 мм) — большой критерий АПЖК из I категории; патологии левых отделов не выявлено — КДД ЛЖ 46 мм, КСД ЛЖ 27 мм, КДО ЛЖ 82 мл, КСО ЛЖ 33 мл, ФВ ЛЖ 60%; GLS=-15,5% (незначительное снижение сократимости);

4) Структурные МРТ изменения ПЖ (1 большой критерий — локальные зоны гипокинезии/дискинезии переднебоковой и нижней стенки, верхушечных сегментов ПЖ, субэндо-/субэпикардиальный фиброз, дилатация и дисфункция ПЖ) при отсутствии изменений ЛЖ по данным ЭхоКГ, но с МРТ признаками вовлечения ЛЖ

— при МРТ обнаружено снижение локальной и глобальной сократимости ПЖ, регионарная дискинезия базальных и средних сегментов боковой стенки с систолическим и диастолическим выбуханием, дилатация ПЖ (индекс КДО/ППТ 136 мл/м^2), зоны субэпи- и субэндокардиального накопления контрастного вещества (LGE ⩾50%) в нижней стенке ПЖ, зоны субэпикардиального фиброза в базальных боковых, средних и верхушечных сегментах ПЖ (рис. 3Б) — большой критерий из категории II; при МРТ также выявлены признаки вовлечения ЛЖ с локальными зонами субэпикардиального накопления контраста в среднем нижнем и среднем переднебоковом сегментах ЛЖ без сократительной дисфункции и дилатации ЛЖ;

5) Отягощенная наследственность (ВСС отца в возрасте 37 лет, фенотип неизвестен) — малый критерий АПЖК.

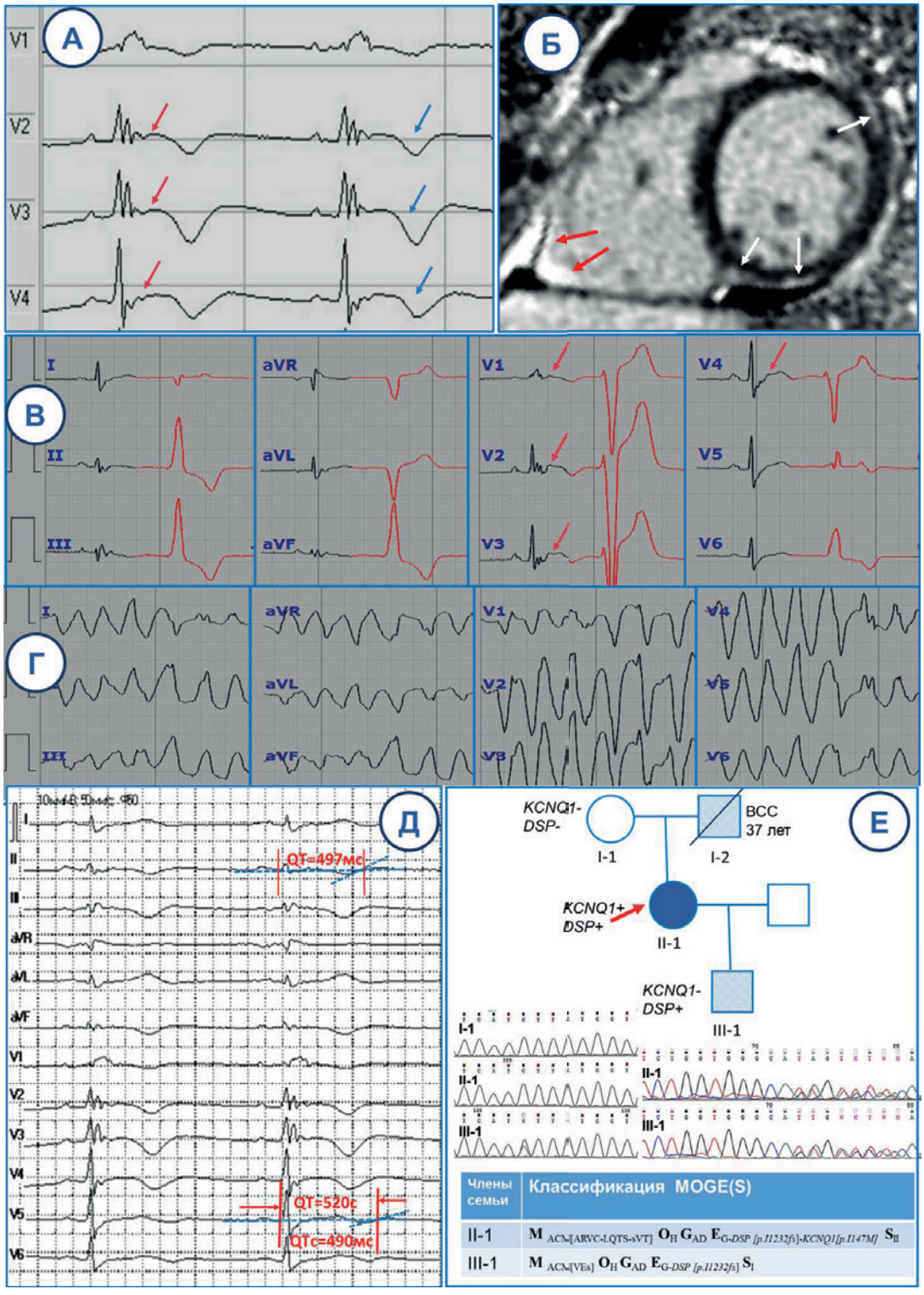


Рис. 3. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика сложного генотипа АПЖК с мутациями в генах *DSP* и *KCNQ1* (клинический случай № 2): ЭКГ аномалии — эпсилон-волна в отведениях V2-V4 (**А**, **В** — красные стрелки) и инверсия Т волны в правых прекордиальных отведениях V1-V4 (**А**, синие стрелки), фрагментация QRS комплекса в отведениях II, III, aVF, V2-V4; T1-взвешенное МРТ изображение с отсроченным контрастированием по короткой оси с визуализацией зон субэндокардиального накопления контрастного препарата в нижней и боковой стенках ПЖ (**Б**, красные стрелки), а также очаговое субэпикардиальное накопление контраста в нижней точке соединения миокарда ПЖ с ЛЖ, в среднем нижнем и среднем переднебоковом сегментах ЛЖ (**Б**, белые стрелки); ЭКГ фрагменты ХМ с правожелудочковой ЖЭС и пароксизмом устойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ (**Г**); ЭКГ с признаками удлинения QT >490 мс (**Д**); (**Е**) — генеалогическое древо (пробанд II:1 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АПЖК у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.I2323fs в гене *DSP*), секвенирование фрагментов 24-го экзона гена *DSP* и 6 экзона *KCNQ1* и клинический диагноз АПЖК в классификации MOGE(S). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ВСС — внезапная сердечная смерть.

Генетическое исследование пробанда О. (II:1) и её членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. У всех близких родственников получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала;

6) В результате секвенирования (NGS+Sanger) у пациентки О. выявлены мутации в двух генах: вариант делеции со сдвигом рамки считывания в гене десмоплакина (*DSP*) — p.I2323fs и второй вариант в гене, кодирующем α-субъединицу медленно активирующегося калиевого канала (*KCNQ1*) — p.I147M. Мутация p.I2323fs в гене *DSP* идентифицирована у 17-летнего сына пробанда, имеющего 1 большой и три малых критерия АПЖК. Генеалогическое древо, секвенирование фрагментов 24-го экзона гена *DSP* и 6-го экзона гена *KCNQ1*, а также клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 3Е.

Следует отметить, что фенотип заболевания, обусловленный мутациями в двух генах, у пациентки носил злокачественный характер: наблюдались рецидивирующие ЖТ, резистентные к фармакотерапии, низкая эффективность процедуры РЧА и “электрические штормы” после имплантации ИКД. Однако после проведения эндоваскулярной ренальной симпатической денервации эффективность медикаментозной терапии и качество жизни пациентки значительно улучшились.

Клиническое наблюдение 3. Пациент Л., мужчина 1972 г.р. Впервые ЭКГ изменения и асимптомная ЖЭС были обнаружены в возрасте 30 лет. Через 10 лет у пациента появились приступы учащенного сердцебиения и чувство дискомфорта в грудной клетке. При ХМ выявлена желудочковая эктопия в патологическом количестве, но без морфоструктурных изменений по данным ЭхоКГ. В результате обследования были исключены потенциальные ишемические причины (определены интактные венечные артерии при коронароангиографии) и экстракардиальные причины аритмии — эндокринные, инфекционно-воспалительные. На амбулаторном этапе проводился последовательный подбор противоаритмических средств, но эффекта от назначаемого лечения пациент не отмечал и периодически обращался к разным кардиологам, пока однажды не потерял сознание после однократного приема антиаритмического препарата класса Ic (классификация V. Williams). Бригадой неотложной помощи пациент был доставлен в Республиканский научно-практический центр, где при комплексном обследовании обнаружены следующие клинические признаки, характерные для леводоминантной АКМП:

1) ЭКГ критерии (2 малых критерия аномальной де- и реполяризации)

— инверсия Т волны в отведениях V3-V4, изоэлектричный/сглаженный Т зубец в V5-V6, патологический Q и инверсия Т в aVL, крайне низкий вольтаж QRS (<0,5 мВ) в отведениях от конечностей (I, II, III, aVF, aVL); фрагменты аномальной ЭКГ представлены на рисунке 4А, Д;

2) Аритмический критерий (малые критерии АЛЖК)

— при ХМ выявлены желудочковые тахиаритмии (одиночная, парная и групповая полиморфная ЖЭС с индексом эктопии до 15%/24 ч, эпизоды устойчивой и неустойчивой ЖТ с морфологией ПБПНПГ, отражающей левожелудочковое происхождение эктопии); но при серийном ХМ регистрировались также единичные пароксизмы неустойчивой полиморфной ЖТ; на рисунке 4В представлены фрагменты ХМ с ЖЭС и эпизодом транзиторного подъема волны J (как результат электрической неоднородности реполяризации эндокарда и эпикарда), предшествующим устойчивому пароксизму левожелудочковой тахикардии; фрагмент ХМ с эпизодом полиморфной ЖТ представлен на рисунке 4Е;

3) Морфофункциональные ЭхоКГ признаки снижения сократимости миокарда ЛЖ

— при ЭхоКГ патологии правых отделов не выявлено — объем правого предсердия (ПП) 32 мл, индекс объема ПП 17 мл/м^2; КДО ПЖ 55 мл, КСО ПЖ 25 мл, ФВ ПЖ 54%, TAPSE 18 мм, ФИП 41% (норма >35%); обнаружены признаки нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (гипокинезы верхушки, средних сегментов передней, боковой и нижней стенок) без расширения ЛЖ и левого предсердия: индекс объема левого предсердия 20 мл/м^2, индекс объема ЛЖ 63 мл/м^2, КДО ЛЖ 121 мл, КСО ЛЖ 61 мл, ФВ ЛЖ 49%, продольная деформация GLS=-15,3%, КДД ЛЖ 58 мм, КСД ЛЖ 42 мм;

4) МРТ признаки распространенного субэпикардиального фиброза — большого критерия, согласующегося с основным признаком — “гипокинетическим, не дилатированным и фиброзно-измененным ЛЖ”: легкая систолическая/сократительная дисфункция ЛЖ в отсутствие (или легкой) его дилатации и наличие субэпикардиальных “неишемических” зон фиброза с отсроченным накоплением контраста

— при МРТ обнаружены признаки снижения локальной сократимости ЛЖ и минимальная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ 52%), диспропорциональная объему и значительной распространенности субэпикардиального фиброза ЛЖ; отсроченное накопление контрастного вещества (LGE ⩾50%) обнаружено в нижней стенке ЛЖ, в средних и верхушечных сегментах передней стенки ЛЖ, в базальных и средних сегментах боковой стенки ЛЖ, в базальных отделах перегородки (рис. 4Б, Г).

1. Отягощенная наследственность (ВСС отца в возрасте 45 лет и 40-летнего старшего брата, имевших аритмический катамнез, но не уточненный кардиальный фенотип) — малый диагностический критерий.

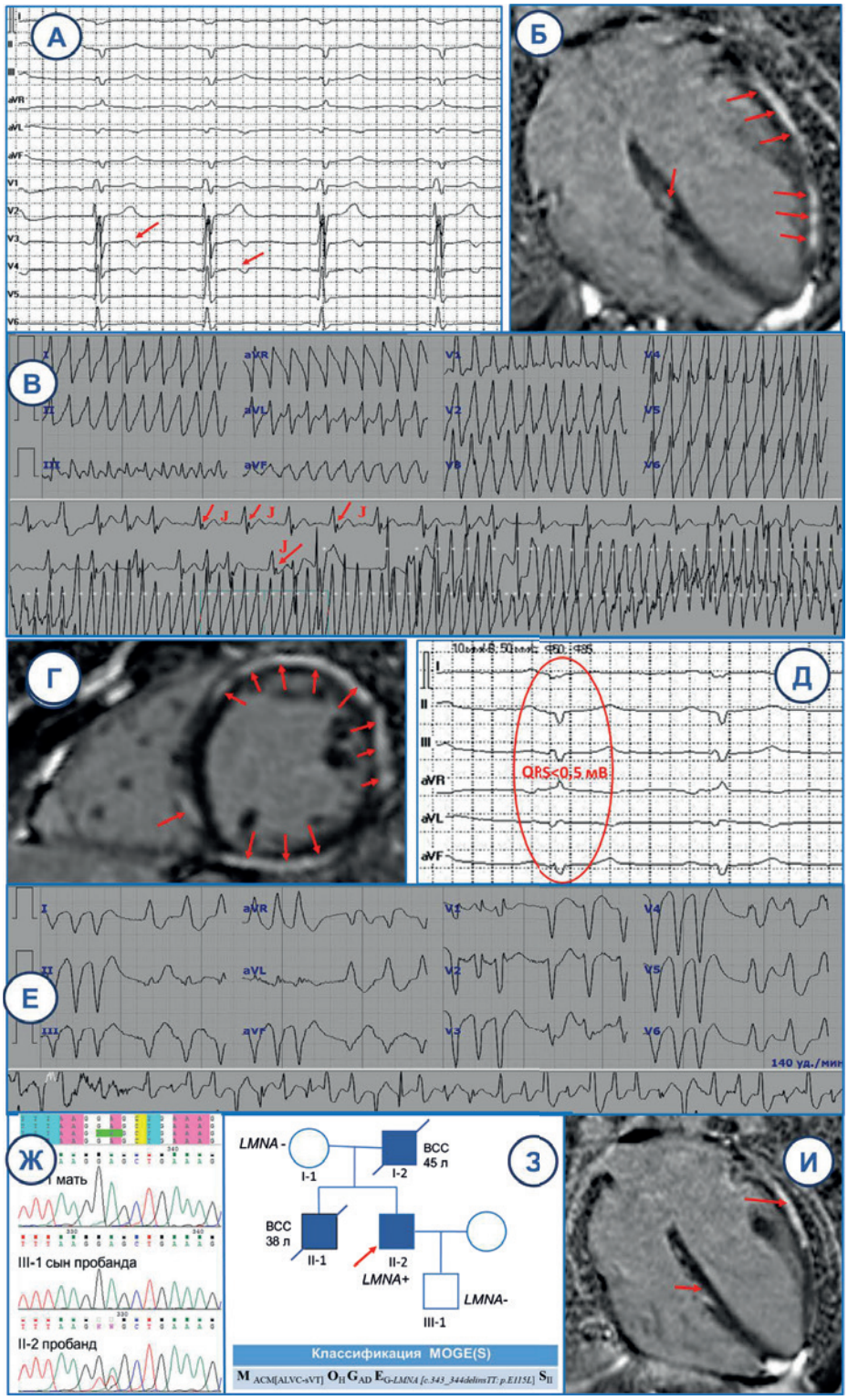


Рис. 4. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика лево-доминантной АКМП с мутацией в гене *LMNA* (клинический случай № 3): ЭКГ аномалии (**А**, **Д**) — инверсия Т волны в отведениях aVL,V3-V4, изоэлектричность зубца Т в отведениях I, V5-V6 и низкий вольтаж QRS <0,5 мВ в отведениях I, II, III, aVF, aVL (**Д**, стандартная калибровка — 1 мВ соответствует 10 мм); ХМ фрагменты ЭКГ с эпизодом транзиторного подъема волны J (как результат электрической неоднородности реполяризации эндокарда и эпикарда), предшествующего устойчивому пароксизму мономорфной ЖТ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, отражающей левожелудочковое происхождение ЖТ (**В**); фрагмент ХМ с пароксизмом неустойчивой полиморфной ЖТ (**Е**); Т1-взвешенные МРТ изображения с отсроченным контрастированием в четырехкамерной проекции по длинной оси (**Б**, **И**) и в двухкамерной по короткой оси (**Г**) демонстрируют нормальные размеры полости ЛЖ, накопление контраста в базальных и средних сегментах МЖП и в свободной стенке ЛЖ от базальных до апикальных областей (красные стрелки); (**Ж**) — секвенирование фрагмента 1-го экзона гена *LMNA*, **(З)** — генеалогическое древо (пробанд II:2 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АКМП у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.E115L в гене *LMNA*) и клинический диагноз АЛЖК в классификации MOGE(S).
Сокращение: ВСС — внезапная сердечная смерть.

Рис. 5. Алгоритм диагностики АКМП согласно новым критериям 2020г.
Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Генетическое исследование пробанда Л. (II:2) и его членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. У пациента Л. выявлен вариант NM_170708.3: c.343_344delinsTT в гене *LMNA* — p.E115L.

2. Таким образом, диагноз лево-доминантной АКМП верифицирован генетически — выявлена патогенная мутация в гене *LMNA*, ассоциированном с АЛЖК (большой критерий из категории VI).

Секвенирование фрагмента 1-го экзона гена *LMNA*, генеалогическое древо и клинический диагноз АЛЖК в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 4Ж, З. МРТ изображение фиброзно-измененного, не расширенного ЛЖ с признаками субэпикардиального фиброза базальных отделов боковой стенки, перегородки и верхушки ЛЖ, с фиброзно-жировым замещением эпикардиального слоя верхушки ЛЖ, представлено на рисунке 4И.

Клиническое наблюдение пациента Л. демонстрирует фенотип АЛЖК, отличающийся от ДКМП значительным объемом и распространенностью фиброзных изменений в миокарде ЛЖ с преобладанием субэпикардиального распределения фиброза, который практически не оказывает влияния на глобальную сократительную функцию ЛЖ, но выступает как первичный субстрат для жизнеопасных ЖТ [11, 16]. Так, лево-доминантные варианты АКМП отличаются от классического АПЖК значительным поражением ЛЖ и “гипокинетическим, не дилатированным и фиброзно-измененным ЛЖ” [12, 17, 18].

В то время как у пациентов с бивентрикулярной АКМП, как правило, одновременно выявляются сопутствующие диагностические критерии АПЖК, гарантирующие специфичность заболевания, у пациентов с лево-доминантной АКМП (или АЛЖК) отсутствуют клинические признаки вовлечения ПЖ, и для диагностики АЛЖК необходимо проведение генотипирования с подтверждением патогенности идентифицированной мутации в генах, ассоциированных с АКМП (большой критерий). Таким образом, выявление патогенного варианта повышает специфичность фенотипических признаков поражения ЛЖ при левосторонних вариантах АКМП [16, 17].

Итак, диагноз лево-доминантной АКМП (или вариант АЛЖК) устанавливается в том случае, если у пациента определяются структурные аномалии ЛЖ (с морфофункциональными изменениями или при их отсутствии) в сочетании с выявленной АКМП-ассоциированной генной мутацией при отсутствии морфофункциональных и структурных признаков вовлечения ПЖ (фенотип не соответствует критериям АПЖК для “достоверного” или “вероятного” диагноза). Таким образом, обнаружение двух больших диагностических критериев являются необходимым для верификации АЛЖК [16-18].

На рисунке 5 представлен алгоритм диагностической оценки основных фенотипических вариантов АКМП с учетом критериев Падуи 2020г [16].

Распознавание фенотипа АЛЖК имеет важное клиническое значение для выбора терапии и принятия решения об имплантации ИКД, которое может рассматриваться даже в тех случаях, когда еще не развивается систолическая дисфункция ЛЖ [11-18]. В связи с этим следует подчеркнуть, что методы

Таблица 2

Основные дифференциальные признаки ДКМП и леводоминантной АКМП

Признак	ДКМП	Лево-доминантная АКМП
Наследование	Аутосомно-доминантный тип (<35%)	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип (>50%)
Преобладающий генетический фон	Мутации генов, кодирующих цитоскелет, саркомер и белки ядерной оболочки	Мутации генов, кодирующих десмосомные белки (*DSG2*, *DSP*) и недесмосомные (*PLN*, *DES*, *FLNC*, *LMNA*, *SCN5A*)
Основные клинические проявления	Сердечная недостаточность, остановка сердца	Синкопе, остановка сердца
ЭКГ изменения	Дилатация и гипертрофия ЛЖ с деформацией сегмента ST-T; атриовентрикулярная блокада и блокады ветвей в бассейне левой ножки пучка Гиса	Низкий вольтаж QRS в отведениях от конечностей; отрицательные зубцы Т в боковых отведениях (АЛЖК) и отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях (бивентрикулярная форма)
ЭхоКГ и МРТ изменения	Дилатация и гипокинез ЛЖ с отсутствием или очаговым фиброзом (более частая локализация фиброза в средних слоях миокарда перегородки). Региональная дискинезия (редко). Глобальная гипокинезия (часто). Систолическая дисфункция ЛЖ не связана с фиброзом	Гипокинезия ЛЖ без его дилатации с распространенным фиброзом субэпикардиальных слоев (более частая локализация задержки контраста в нижнебоковых сегментах ЛЖ). Региональная гипокинезия, акинезия или дискинезия (часто). Систолическая дисфункция ЛЖ обусловлена фиброзом
Характеристика миокарда (биоптат)	Неспецифические изменения миокарда Фиброзно-жировое замещение миокарда	
Типы желудочковых аритмий	ЖЭС, неустойчивая ЖТ (морфология ПБПНПГ); устойчивая ЖТ и ФЖ встречаются реже	ЖЭС, неустойчивая ЖТ или мономорфная устойчивая ЖТ (паттерн ПБПНПГ — при леводоминантном подтипе; ЖТ с ПБЛНПГ и ПБПНПГ морфологии чаще при бивентрикулярной форме; ФЖ
Субстрат ЖТ (происхождение)	Интрамуральные сегменты	Субэпикардиальные сегменты нижне-боковой и свободной стенки ЛЖ

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ЭхоКГ и неконтрастной МРТ визуализации, ограниченные оценкой глобальной сократительной функции ЛЖ, оказываются недостаточными для выявления субэпикардиального поражения ЛЖ. В то время как МРТ с контрастным усилением повышает диагностическую чувствительность визуализации, поскольку позволяет идентифицировать субэпикардиальную задержку контраста в зонах фиброзного замещения ЛЖ. Так как фиброзно-жировое замещение миокарда ограничено внешними слоями стенки и не вызывает значительного снижения глобальной сократительной/систолической функции ЛЖ (такой тип фиброза обычно “щадит” субэндокардиальный и средний слои миокарда), структурно-морфологические изменения могут не определяться с помощью ЭхоКГ. И если основным механизмом развития ДКМП является угнетение систолической функции желудочков из-за диффузного нарушения сократительной способности миоцитов, что вызывает компенсаторное ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией желудочков (согласно закону Франка-Старлинга) и эксцентричной гипертрофией миокарда, то в отличие от ДКМП, фенотип АЛЖК характеризуется умеренной гипокинезией и отсутствием (или легкой) дилатацией ЛЖ. Характерные отличительные признаки фенотипов ДКМП и АЛЖК представлены в таблице 2 [11, 16-18].

Таким образом, тип ремоделирования “гипокинетического, недилатационного и фиброзно-измененного” ЛЖ, представленный в клиническом наблюдении № 3, больше соответствует фенотипу лево-доминантной АКМП (или АЛЖК), чем фенотипу преклинической или аритмогенной ДКМП. Низкий вольтаж комплексов QRS и желудочковые аритмии обусловлены, вероятно, большим объемом фиброзного замещение миокарда, а эпизоды транзиторного подъема волны J, предшествующие пароксизмам ЖТ (рис. 4В), характерны для электрической гетерогенности миокарда, обусловленной неоднородной реполяризацией эндокарда и эпикарда.

В представленных выше клинических случаях № 1 и № 2 для пациентов с АПЖК риски развития устойчивых ЖТ (в т.ч. для определения показаний к первичной профилактике) были рассчитаны с использованием прогностического калькулятора “arvcrisk” [19]. В первом случае риск составил 52,2% в течение 1 года, во втором — 50,3%. Однако параметры, которые (аналогичным образом) позволили бы

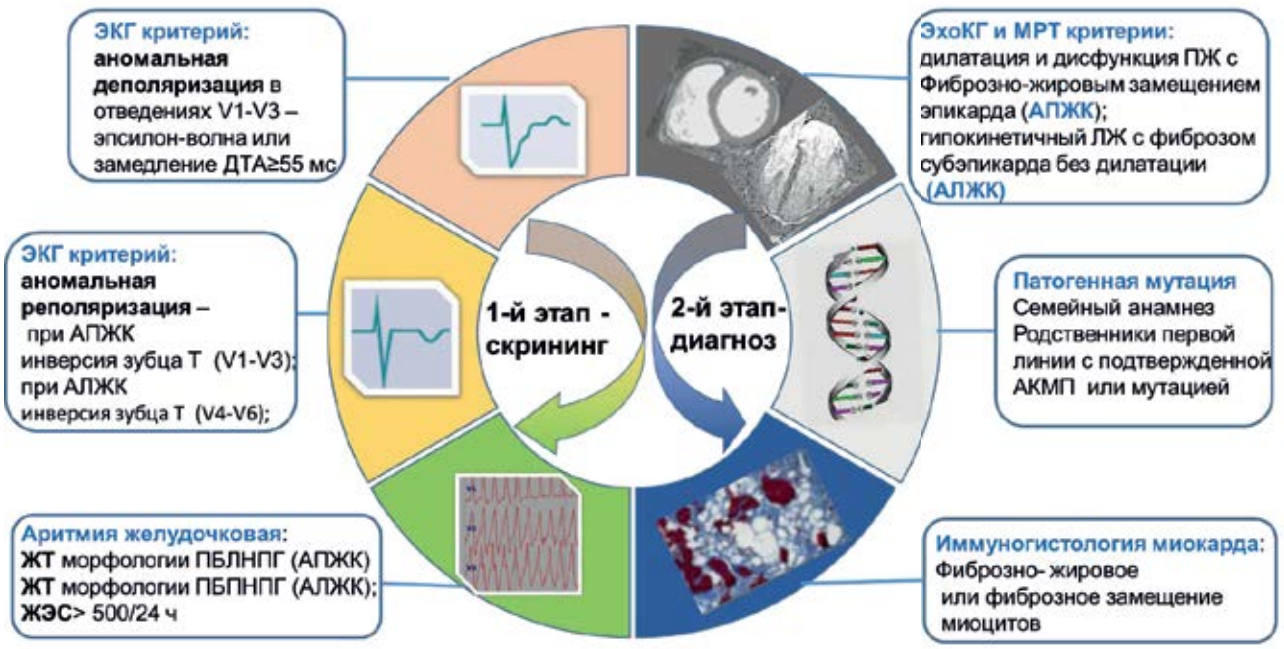


Рис. 6. Схема поэтапного диагностического поиска АКМП.

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ДТА — длительность терминальной активации, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

определить высокий аритмический риск у пациентов с АЛЖК (клинический случай № 3), пока еще не определены. Однако уже известно, что наличие патогенных мутаций в генах *LMNA*, *DES*, *PLN* повышает класс показаний к имплантации ИКД на 1 позицию [15-18]. Во всех трех случаях была выполнена превентивная имплантация ИКД.

Обсуждение и заключение

Представленные выше клинические наблюдения с наиболее распространенными генами, мутации которых ассоциированы с АПЖК — *PKP2* (10-45%) и *DSP* (10-15%) — демонстрируют общие характерные последовательные стадии заболевания: 1) доклиническая фаза, во время которой начальные гистологические изменения миокарда (гибель миоцитов и фиброзно-жировое замещение миокарда) клинически не проявляются; 2) пре-симптоматическая, или малосимптомная стадия, когда сначала манифестируют электрические (изменения ЭКГ и ЖЭС), а затем структурные нарушения (дилатация и глобальная или локальная/сегментарная дисфункция желудочков) без выраженных специфических проявлений; 3) симптомная, или клиническая стадия, которая характеризуется приступами ЖТ, синкопе или ВСС [20]. Именно наличие преклинической стадии у пациентов с АКМП диктует необходимость проведения обязательного каскадного скрининга семьи после идентификации заболевания у пробанда, что важно для диагностики заболевания у родственников в их “досимптомно-молчаливой” фазе с целью предотвращения ВСС с помощью модификации образа жизни (отказ/ограничение активного спорта), своевременного назначения антиаритмических препаратов или имплантации ИКД.

Как показали многоцентровые исследования, ЭКГ критерии и аритмический синдром имеют очень высокую чувствительность для диагностики АКМП, в то время как критерии ЭхоКГ и МРТ имеют значительно более высокую специфичность [5, 18, 21]. Эти данные представляют важную клиническую информацию и принципиально новый подход к скринингу и диагностике АКМП: высокая чувствительность ЭКГ скрининга не позволяет пропустить ни одного заболевшего пациента, а для верификации болезни необходима высокая специфичность методов ЭхоКГ и МРТ, чтобы избежать ложноположительного диагноза. Таким образом, клинически оправдан поэтапный подход к диагностике АКМП: инициирующий “этап отбора, или скрининга” с применением ЭКГ критериев и аритмии для исключения АПЖК/АЛЖК, а затем “этап подтверждения диагноза” с использованием критериев ЭхоКГ/МРТ визуализации для верификации заболевания и генотипирования для риск-стратификации. Такой подход согласуется с новой концепцией экспертов Европейской ассоциации Сердечно-сосудистой томографии об осторожной интерпретации структурных отклонений при отсут-

ствии характерных изменений ЭКГ и аритмии [22]. Схематическое изображение практической реализации поэтапного обследования пациентов с АКМП представлен на рисунке 6.

Для родственников отправной точкой для диагностического поиска должно быть подтверждение диагноза АКМП у пробанда (или его положительный генетический тест), тогда как для пробанда генотипирование является завершающим этапом диагностики.

Таким образом, в связи с расширением спектра наблюдаемых фенотипов и для систематизации новых патогенетических знаний с клиническими доказательствами современной концепции о патологическом вовлечении обоих желудочков при АПЖК, понадобилась смена парадигмы АКМП. Если в литературных данных первоначально сообщалось об исследованиях, которые демонстрировали (при аутопсии) вовлечение ЛЖ с фиброзно-жировым замещением миокарда в 76% случаев АПЖК [6, 7], то в недавних работах авторы заявили о гистопатологических признаках поражения ЛЖ у 87% умерших пациентов с АПЖК [20-23]. Смена парадигмы АКМП обусловлена также обнаружением новых генов, детерминирующих похожие аритмические фенотипы, и изучением множества других подтипов, обусловленных не только генетическими причинами, но и другими приобретенными факторами (саркоидоз, миокардит). Так, ведущие эксперты полагают, что новая классификационная парадигма АКМП является отражением персонализированного подхода к оценке генетических и негенетических причин широкого спектра аритмогенных фенотипов, который позволит улучшить своевременное выявление заболевания и оптимизировать индивидуализированное лечение. В перспективе развивающиеся молекулярные знания о генетической структуре и механизмах аритмогенеза, возможно, приведут к новой классификации болезней по генотипу (а не по фенотипу) и будут способствовать совершенствованию стратификации риска для предотвращения ВСС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Fontaine G, Chen HS. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Back in Force. Am J Cardiol. 2014;113(10):1735-9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.001.
2. Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. Circulation. 1982;65(2):384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
3. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. Circulation. 2010;121:1533-41. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
4. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):955-64. doi:10.1002/ejhf.1534.
5. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009855-e009866. doi:10.1161/jaha.118.009855.
6. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. J Am Coll Cardiol. 2008;52:2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.
7. Roberts WC, Ko JM, Kuiper JJ, et al. Some previously neglected examples of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and frequency of its various reported manifestations. Am J Cardiol. 2010;106(2):268-74. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.021.
8. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. Cardiovasc Res. 2017;113:102-111. doi:10.1093/cvr/cvw234.
9. Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, et al. Identification of cadherin 2 (CDH2) mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10:e001605-e001617. doi:10.1161/circgenetics.116.001605.
10. Medeiros-Domingo A, Saguner AM, Magyar I, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications of next-generation sequencing in appropriate diagnosis. Europace. 2017;19(6):1063-9. doi:10.1093/europace/euw098.
11. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
12. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic cardiomyopathies: diagnosis, risk stratification and management. Heart. 2019;0:1-12. doi:10.1136/heartjnl-2017-311160.
13. Caforio ALP, Re F, Avella A, et al. Evidence From Family Studies for Autoimmunity in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Associations of Circulating Anti-Heart and Anti-Intercalated Disk Autoantibodies With Disease Severity and Family History. Circulation. 2020;141(15):1238-48. doi:10.1161/circulationaha.119.043931.
14. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. European Heart Journal. 2018;39:3932-44. doi:10.1093/eurheartj/ehy567.
15. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2019;4:35-47. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2019;4:35-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
16. Corrado D, Perazzolo-Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. International Journal of Cardiology. 2020; doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
17. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy. Circulation. 2019;139(15):1786-97. doi:10.1161/circulationaha.118.037230.
18. Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes– a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. Europace. 2020;0:1-9. doi:10.1093/europace/euz352.
19. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J. 2019;40:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz195.
20. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, et al. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Clin Med. 2020;9(3):878-92. doi:10.3390/jcm9030878.
21. Roudijk RW, Bosman LP, van der Heijden JF, et al. Quantitative Approach to Fragmented QRS in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: From Disease towards Asymptomatic Carriers of Pathogenic Variants. J. Clin. Med. 2020;9(2):545-57. doi:10.3390/jcm9020545.
22. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy — an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:237-53. doi:10.1093/ehjci/jew229.
23. Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Disease or Merely a Phenotype? European Cardiology Review. 2020;15:11-6. doi:10.15420/ecr.2019.05.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3933

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью

Печерина Т. Б., Кутихин А. Г.

В настоящее время развитие хронической сердечной недостаточности рассматривается с позиции патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза. Несмотря на существование в клинической практике молекулярно-генетических маркеров, лишь небольшое число из них используется для оценки процессов ремоделирования и прогнозирования потенциальных осложнений, ассоциированных с сердечной недостаточностью. Кроме того, до сих пор не определена связь между многими биомаркерами с инструментальным и гистологическим подтверждением фиброза миокарда.
Позиция изучения фиброза миокарда остается достаточно дискутабельной и противоречивой, что актуализирует дальнейшее изучение этого направления. Открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии. Особый интерес представляет собой поиск возможных маркеров патогенеза, имеющих диагностическое и терапевтическое значение, поскольку это имеет непосредственную ценность для клинической практики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фиброз миокарда, биомаркеры, генетическое регулирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 18-415-420004 “Молекулярно-генетические маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда”.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Печерина Т. Б.* — к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Кутихин А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tb.pechorina@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

Рукопись получена 28.05.2020
Рецензия получена 29.06.2020
Принята к публикации 14.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Печерина Т. Б., Кутихин А. Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933

Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure

Pecherina T. B., Kutikhin A. G.

Currently, the development of chronic heart failure (CHF) is considered from the perspective of pathological structural remodeling of myocardium and fibrosis. Despite the widespread use of molecular genetic markers in clinical practice, only a small number of them are used to evaluate remodeling processes, as well as to predict potential complications associated with heart failure (HF). In addition, the relationship between many biomarkers with instrumental and histological confirmation of myocardial fibrosis has not yet been determined. Myocardial fibrosis remains quite debatable and controversial subject, which actualizes the further study of this direction. The discovery of pathogenetic and diagnostic markers of myocardial fibrosis could contribute to the development of targeted therapy. Of particular interest is the search for possible pathogenetic markers, since this is relevant for clinical practice.

Key words: heart failure, myocardial fibrosis, biomarkers, genetic regulation.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region within the project № 18-415-420004 “Molecular genetic markers of fibrosis in postinfarct myocardial remodeling”.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Pecherina T. B.* ORCID: 0000-0002-4771-484X, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

*Corresponding author:
tb.pechorina@gmail.com

Received: 28.05.2020 **Revision Received:** 29.06.2020 **Accepted:** 14.07.2020

For citation: Pecherina T. B., Kutikhin A. G. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3933

Эпидемиология и этиология фиброза миокарда

В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], вместе с тем распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ассоциированных с ней осложнений лишь повышается [2, 3]. В настоящее время ~26 млн человек во всем мире страдают от ХСН [4]. По другим, более

пессимистичным оценкам, от ХСН в той или иной форме страдают ~2% населения земного шара (порядка 150 млн человек), при этом у лиц старше 75 лет распространенность ХСН превышает 10% [5]. Помимо кардиомиоцит-ориентированного представления о сердечной недостаточности (СН), в настоящее время принято считать, что изменения в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) и коронарной микроциркуляции также играют важную роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза, которое патофизиологически определяет механизм развития ХСН. Фибротическое ремоделирование миокарда, которое характеризуется избыточным отложением белков ЭЦМ сердечными фибробластам, является основополагающим в развитии ХСН [6-9]. Повышение плотности и, соответственно, ригидности ЭЦМ снижает сократительную способность миокарда и, таким образом, ускоряет прогрессирование СН [10]. Наряду со снижением сократимости, фиброз миокарда также может нарушать электрическое сцепление кардиомиоцитов путем их разделения избыточными белками ЭЦМ. Кроме того, фиброз миокарда приводит к снижению плотности капилляров и недостаточности диффундирующего кислорода для покрытия метаболических нужд кардиомиоцитов, что может привести к их гипоксии и гибели. Важно отметить, что фиброз миокарда коррелирует не только с тяжестью ХСН, но и с риском развития нарушений ритма и проводимости, а также повышает вероятность внезапной сердечной смерти [11]. Помимо ишемической болезни сердца к фибротическому ремоделированию миокарда могут приводить также артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, врожденные и приобретённые пороки сердца и другие сопутствующие патологии [7, 12, 13]. Метаанализ 1605 клинических исследований (Clinicaltrials.gov), посвященных поиску маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением ишемической болезни сердца, продемонстрировал, что только лишь 12,5% из них посвящены изучению маркеров с позиции патологического ремоделирования и фиброза миокарда [7, 12, 13]. Стоит отметить, что, несмотря на широкое использование в клинической практике молекулярно-генетических маркеров, лишь небольшое число из них используются для оценки процессов ремоделирования, а также для прогнозирования потенциальных осложнений, ассоциированных с СН [11]. Кроме того, до сих пор не определена связь между многими биомаркерами с инструментальным и гистологическим подтверждением фиброза миокарда [11].

Патологическая анатомия и физиология фиброза миокарда

Кардиомиоциты, фибробласты и сосудистые клетки в миокарде связаны сложной матрицей, в основном состоящей из фибриллярного коллагена, который способствует сохранению структурной целостности и пластичности миокарда. В поврежденном миокарде матрикс претерпевает структурные и субклеточные изменения, которые прогрессивно влияют на его сократительную способность. По сравнению с другими органами, сердце имеет ограниченную регенеративную способность после его повреждения. Процессы репарации миокарда при его ишемии включают в себя апоптоз поврежденных кардиомиоцитов с последующей заменой фиброзной рубцовой тканью, которая способствует сохранению функциональной целостности миокарда [6, 9].

Сердечные фибробласты, преимущественно эмбрионального эпикардиального и эндотелиального происхождения, являются основным типом клеток в миокарде, который отвечает за гомеостаз ЭЦМ [10, 11]. При повреждении эти клетки трансформируются в фенотип миофибробластов и способствуют развитию фиброза миокарда и как следствие расширению камер сердца, гипертрофии кардиомиоцитов и апоптозу, что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию СН [10, 11]. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механическую нагрузку по миокарду и проводит электрический потенциал [11, 12]. При активации фибробластов биохимическими агентами разрушенных кардиомиоцитов и дефицитом кислорода происходит повышение экспрессии различных провоспалительных цитокинов и профибротических факторов. Активация сердечных фибробластов сопровождается приобретением ими экспрессии α-гладкомышечного актина и других контрактильных маркеров для частичного замещения сократительной функции кардиомиоцитов, а также повышением количества синтезируемых и выделяемых ими структурных (коллагены I, III и V типа, фибронектин, ламинины) и ремоделирующих белков ЭЦМ (матриксные металлопротеиназы (ММП) и дезинтегрины-металлопротеиназы с тромбоспондиновыми участками (ADAMTS)) [6-9, 14, 15]. Активно идущий протеолиз структурных белков ЭЦМ постепенно приводит к формированию дезорганизованного ЭЦМ, постоянно подвергающегося хаотичному фибротическому ремоделированию [8, 9, 16]. Несмотря на то, что в дебюте развития ХСН эти процессы несут адаптивный характер, способствуя замещению сократительной способности и репарации структурной целостности сердца, в конечном итоге они приводят к развитию патологического ремоделирования и прогрессированию ХСН.

Фиброз миокарда можно разделить на две формы, а именно реактивный (интерстициальный) фиброз и замещающий фиброз, каждый из которых можно представить несколькими моделями развития СН [8]. Поперечное сужение аорты (в эксперименте на животных аналогично стенозу аорты) — это модель перегрузки давлением левого желудочка (ЛЖ). Дан-

ная модель первоначально характеризуется реактивным интерстициальным фиброзом — адаптивным ответом для сохранения структуры и функции сердца, а затем замещающим фиброзом в зонах некроза кардиомиоцитов [8]. На животных моделях острого ишемического повреждения, такого как инфаркт миокарда (ИМ), ишемия или реперфузионное повреждение, начальное повреждение характеризуется немедленным сильным воспалительным ответом и обширной гибелью кардиомиоцитов — замещающий фиброз восстанавливает эту область, лишенную жизнеспособных кардиомиоцитов, для предотвращения разрыва миокарда [8]. Фиброз миокарда также возникает в контексте перегрузки объема правого желудочка, которая может быть результатом развития хронического легочного сердца (на фоне хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы или тромбоэмболии легочной артерии), а также врожденных пороков сердечно-легочной системы, таких как тетрада Фалло или первичная легочная гипертензия. Механизмы развития фиброза при данных патологических состояниях различаются, что отражает различные варианты ответа фибробластов на повреждение [11]. Таким образом, в зависимости от фенотипа развития СН происходят также качественные изменения в составе коллагена. При СН обусловленной гипертонической болезнью или аортальным стенозом происходит аномальное увеличение волокон коллагена I типа, в то время как при ишемическом генезе СН наблюдается избыток коллагена III типа. Данный факт позволяет предположить, что нарушение регуляции коллагена также зависит от основного клинического фенотипа СН [14, 15].

Клеточная биология фиброза миокарда

Фибробласты реагируют на цитокины и нейрогормональные факторы, дифференцируясь в активированные фибробласты и миофибробласты, подобные гладкомышечным клеткам, которые имеют решающее значение в репарации поврежденного миокарда. Первичная реакция на повреждение миокарда (репаративное образование рубцов и ремоделирование) важна для ограничения зоны повреждения [8-11]. Однако эти процессы становятся неадаптивными при увеличении зоны ремоделировнаия и фиброза, в конечном итоге приводя к прогрессированию ХСН. Предполагается, что за развитие фиброза миокарда может быть в значительной степени ответственен сигнальный путь трансформирующего фактора роста-β (transforming growth factor-β, TGF-β), который включает в себя соответствующие рецепторы (TGFBR1, TGFBR2 и TGFBR3), адаптерные белки (TGF-β-активируемую киназу-1 и митоген-активируемые протеинкиназы) и транскрипционные факторы семейства SMAD (SMAD2, SMAD3 и SMAD4), способствующие повышению экспрессии генов *COL1A1 и COL3A1* [17, 18] и, таким образом, усиливающие синтетическую активность фибробластов [19]. Синтетический профиль активированных фибробластов также включает в себя фактор роста соединительной ткани (ген *CTGF*) [20, 21], семейство факторов роста тромбоцитов (гены *PDGFA*, *PDGFB*, *PDGFC*, *PDGFD*) [22, 23] и фибронектин (ген *FN1*) [22, 23]. Помимо TGF-β, синтетическая активность активированных сердечных фибробластов регулируется вазоконстрикторами: адреналином, ангиотензином II и эндотелином через соответствующие рецепторы (β_2-адренорецепторы (ген *ADRB*), рецепторы к ангиотензину II 1 типа (ген *AGTR1*) и рецепторы к эндотелину-1 A и B (гены *EDNRA* и *EDNRB*)) [24], которые структурно относятся к G-белок-связанным рецепторам [25] и посредством адаптерных белков активируют транскрипционные факторы миокардин-связанный транскрипционный фактор A (ген *MRTFA*) и фактор сывороточного ответа (ген *SRF*) [26]. Регуляция фибротической активности активированных фибробластов также осуществляется через ионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (ген *TRPC*) путем транспорта внутрь данных клеток ионов кальция [26]. Секретируемые активированными фибробластами медиаторы воспаления — такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (ген *CCL2*), фактор некроза опухоли-α (ген *TNF*), интерлейкин-1β (ген *IL1B*) и интерлейкин-6 (ген *IL6*), также ауто- и паракринно стимулируют их пролиферацию и синтез белков ЭЦМ [27-29].

Ремоделирование депонируемого активированными фибробластами ЭЦМ осуществляется различными классами белков-регуляторов, включая лизилоксидазы, трансглутаминазы, гепараназу, катепсины, цистатины, серпины, ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [30, 31]. Особый интерес представляют ММП и ТИМП, анализ экспрессии и роль которых в ремоделировании ЭЦМ достаточно активно изучается в последние два десятилетия [32, 33]. Согласно современным представлениям, ММП классифицируются на коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), мембранные (ММП-14, -15, -16, -17, -24 и -25) и прочие (ММП-7 и ММП-12) [32, 33]. При этом наиболее изученными в отношении ремоделирования ЭЦМ в контексте патогенеза атеросклероза являются коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), металлоэластаза (ММП-12) и их тканевые ингибиторы ТИМП-1 и ТИМП-2, в то время как ММП остальных классов либо связаны с мембранами и не секретируются в ЭЦМ напрямую, либо не имеют существенной связи с фиброзом миокарда [32, 33].

Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование

Одной из основных областей исследования является попытка количественной оценки относительного вклада различных биологических маркеров

и линий миокардиальных клеток в популяцию миофибробластов. Такие исследования основаны на поиске молекулярных биомаркеров участвующих в разных звеньях фиброгенеза, которые могут быть использованы в качестве инструментов для диагностики прогрессирования заболевания, а также в качестве новых терапевтических мишеней [6, 7]. Однако их экспериментальная интерпретация трудна, потому как их активность может быть ассоциирована с популяцией разных клеток: фибробластов, активированных сердечных миофибробластов, эндотелиальных клеток, перицитов и иммунных клеток — что еще более усложняет задачу поиска оптимальных маркеров для диагностики и оценки тяжести фиброза миокарда [8-11].

Генетическая основа формирования ХСН хорошо известна для многих семейных кардиомиопатий, наследование которых соответствует менделевскому. В то же время отсутствие ярко выраженной наследственной составляющей существенно усложняет идентификацию генов, ассоциированных с приобретенной ХСН. Коллаген I типа, основной компонент ЭЦМ, образует характерную структуру тройной спирали, состоящую из трех цепей, которые кодируются генами *COL1A1* и *COL1A2*. Экспрессия гена *COL1A1* положительно регулируется через сигнальный путь TGF-β как посредством активации транскрипционных факторов семейства SMAD, так и путем подавления экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT1* и *DNMT3A*, что как следствие приводит к деметилированию промотора гена *COL1A1* [34, 35]. В частности, через 7 дней после индуцированного ИМ у мышей значительно увеличивалась экспрессия гена *COL1A1* и коллагена I типа в пограничной зоне инфаркта в сравнении со здоровым миокардом группы контроля; аналогично в зоне повышенной экспрессии коллагенов была определена большая площадь рубцовой ткани [34, 35]. Через 11 дней после ИМ мыши с большей экспрессией гена *COL1A1* имели более низкое среднее артериальное давление и пиковое систолическое давление в ЛЖ; снижение систолической и диастолической функции желудочков. Кроме того, в этой же экспериментальной группе наблюдались более высокая 30-дневная смертность, больший объем ЛЖ и более тонкие стенки миокарда в зоне инфаркта [34].

Процесс фиброзирования представляет собой хроническое нарушение баланса между депонированием и деградацией ЭЦМ, главным образом осуществляемой ММП и в значительной степени контролируемой ТИМП [8, 9, 16]. На поздних стадиях образования фиброзного рубца прочность коллагена увеличивается в месте большей гемодинамической нагрузки и возможного повреждения. В этом случае подгруппа активированных миофибробластов приобретает новые фенотипические характеристики, включая экспрессию сократительного белка α-актина гладких мышц (αSMA), и способствуют патологическому ремоделированию миокарда. Таким образом, в дебюте развития СН эти процессы несут адаптивный характер, однако в конечном итоге приводят к развитию патологического ремоделирования и прогрессированию СН. Важно, что после острого повреждения, такого как ИМ, активированные фибробласты не только увеличивают синтез белков ЭЦМ в месте повреждения, но также и в здоровой ткани, удаленной от непосредственной зоны инфаркта, что приводит к развитию так называемого реактивного фиброза [8, 9].

Транскрипция ММП в миокарде регулируется провоспалительными цитокинами TNF-α и IL-1β, ингибитором пролиферации TGF-β, вазоконстрикторами ангиотензином II и эндотелином, а также активными формами кислорода. Эти разнообразные стимулы могут активировать различные сигнальные пути (TGF-βR-путь, IL-1R-путь, JAK/STAT, RAS/RAF/MEK/ERK), которые действуют через специфические транскрипционные факторы (Smad, NF-κB, C/EBP, ETS, FOS, JUN), в зависимости от присоединения других коактиваторов или корепрессоров регулирующие или подавляющие экспрессию генов ММП [35]. Большинство ММП секретируются из клеток в качестве неактивных зимогенов и требуют последующего протеолитического расщепления (иногда другими ММП) для активации.

Коллагены I и III типа, составляющие 90% массы ЭЦМ миокарда, из всех ММП наиболее активно расщепляются ММП-1, что обусловливает интерес к данной молекуле в контексте фибротического ремоделирования [36, 37]. Основными источниками ММП-1 являются лейкоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки [38, 39]. В сыворотке крови пациентов, перенесших ИМ и подвергшихся реперфузионной терапии, ММП-1 увеличивается через 5 дней, достигая максимальной концентрации к 14 дню и снижаясь до нормы к 28 дню после ИМ [38, 39].

Расщепленные ММП-1 коллагеновые волокна в ЛЖ далее расщепляются ММП-2, -3 и -9. ММП-3 секретируется фибробластами и макрофагами миокарда. Помимо коллагена, ММП-3 расщепляет множество компонентов ЭЦМ, включая фибронектин, ламинины, протеогликаны и витронектин. ММП-3 также опосредованно активирует ММП-1, -7 и -9, при этом протеолитическое действие ММП-3 на неактивную проММП-1 является ключевым для генерации активного ММП-1 [36]. У пациентов после ИМ уровень ММП-3 в сыворотке крови неуклонно возрастает уже с первых дней, достигая своего максимума к 3-му месяцу от ИМ [35-37]. Как правило, повышенная сывороточная концентрация ММП-3 ассоциирована с тяжестью дисфункции ЛЖ и неблагоприятным отдаленным прогнозом у пациентов с ХСН [35-37].

Еще одной важной расщепляющей коллаген ММП является ММП-9. ММП-9 секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и нейтрофилы и коррелирует с концентрациями ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена. В сыворотке крови ММП-9 увеличивается уже на первые сутки после ИМ и остается повышенным до 7 сут., при этом высокий уровень ММП-9 является предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода независимо от уровня других маркеров воспаления [36]. Также было продемонстрировано, что увеличение ММП-9 коррелирует с увеличением объема ЛЖ и более выраженной его дисфункцией после ИМ [35-39]. ММП-9-опосредованная деградация скевенджер-рецептора CD36 приводит к снижению эффективности фагоцитоза, увеличению продолжительности воспаления и как следствие к увеличению ЛЖ после ИМ [35-39].

Также одним из ведущих компонентов патогенеза СН является TGF-β. TGF-β представляет собой многофункциональный цитокин, который может экспрессироваться многими типами клеток [19-21]. TGF-β участвует в патогенезе различных ССЗ, включая ремоделирование, и в процессах фиброзирования миокарда. Среди различных растворимых молекул, которые вызывают экспрессию коллагена I типа — TGF-β является одной из наиболее изученных. TGF-β и его передача сигналов Smad выполняют важную функцию при фиброзе любых органов и тканей. Кроме того, показано, что TGF-β является ключевым медиатором активации фибробластов и оказывает значительное влияние на продукцию ЭЦМ [19-21]. Доказано, что TGF-β отведена центральная роль в стимуляции фибробластов, их дифференцировке в миофибробласты, а также в стимуляции апоптоза кардиомиоцитов и гипертрофии миокарда [19-21]. Передача сигналов TGF-β начинается при связывании TGF-β с рецептором TGF-β типа II (TGFβRII). TGFβRII связывает рецептор TGF-β типа I (TGFβRI), который активирует Smads. TGF-β1 является наиболее важным изотипом TGF-β в миокарде, который может стимулировать развитие фиброза миокарда путем фосфорилирования его нижестоящего медиатора Smad3. Повышенные уровни TGF-β были обнаружены при различных видах заболеваний, ассоциированных с фиброзом миокарда, и рассматриваются в качестве маркера его диагностики. Поскольку TGF-β играет такую критическую роль в развитии и прогрессировании фиброза миокарда, а также его ремоделировании, генетическое регулирование его экспрессии получает повышенное внимание в последние годы [22].

В целом можно предположить, что открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии [40, 41]. Особый интерес представляет собой поиск возможных маркеров патогенеза, имеющих диагностическое и терапевтическое значение, поскольку это имеет непосредственную ценность для клинической практики [42, 43]. В перспективе это может способствовать разработке антифибротических препаратов [40, 41]. К сожалению, несмотря на первоначальные ожидания [44], инструментальные маркеры не показали однозначной эффективности в диагностике фиброза миокарда в сравнении с молекулярными и генетическими [45, 46]. Результаты ранее проведенных в нашем институте клинических исследований также подтверждают этот тезис [47, 48].

Заключение

Ремоделирование и фиброз являются необходимыми процессами восстановления миокарда в ответ на его повреждение — эти процессы часто имеют диффузный характер, что приводит к нарушению систолической функции ЛЖ и развитию ХСН. Фиброз миокарда управляем и обратим, но только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими. Несмотря на критическую важность изучения фиброза при ССЗ, ограниченное понимание данного процесса препятствует разработке потенциальных методов лечения, которые могут быть эффективно нацелены на патогенетические звенья фиброгенеза.

Современные биомаркеры и диагностическая визуализация улучшили наше понимание фиброза миокарда и его прогностическое значения после ИМ в отдаленном периоде наблюдения. Усовершенствованные методы диагностики, более глубокое понимание путей передачи молекулярных сигналов и потенциальные антифибротические методы лечения являются ключевыми областями исследований в данном направлении. Тем не менее лабораторная оценка фиброза миокарда требует большего изучения, а также сопоставления полученных данных с инструментальными методами исследования процесса фиброзирования. В настоящий момент в современных руководствах по ведению пациентов с СН нет конкретных диагностических и терапевтических стратегий по ведению пациентов с фиброзом.

Изучение биомаркеров фиброза и их генетического регулирования позволит разработать подходы к антифибротической терапии, которая в настоящей момент сопряжена с отсутствием органоспецифичности, и, следовательно, малоэффективна. Для достижения значительных диагностических и терапевтических успехов, направленных на управление фиброзом миокарда, необходим поиск новых профибротических механизмов, а также преобразование этих механизмов в индивидуализированные диагностические инструменты и конкретные терапевтические мишени на основе коллаборации биомедицинских, фундаментальных и клинических исследований.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 18-415-420004 “Молекулярно-генетические маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда”.

Литература/References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Ferreira JP, Krausy S, Mitchellz S, et al. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. GLOBAL HEART. 2019;14(3):197-214. doi:10.1016/j.gheart.2019.07.004.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
4. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma TJ, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17058. doi:10.1038/nrdp.2017.58.
5. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. Lancet. 2017;390(10106):1981-95. doi:10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
6. Bing R, Dwec MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. Heart 2019;105:1832-40. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.
7. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. Circ Res. 2015;116(7):1269-76. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
8. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. Circ Res. 2016;118(6):1021-40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
9. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. Cell Tissue Res. 2016;365(3):563-81. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
10. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. Annu Rev Physiol. 2020;82:63-78.doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034527.
11. Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. Exp Ther Med. 2017;13(5):1660-4. doi:10.3892/etm.2017.4224.
12. Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2. Jin et al. Stem Cell Research & Therapy. 2020;11:122. doi:10.1186/s13287-020-01633-7.
13. Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart. JACC: Basic to Translational Science. 2019;4(3). doi:10.1016/j.jacbts.2019.02.006.
14. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, et al. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. Cells 2019;8(10):1128. doi:10.3390/cells8101128.
15. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. Matrix Biol. 2018;68-69:490-506. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.013.
16. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. Mol Aspects Med. 2018. pii:S0098-2997(18)30067-0. doi:10.1016/j.mam.2018.07.001.
17. Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J, et al. Collagen accumulation after myocardial infarction: effects of ETA receptor blockade and implications for early remodeling. Cardiovasc Res. 2002;54(3):559-67. doi:10.1016/S0008-6363(02)00256-0.
18. Pan X, Chen Z, Huang R, et al. Transforming growth factor β1 induces the expression of collagen type I by DNA methylation in cardiac fibroblasts. PLoS One. 2013;8(4):e60335. doi:10.1371/journal.pone.0060335.
19. Dobaczewski M, Bujak M, Li N, et al. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. Circ Res. 2010;107(3):418-28. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.216101.
20. Koshman YE, Patel N, Chu MS, et al. Regulation of connective tissue growth factor gene expression and fibrosis in human heart failure. J Card Fail. 2013;19(4):283-94. doi:10.1016/j.cardfail.2013.01.013.
21. Chi H, Feng H, Shang X. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure. Cardiology 2019;143:77-84. doi:10.1159/000499179.
22. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, et al. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. JACC Basic Transl Sci. 2019;4(1):83-94. doi:10.1016/j.jacbts.2018.10.007.
23. Zhang N, Wei W-Y, Li L-L, et al. The rapeutic Potential of Polyphenols in Cardiac Fibrosis. Front. Pharmacol. 2018;9(122):1-15. doi:10.3389/fphar.2018.00122.
24. Chen XQ, Liu X, Wang QX, et al. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF-kB/TGF-β1/TRIF/TRAF6 pathway. Exp Cell Res. 2015;330(1):43-55. doi:10.1016/j.yexcr.2014.08.021.
25. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. Int J Biol Sci. 2018;14(12):1645-57. doi:10.7150/ijbs.28103.
26. Weng X, Yu L, Liang P, et al. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2015;80:23-3. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.11.009.
27. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2020.75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
28. Steen EH, Wang X, Balaji S, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. Adv Wound Care (New Rochelle). 2020;9(4):184-98. doi:10.1089/wound.2019.1032.
29. Yue Y, Huang S, Wang L, et al. M2b Macrophages Regulate Cardiac Fibroblast Activation and Alleviate Cardiac Fibrosis After Reperfusion Injury. Circ J. 2020;84(4):626-35. doi:10.1253/circj.CJ-19-0959.
30. Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive Fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):45-53. doi:10.1172/JCI93557.
31. Taha IN, Naba AA. Exploring the extracellular matrix in health and disease using proteomics. Essays Biochem. 2019;63(3):417-32. doi:10.1042/EBC20190001.
32. Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. J Vasc Res. 2016;53(1-2):1-16. doi:10.1159/000446703.
33. Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. Eur J Pharmacol. 2017;816:93-106. doi:10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
34. Nong Z, O'Neil C, Lei M, et al. Type I collagen cleavage is essential for effective fibrotic repair after myocardial infarction. Am J Pathol. 2011;179(5):2189-98. doi:10.1016/j.ajpath.2011.07.017.
35. Nagalingama RS, Safib HA, Al-Hattaba DS, et al. Regulation of cardiac fibroblast MMP2 gene expression by scleraxis. 2018;120:64-73. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.05.004.
36. DeLeon-Pennell KY, Tian Y, Zhang B, et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate That Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal During Cardiac Remodeling. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(1):14-25. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.00124.
37. Münch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Card Fail. 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
38. Takawale A, Zhang P, Patel VB, et al. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Promotes Myocardial Fibrosis by Mediating CD63-Integrin β1 Interaction. Hypertension. 2017;69(6):1092-103. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09045.
39. Liu Y, Xiao Y, Liu J, et al. Copper-induced reduction in myocardial fibrosis is associated with increased matrix metalloproteins in a rat model of cardiac hypertrophy. Metallomics. 2018;10(1):201-8. doi:10.1039/c7mt00165g.
40. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. Transl Res. 2019;209:121-37. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.
41. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. Biomater Res. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
42. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. J Am Coll Cardiol. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.026.
43. Schimmel K, Jung M, Foinquinos A, et al. Natural Compound Library Screening Identifies New Molecules for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. Circulation. 2020;141:751-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042559.
44. Kockova R, Kacer P, Pirk J, et al. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease — Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. Circ J. 2016;80(5):1202-9. doi:10.1253/circj.CJ-15-1309.
45. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Coll Cardiol. 2017;70(25):3102-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.044
46. Lurz JA, Luecke C, Lang D, et al. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(1):38-45. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.025.
47. Inozemtseva AA, Kashtalap VV, Gordeeva LA, et al. Association gene APOE with clinical and anamnestic characteristics of severity ST-segment elevation myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016;(4):59-65. (In Russ.) Иноземцева А. А., Кашталап В. В., Гордеева Л. А. и др. Ассоциации некоторых вариабельных сайтов гена АпоЕ с клинико-анамнестическими характеристиками тяжелого течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(4):59-65. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-59-65.
48. Barbarash OL, Gruzdeva OV, Pecherina TB, et al. Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3474. (In Russ.) Барбараш О. Л., Груздева О. В., Печерина Т. Б. и др. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3474. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3929

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Смысл расчетных показателей, основанных на соотношениях, в кардиологии

Конради А. О.[1], Маслянский А. Л.[1], Колесова Е. П.[1], Шляхто Е. В.[1], Peter L. M. Kerkhof[2]

В исследованиях сердечно-сосудистой системы зачастую проводится регистрация двух связанных параметров, определяющих одну физическую переменную. Интерпретация расчетных показателей в виде соотношений и разницы является сложной задачей в связи с тем, что они могут быть связаны с несколькими комбинациям первичных данных, дающих одно и то же значение.

Цель. Поиск метода преодоления этого ограничения и применения более комплексного подхода.

Материал и методы. Мы проанализировали показатели измерений объема левого желудочка и артериального давления (АД) у 275 пациентов (из них 207 женщин), полученных с помощью эхокардиографии и манжетного тонометра. Для вычисления вспомогательного значения (компаньона, с), основанного на разнице или безразмерном соотношении, мы применили теорему Пифагора. Недостающий компаньон определяется как гипотенуза в каждой исследуемой области. Так, для расчета компаньона пульсового давления (ПД) была использована формула: $ПД(с)=\sqrt{(САД^2+САД^2)}$. Аналогичные методы применялись к фракции выброса (ФВ), давлению аугментации (ДА) и отношению ДА/ПД, таким образом, получив индекс аугментации (ИА).

Результаты. 1) Среднее АД (срАД) выступает в качестве "суррогата" для компаньона значения пульсового давления (ПДс), (R=0,970, N=257). 2) Нами были выявлены корреляции ПДс со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) (R=0,397, N=193), и ДАс с ИАх75с (R=0,662, N=198). 3) ФВ имеет обратную связь с конечным диастолическим объемом (КДО) (R=-0,559, N=187), а вентрикуло-артериальное сопряжение (ВАС) коррелирует с конечным систолическим объемом (r=-0,627, N=180). 4) При сравнении значений КДО и ВАСс, был получен R=0,949.

Заключение. Рассчитанные на основе имеющихся данных компаньоны могут иметь существенное дополнительное диагностическое значение без необходимости производить дополнительные измерения. Важно отметить, что сочетание традиционных, основанных на соотношении (ratio-based), и предложенных компаньонов позволяет получить более точную характеристику отдельных пациентов.

Ключевые слова: фракция выброса, среднее артериальное давление, пульсовое давление, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны, статистика.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-30052).

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [2]Медицинский центр Амстердамского университета, VUmc, Dept. Радиология и Ядерная Медицина, Амстердам, Нидерланды.

Конради А. О.* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Маслянский А. Л. — д.м.н, зав. научно-исследовательской лабораторией ревматологии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Колесова Е. П. — к.м.н., врач-кардиолог, н.с. НИЛ Эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-1073-3844, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Peter L. M. Kerkhof — BM, PhD, VUmc, Dept. Radiology & Nuclear Medicine, ORCID: 0000-0001-9488-633X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
konradi@almazovcentre.ru

ИАс — индекс аугментации (компаньон), ДАс — давление аугментации (компаньон), АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ФВс — фракция выброса (компаньон), КДОi — конечный диастолический объем (индекс), КСОi — конечный систолический объем (индекс), ЛЖ — левый желудочек, срАД — среднее артериальное давление, ТП — точка перегиба, ПДс — пульсовое давление (компаньон), СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, УОi — ударный объем (компаньон), ВАСс — вентрикуло-артериальное сопряжение (компаньон).

Рукопись получена 25.05.2020
Рецензия получена 06.06.2020
Принята к публикации 01.07.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Конради А. О., Маслянский А. Л., Колесова Е. П., Шляхто Е. В., Peter L. M. Kerkhof. Смысл расчетных показателей, основанных на соотношениях, в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3929. doi:10.15829/1560-4071-2020-3929

Role of ratio-based metrics in cardiology

Konradi A. O.[1], Maslyansky A. L.[1], Kolesova E. P.[1], Shlyakhto E. V.[1], Peter L. M. Kerkhof[2]

In cardiovascular studies, two related parameters that determine the same physical variable are often recorded. Interpretation of the calculated indicators presented in the form of ratios and differences is difficult, since they can be associated with several combinations of primary data giving the same value.

Aim. To find a way to overcome this limitation and take a more comprehensive approach.

Material and methods. We analyzed the data on left ventricular volume and blood pressure (BP) in 275 patients (women — 207), obtained using echocardiography and BP monitor. To calculate a lost companion (c) value based on a difference or dimensionless ratio, we applied the Pythagorean theorem. The lost companion is defined as the hypotenuse in each study area. To calculate the pulse pressure companion (PP), the following formula was used: $PP(c)=\sqrt{(SBP^2+SBP^2)}$. Similar methods were applied to ejection fraction (EF), augmentation pressure (AG) and AG/PP ratio, resulting in the ratio called augmentation index (AIx).

Results. 1. Mean blood pressure (MBP) acts as a surrogate for the PP companion (PPc) values (R=0,970, N=257). 2. We have identified correlations between PPc and pulse wave velocity (R=0,397, N=193), and AGc with AIx (75) (R=0,662, N=198). 3. EF has an inverse relationship with the end diastolic volume (EDV) (R=-0,559, N=187), and the ventricular-arterial coupling (VAC) correlates with ESV (r=-0,627, N=180). 4. Comparison of EDV and VACc revealed R of 0,949.

Conclusion. Companions calculated from the available data can have significant additional diagnostic value without the need for additional measurements. It is important to note that the combination of traditional ratio-based and suggested companions allows for more accurate data on individual patients.

Key words: ejection fraction, mean blood pressure, pulse pressure, augmentation index, pulse wave velocity, statistics.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation (project № 17-75-30052).

[1]Almazov National Medical Research, St. Petersburg, Russia; [2]Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam University Medical Centers, VUmc, Amsterdam, The Netherlands.

Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Peter L. M. Kerkhof ORCID: 0000-0001-9488-633X.

*Corresponding author:
konradi@almazovcentre.ru

Received: 25.05.2020 **Revision Received:** 06.06.2020 **Accepted:** 01.07.2020

For citation: Konradi A. O., Maslyansky A. L., Kolesova E. P., Shlyakhto E. V., Peter L. M. Kerkhof. Role of ratio-based metrics in cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3929. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3929

Измерение артериального давления (АД) и оценка размера левого желудочка (ЛЖ) являются стандартной процедурой обследования пациентов с подозрением на сердечно-сосудистую патологию, а также для оценки динамики данных показателей у пациентов с уже известным сердечно-сосудистым заболеванием. Стадийность оценки объема ЛЖ и измерения артериального давления (АД) привела к разработке усовершенствованных методов анализа, включая концепцию эластичности, меняющейся во времени [1].

Однако для повседневной практики были разработаны более простые способы. Так, значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были объединены для получения дополнительных показателей, таких как пульсовое давление (ПД), индекс аугментации (ИА) и среднее артериальное давление (срАД). Аналогично, конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ используются для определения значений ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Все чаще признается, что полученные показатели, основанные на разнице или безразмерном соотношении, на самом деле не являются новой характеристикой, а получены путем простых математических манипуляций с исходными данными. Однако это означает, что преобразованные данные в лучшем случае предоставляют ту же информацию, что и исходные, и могут даже вводить в заблуждение. Для того, чтобы прояснить этот момент, категорию показателей, основанных на соотношении, таких как ИА, вентрикуло-артериальное сопряжение (ВАС) и ФВ, лучше всего представить в виде полярных координат для давления [2], эластичности и объема, соответственно [3]. То же самое относится и к разностям, таким как ПД или УО. Знание основ трансформации не только помогает понять ограничения разностей и безразмерных соотношений, но также проясняет связь между различными показателями, которые обычно используются. В следующем разделе будут изложены свойства преобразования полярных координат, а также будут представлены иллюстрированные примеры, полученные из клинических исследований.

Материал и методы

Теоретическое обоснование. Чтобы понять, как две переменные могут описать две связанные стороны биологического процесса, можно использовать сопоставление компонентов в графическом представлении. Известным примером является петля давление-объем ЛЖ, где давление (как зависимая переменная) связано с объемом (причиной, вызывающей изменения давления). Отношение каждой пары координат на таком графике выражается в мм рт.ст./мл и относится к эластичности желудочка, зависящей от времени [4].

Особый тип отношения виден, когда переменные по двум осям имеют одинаковый физический размер (рис. 1), и тогда соотношение является безразмерным, что может повлиять на дальнейшие результаты [5]. Та же проблема появляется при рассмотрении разницы между двумя измерениями, например, УО (=КДО-КСО) или ПД (=САД-ДАД). Эти ситуации могут появляться при изучении традиционных величин, таких как ФВ и ИА, где простой подход кажется привлекательным, но не лишенным недостатков, что будет продемонстрировано ниже. Немаловажно, что разница также может иметь определенную размерность, например, объем для УО (мл), или давление (мм рт.ст.) для ПД.

При оценке ФВ [6] целесообразно определить относительный вклад каждого компонента в соотношение, как это было сделано для КСО и КДО (рис. 2). Часто соотношение в большей степени связано с одним из компонентов. Так, например, ФВ обратно (и нелинейно) связана с КСО [6], и не связана с КДО [4, 6].

В другом исследовании более детально была изучена связь между давлением, объемом и величиной потока, а также связанные с ними безразмерные соотношения [5].

Немаловажно, что при четком распределении любого набора точек {X, Y}, возможно определение связи между отношением и входящим в него компонентом (X или Y) (рис. 1) [5]. Например, ФВ определяется как (КДОi-КСОi)/КДОi, где i обозначается как поправка на площадь поверхности тела. Это выражение может быть выражено формулой: ФВ=(1-КСОi/КДОi)=(1-КСО/КДО), подразумевая, что наклон линии равен “1-ФВ”. Таким образом, все точки данных на красной линии со стрелкой (рис. 2) имеют одинаковое значение для ФВ (здесь 60%). Однако все они имеют разные комбинации {X, Y}, в соответствии со значениями УОi (см. коричневые и синие стрелки, желтые и синие треугольные области). (Цветное изо-

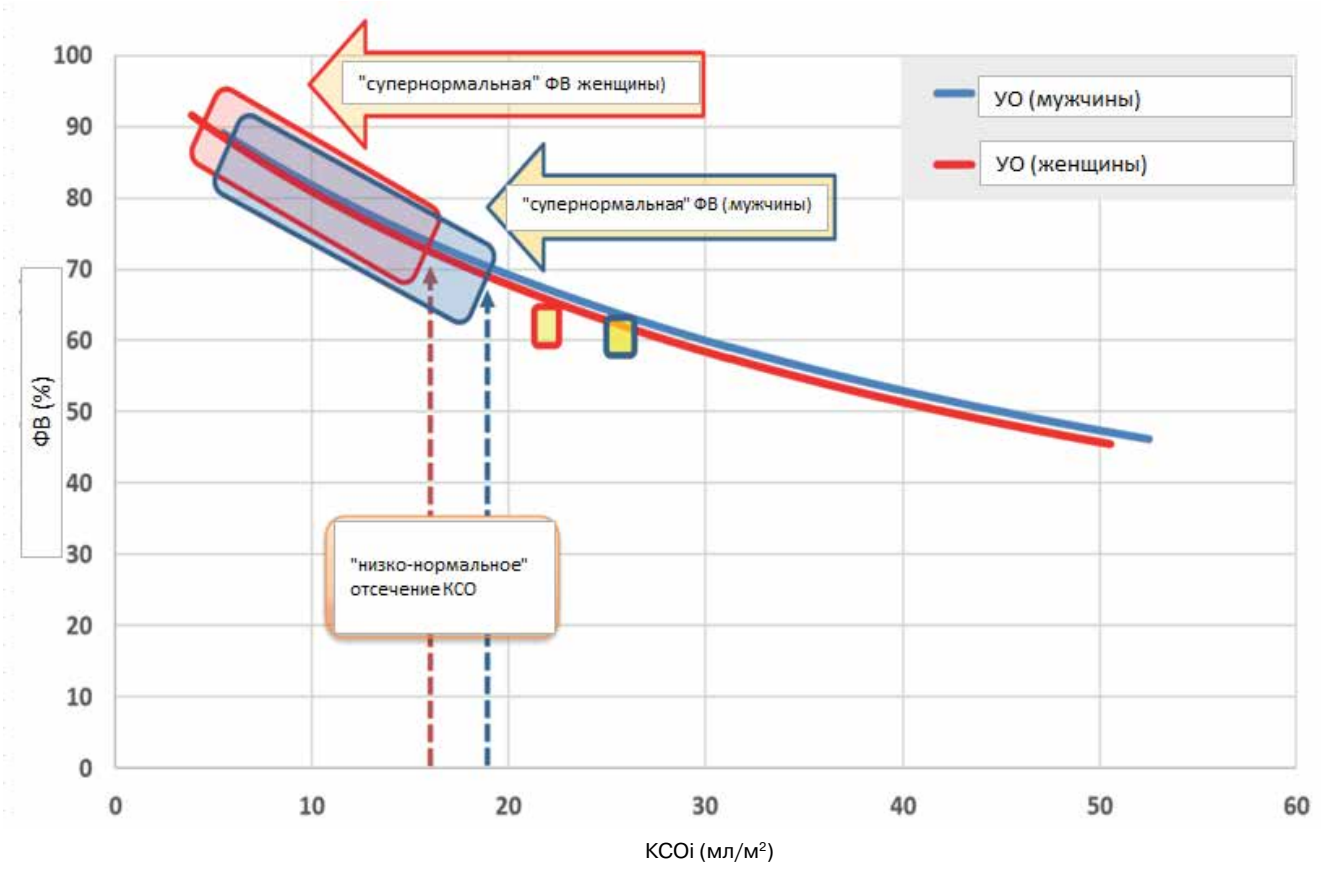


Рис. 1. Схематическая диаграмма, показывающая, как две переменные (обозначенные как X и Y) могут быть преобразованы так, чтобы получить соотношение или разницу. В зависимости от конкретного распределения X и Y, будут получены различные схемы отношения (Y/X); см. шесть теоретических моделей. Таким образом, интерпретация безразмерного соотношения может быть довольно сложной, если не усвоены базовые принципы.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса, КСО — конечно-систолический объём, КСОi — конечно-систолический объём (индекс).

бражение доступно в электронной версии журнала.) Важно отметить, что каждую точку на такой линии "iso-ФВ" можно различить, рассчитав расстояние от начала координат {0, 0} до конкретной точки {X, Y}. Длина этого отрезка прямой определяется как гипотенуза соответствующего треугольника и может быть вычислена с использованием теоремы Пифагора [2, 3, 5]. Значение компаньона ФВ (выраженное в мл) рассчитывается с использованием известной формулы на основе гипотенузы (С) [3]:

$ФВС=\sqrt{(КСО^2+КДО^2)}$.

Очевидно, что гипотенуза соответствует соотношению, в нашем случае это ФВ. Каждая пара данных (КДО, КСО), первоначально описанная в области объема (рис. 3), теперь определяется альтернативным способом, в котором используются полученные компоненты (ФВ и ФВс) (рис. 4). С технической точки зрения, комбинация соотношения и компаньона относится к представлению "полярной координаты" (включая направление и расстояние), которое эквивалентно традиционному декартовому формату с использованием (X, Y) [2].

Обратите внимание, что любые две переменные, очевидно, могут быть получены из двух других для каждого набора данных [5]. Интересно, что пациенты в определенной подгруппе могут иметь аналогичное значение ФВ, хотя три другие переменные (т.е. УО, КСО и КДО) различаются (рис. 2).

Подобный метод гипотенузы может применяться для вычисления пары для соотношения, например:

$ПДс=\sqrt{(ДАД^2+САД^2)}$.

В данном исследовании мы также будем определять дополнительные показатели, в т.ч. давление аугментации (ДА), точку перегиба (ТП), ИА и ВАС. Основное внимание будет уделено влиянию компаньонов и их связи с клиническими показателями, такими как срАД и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ).

ИА — это довольно сложный показатель, представляющий собой отношение двух разностей и выраженный в процентах: 100*(САД-ТП)/(САД-ДАД). Поскольку ИА, ФВ и ВАС не имеют единиц измерения, калибровка не обязательна [5]. Однако для расчета соответствующих компаньонов ИАс, ФВс и ВАСс требуются калиброванные величины.

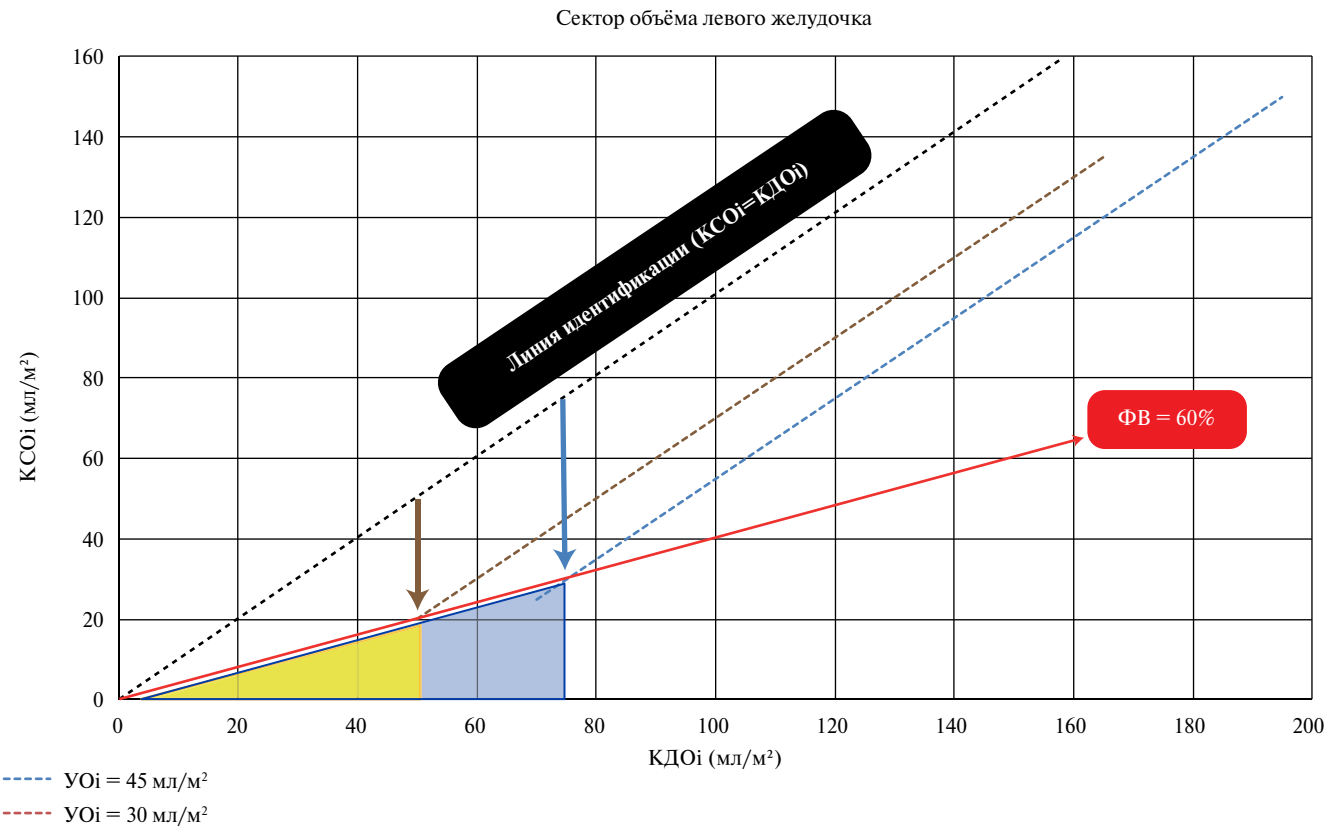


Рис. 2. Схематическая диаграмма, показывающая отношение индекса КСО (КСОi) к индексу КДО (КДОi). Пунктирная черная линия отображает точку, в которой значения абсцисс и ординат принимают равные значения, соответствующие изоволюмическому сокращению. Индекс УО (УОi) обозначен двумя стрелками, идущими вниз: коричневой (30 мл/м^2) и синей (45 мл/м^2), с соответствующими синей и желтой треугольными областями, необходимыми для применения теоремы Пифагора (см. текст). ФВ изображена в виде красной линии со стрелкой и соответствует постоянному значению в 60%.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объём, КДО — конечно-диастолический объём, УО — ударный объём, УОi — ударный объём (индекс), КСОi — конечно-систолический объём (индекс), КДОi — конечно-диастолический объём (индекс).

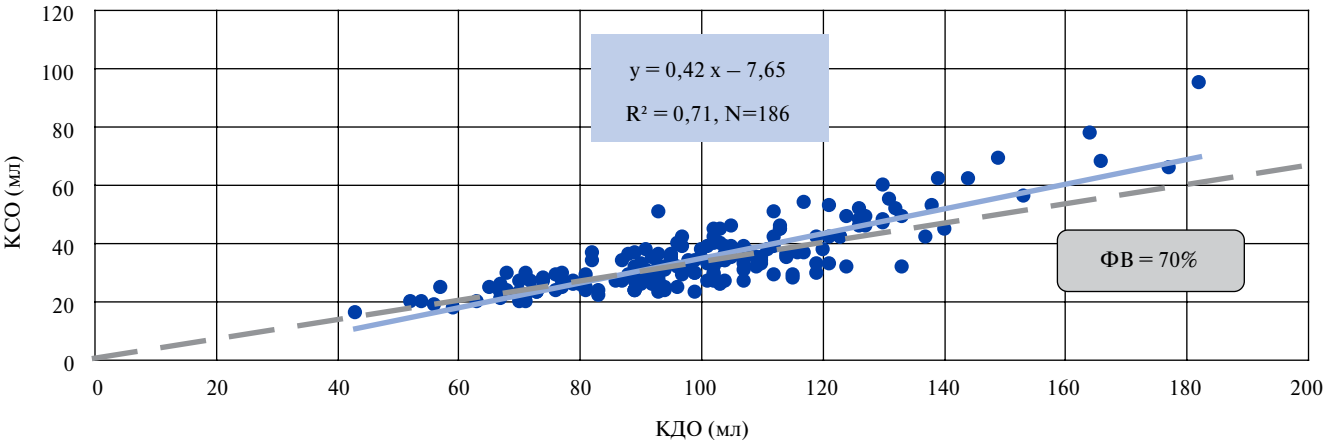


Рис. 3. График регулирования объема, показывающий КСО в зависимости от КДО. Пунктирная серая линия обозначает траекторию с постоянным значением 70% ФВ. Точки данных ниже этой линии имеют ФВ >70%. Обратите внимание, что синяя линия регрессии имеет точку пересечения по оси Y со значением -7,65 мл, что означает, что эта линия не пересекает начало системы координат.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объём, КДО — конечно-диастолический объём.

Материал. В исследование было включено 275 пациентов (207 женщин, возраст 18 до 80 лет), из них 126 пациентов с артериальной гипертензией. У всех пациентов были определены показатели АД и объема ЛЖ. АД измеряли в положении сидя на правой руке, трижды, после 5-минутного отдыха (автоматический тонометр OMRON M3 Expert, Япония) [7]. Определение срАД было выполнено на аппарате AC1200ST.

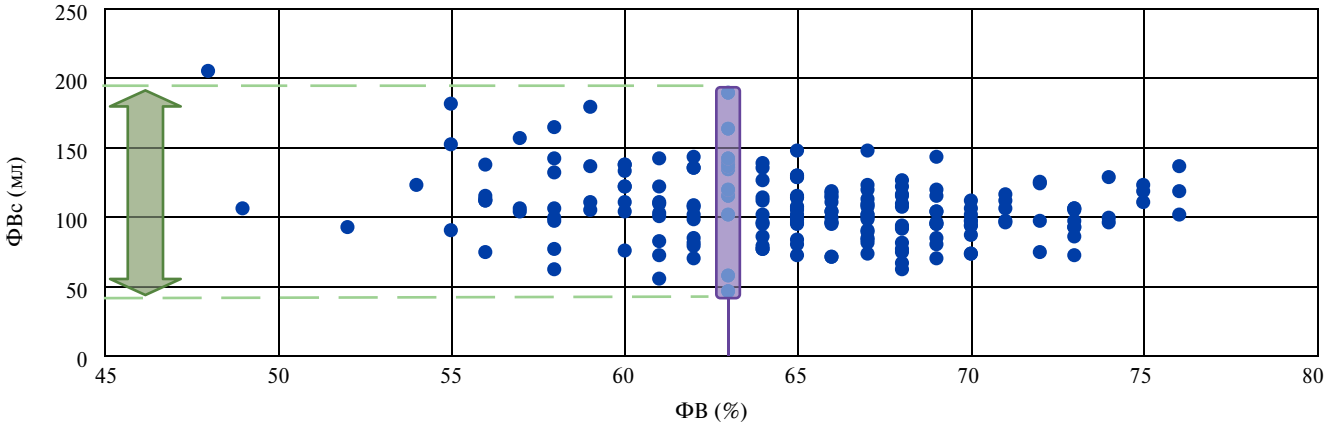


Рис. 4. Компонент (с) ФВ охватывает широкий диапазон для любого фиксированного значения ФВ, основываясь на данных, которые использовали для рисунка 3. В качестве примера продемонстрирована выделенная фиолетовым цветом область, которая относится к ФВ =63%. Эта цифра показывает, что ФВ не является единственной характеристикой систолической функции ЛЖ. Комплексный анализ требует учета как ФВ, так и ФВс, подобно двум декартовым координатам, изображенным на рисунке 3.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, ФВс — фракция выброса (компаньон).

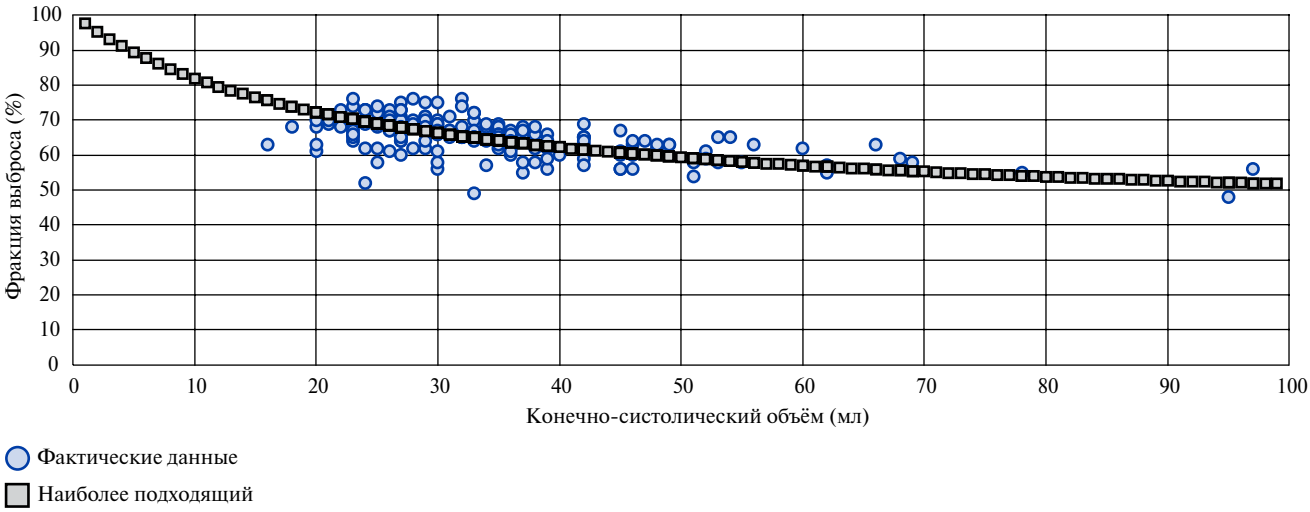


Рис. 5. ФВ в зависимости от КСО, иллюстрирующая, что у относительно здоровых лиц (N=186) с известными факторами риска без ИБС, ФВ снижается лишь незначительно, если рассматривать широкий диапазон значений КСО. Оптимальным коэффициентом корреляции, подтверждающим нулевую гипотезу о том, что ФВ достигает 100%, когда КСО достигает минимального значения, является R=-0,560, тогда как коэффициент корреляции R=-0,559 оптимален для линеаризующего преобразования (не показано).

Сокращения: КСО — конечно-систолический объём, КДО — конечно-диастолический объём, ФВ — фракция выброса.

Эхокардиография выполнена на УЗИ-аппарате Vivid-7 (GE Medical, Германия). Внутренние размеры ЛЖ были получены путем усреднения измерений в М-режиме, полученных в течение по меньшей мере трех сердечных циклов. Внутрисердечные объемы ЛЖ оценивались по формуле Симпсона. СРПВ была оценена с помощью аппарата SphygmoCor (Atcor, Австралия) с использованием непрямого расстояния на отрезке сонная-бедренная артерия. ИА определяли также на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия), а также дополнительно рассчитывали ИАх75 (скорректированный индекс аугментации по частоте сердечных сокращений =75 уд./мин).

Все пациенты подписали информированное согласие на исследование и использование персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Характеристика выборки. Все пациенты имели одно из воспалительных заболеваний: 67 пациентов с системной склеродермией, 63 пациента с атеросклерозом, 45 пациентов с анкилозирующим спондилитом, 51 — с системной красной волчанкой и 49 — с ревматоидным артритом. Часто наблюдалось сочетание вышеуказанных заболеваний с артериальной гипертензией, что повышало кардиоваскулярный риск

Таблица 1

Основные данные пациентов (N=275)

Показатель	Значение	sd	Количество	% выборки
Демография				
Мужчины			68	25
Возраст (лет)	46,8	13,3		
ИМТ (кг/м^2)	26,3	5,4		
ОТ/ОБ	0,85	0,08		
Факторы риска ССС				
Курение			73	27
АГ			126	46
СД			8	3
Холестерин	5,28	1,31		
Триглицериды	1,28	0,61		
ЛВП	1,37	0,36		
ЛНП	3,35	1,27		
Анамнез ССЗ				
ИБС			25	9
ИМ			2	1
ОНМК			4	2
АД				
САД (мм рт.ст.)	128,1	17,1		
ДАД (мм рт.ст.)	79,0	10,8		
ЛЖ				
КСР (мм)	29,8	8,7		
КДР (мм)	46,7	5,0		
КСО (мл)	35,3	13,1		
КДО (мл)	99,9	23,4		
Производные показатели				
УО (мл)	65,0	14,5		
ФВ (%)	65,0	5,3		
ПД (мм рт.ст.)	49,7	12,7		
ИА (%)	23,8	14,1		
СРПВ (м/сек)	7,8	1,9		

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ/ОБ — объем талии/объем бедер, ССС — сердечно-сосудистая система, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объём, КДО — конечно-диастолический объём, УО — ударный объём, ПД — пульсовое давление, ИА — индекс аугментации, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек.

у этих пациентов [8]. Исходные данные по всем пациентам представлены в таблице 1. В следующих разделах представлены результаты по производным показателям и их компаньонам (УО, ФВ, ПД, ИА, СРПВ).

Статистическая обработка данных. Для анализа полученных данных использовался пакет программного обеспечения IBM SPSS, версия 22 (IBM Corporation, Armonk NY). Для сравнения данных использовали t-критерий, при сравнении корреляций применялся критерий Вильямса или z-преобразования Фишера. Достоверными считались различия при коэффициенте корреляции $P<0,05$.

Результаты

Объем ЛЖ. Любопытная корреляция (R=0,844, N=186) найдена для КСО по сравнению с КДО (рис. 3), что позволяет предположить, что в общей популяции КСО имеет тенденцию к увеличению при большем значении КДО [1, 4, 9]. На этом графике имеются строки, где ФВ имеет фиксированное значение. В качестве примера показана линия для ФВ =70%, иллюстрирующая, что на большой траектории значений КСО и КДО у нескольких пациентов имеет место одинаковая ФВ. Их индивидуальность, с точки зрения размера ЛЖ, может быть определена также с учетом соответствующего ФВс (рис. 4), как представлено в этой статье. Более расширенный анализ, отображенный на нижней части рисунка 1, уточняет, что отношение ФВ преимущественно определяется меньшим компонентом (т.е. КСО), показывая обратную нелинейную зависимость [6] с получением R=-0,560 (рис. 5). Этот результат почти идентичен R=-0,559, который был продемонстрирован для линеаризующего преобразования в ограниченном диапазоне, наблюдаемом в этом исследовании. Напротив, различие ФВ по сравнению с КДО не является значимым (R=0,057).

ВАС. Это показатель, основанный на соотношении систолической эластичности желудочков к эффективной эластичности артерий (каждая из которых выражается в мм рт.ст./мл). ВАС — это безразмерное число, тесно связанное с ФВ, если пренебречь объемным соотношением эластичности ЛЖ [1, 4, 5]. В исследуемой группе ВАС коррелирует с КСО (R=-0,627, N=180). Кроме того, при сравнении ВАСс и КДО получен коэффициент корреляции R=0,949. ВАС показывает широкое распределение связанного с ним ВАСс, что означает, что каждый компонент несет в основном независимую информацию (рис. 6).

ПД. САД хорошо коррелирует с ДАД (R=0,661, N=257), что указывает на то, что их разница (ПД) занимает довольно четко определенный диапазон. Восходящий фланг сигнала АД показывает ТП, которая определяет ДА как разницу (САД-ТП) [1, 2]. Соотношение ДА и ПД позволяет получить ИА. Как показано в этом исследовании, ДА и ПД имеют дополнительные параметры, что требует идентификации.

Благодаря высокой корреляции срАД может выступать в качестве суррогата (R=0,970, N=257) для гипотетически определяемого ПДс (рис. 7). Примечательно, что это наблюдение проясняет, почему эпидемиологические исследования показывают, что срАД предоставляет важную информацию, которая является дополнительной к ПД [2], в то время как срАД

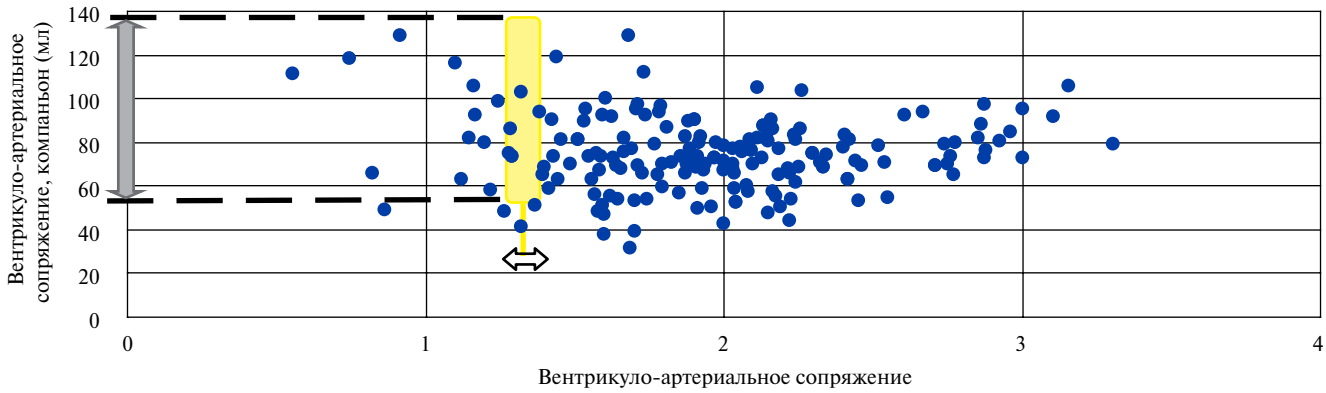


Рис. 6. Индекс ВАС показывает широкий диапазон для соответствующего компаньона (диапазон, отмеченный черной стрелкой), и для любого ограниченного диапазона ВАС (желтая заштрихованная область), что подразумевает, что ВАС не является уникальной величиной и предпочтительно должен анализироваться совместно с соответствующим компаньоном.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

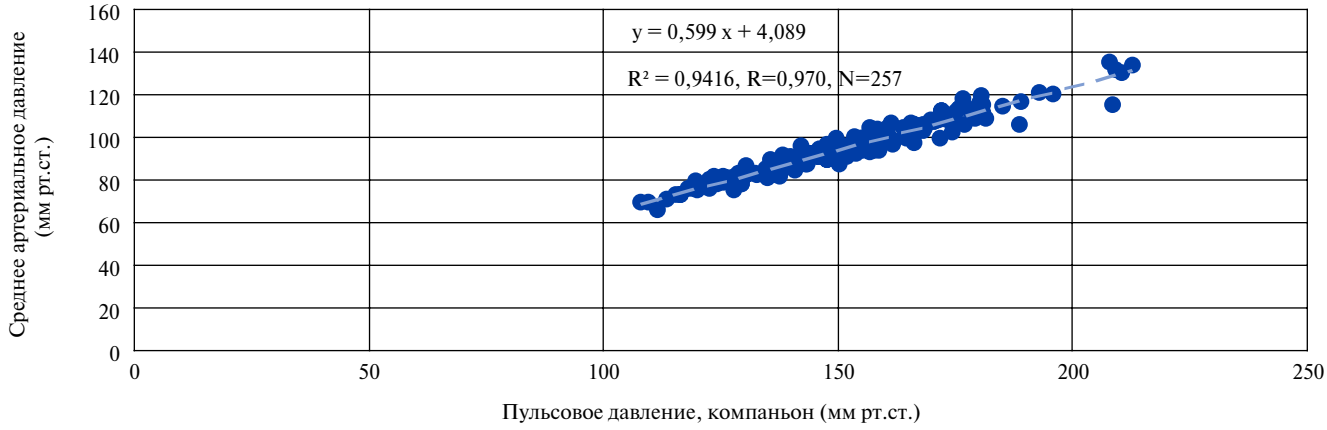


Рис. 7. СрАД в сравнении с компаньоном (С) ПД. Наличие значимой корреляции (R=0,970, N=257) свидетельствует о том, что гемодинамически релевантная переменная СрАД соответствует компаньону клинического показателя ПД.

(отражающее сопротивление времени потока) следует рассматривать как гемодинамический эквивалент ПДс.

ИА. Мы обнаружили, что ИА, нормализованный по частоте сердечных сокращений (ИАх75) и соответствующий компаньон (ИАх75с) существенно не связаны (R=0,153, N=203), что означает, они предоставляют дополнительную информацию.

Обратите внимание, что ИАх75 фиксирует информацию, основанную на трех измерениях давления, а именно САД, ТП и ДАД. Кроме того, эти два компаньона ДАс и ИАх75с коррелируют (R=0,662, N=198).

СРПВ. Как показано на рисунке 8, данные СРПВ были проанализированы по отношению к ПДс (R=0,397, N=193), и оказались ожидаемо сходны с тем, что было найдено для срАД и СРПВ (R=0,322). Интересно, что СРПВ хорошо коррелирует с САД (R=0,439), ИА (R=0,332) и ПД (R=0,430), что позволяет предположить, что СРПВ является результатом рассчитанной комбинации САД, ДАД и ТП.

Обсуждение

Это исследование подтверждает существование компаньона для каждого из нескольких традиционных показателей сердечно-сосудистой системы, в т.ч. ФВ, ПД, ИА.

Использование фактических данных о пациентах указывает на их клиническую значимость. Важно отметить, что компаньоны на самом деле не являются “новыми”: фактически они существуют с тех пор, как было получено соотношение или разница. К сожалению, компаньоны были упущены из виду, поскольку основное внимание было направлено на показатели, основанные на соотношениях. Кроме того, следует иметь в виду, что они не заменяют собой первичные показатели, основанные на соотношениях, поскольку они представляют собой связанную пару. Например, ПДс дополняет ПД, и оба нуждаются в уточнении, чтобы получить полную характеристику. Только так они предоставляют информацию, эквивалентную исходной паре данных (САД, ДАД). Этот ключевой тезис подтверждается более ранними эксперименталь-

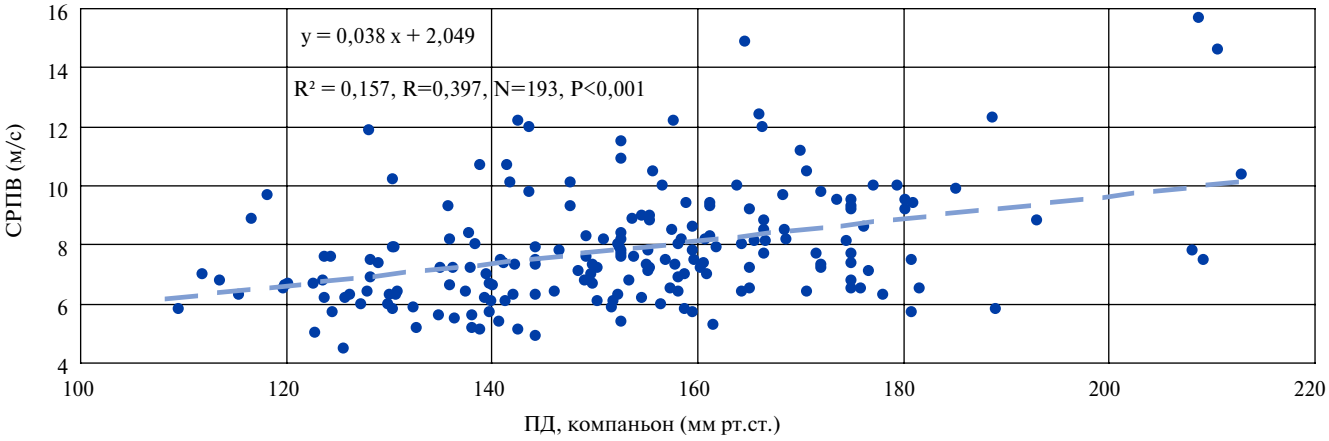


Рис. 8. Связь между СРПВ и компаньоном ПД (ПДс).
Сокращения: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ПД — пульсовое давление.

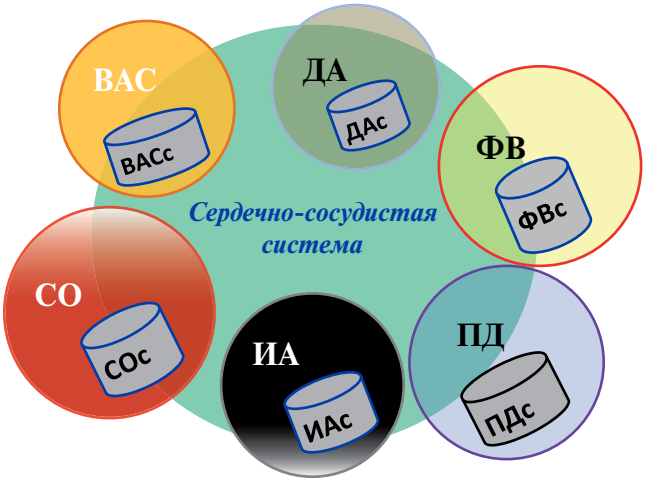


Рис. 9. Обобщение универсальных показателей и связанных с ними компаньонов, используемых для изучения сердечно-сосудистой системы.
Примечание: основными элементами являются САД и ДАД, а также КСО и КДО. Соотношения и разницы показаны в виде окружностей, в то время как каждый связанный компаньон (с) обозначен цилиндром.
Сокращения: ИАс — индекс аугментации (компаньон), ДАс — давление аугментации (компаньон), ФВс — фракция выброса (компаньон), ПДс — пульсовое давление (компаньон), УОс — ударный объем (компаньон), ВАСс — вентрикуло-артериальное сопряжение (компаньон).

ными исследованиями, в которых сообщалось, что одного ПД недостаточно для того, чтобы охватить все факторы риска, связанные с АД. Основным направлением нашего исследования является широко распространенный метод использования безразмерных соотношений и различий в качестве предпочтительных клинически значимых показателей. Как правило, разница или безразмерное соотношение двух чисел позволяют получить один ответ, который может лишь частично охарактеризовать исходную позицию.

Необходимо выявить недостающий элемент, который обозначается здесь как компаньон (с) и получаемый с математической точки зрения путем применения графических изображений (рис. 2) в сочетании с теоремой Пифагора [2, 3, 5].

Влияние компаньона. Численное значение компаньона для каждого рассматриваемого нами показателя может быть вычислено с помощью теоремы Пифагора. Результирующее число в основном определяется более крупным из двух участников. Остальные аспекты касаются физиологической интерпретации как показателя, основанного на соотношении, так и связанного с ним компаньона. Относительно ФВ установлено, что ФВс (рис. 5) образует первичный детерминант [9]. Из этого логически вытекает, что ФВс определяется КДО, что отражает преднагрузку [4]. Наиболее часто используемые показатели, такие как ПД, срАД, оказались связаны с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Допустимые интерпретации дополнительных показателей для расчета соотношений и связанных с ними компаньонов представлены в других работах [5, 10], в т.ч. для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Ограничения для исследования. Значительные недостатки, типичные для анализа разницы (УО, ПД, ДА) или безразмерного соотношения (ФВ, ВАС или ИА), в данном исследовании были устранены включением соответствующего компаньона. Однако эти соотношения требуют дальнейшей оценки и анализа характерных пороговых уровней с тем, чтобы более точно обозначить их применение. Такой подход оправдывает проведение соответствующих клинических исследований, но с учётом того, что исходные пары данных (такие как КСО и КДО) по-прежнему имеют первостепенное значение и часто даже являются наиболее предпочтительными.

Заключение

Показатели, основанные на разнице или соотношении параметров АД или размеров желудочков, следует интерпретировать с осторожностью. Как уточняется в настоящем исследовании, комплексная оценка

требует одновременного рассмотрения конкретной переменной-компаньона, связанной с любым традиционным показателем. Однако по-прежнему предпочтительнее проводить анализ основных компонентов ДАД и САД, КСО и КДО. Очевидно, что аналогичные параметры применимы и для анализа миокардиального фракционного резерва кровотока [5]. Используемые показатели и подходы схематически обобщены на рисунке 9, где большой центральный круг отражает абстрактную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы. Каждый показатель отражает только частичную информацию, как это схематически показано различными детализированными кругами и вновь добавленными цилиндрами, символизирующими соответствующих компаньонов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-30052).

Литература/References

1. Kerkhof PLM, Kuznetsova T, Kresh JY, Handly N. Cardiophysiology illustrated by comparing ventricular volumes in healthy adult males and females. Adv Exp Med Biol. 2018;1065:123-38. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_8.
2. Kerkhof PLM, Konradi AO, Shlyakhto EV, et al. Polar coordinate description of blood pressure measurements and implications for sex-specific and personalized analysis. Conf Proc IEEE. Eng Med Biol Soc. 2019;2019:502-5. doi:10.1109/EMBC.2019.8857346.
3. Kerkhof PLM, Mérillon JP, Yoo BW, et al. The Pythagorean theorem reveals the inherent companion of cardiac ejection fraction. Int J Cardiol 2018;270:237-43. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.074.
4. Kerkhof PLM, Kuznetsova T, Ali R, Handly N. Left ventricular volume analysis as a basic tool to describe cardiac function. Adv Physiol Educ. 2018;42:130-9. doi:10.1152/advan.00140.2017.
5. Kerkhof PLM, Peace RA, Handly N. Ratiology and a complementary class of metrics for cardiovascular investigations. Physiology (Bethesda). 2019;34:250-63. doi:10.1152/physiol.00056.2018.
6. Kerkhof PLM, van de Ven PM, Yoo B, et al. Ejection fraction as related to basic components in the left and right ventricular volume domains. Int J Cardiol. 2018;255:105-110. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.019.
7. Rotar O, Moguchaia E, Boyarinova M, et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? J Hypertens. 2015;33:1772-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000640.
8. Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. Kardiologiia. 2014;54(10):4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
9. Kerkhof PLM. Importance of endsystolic volume for the evaluation of cardiac pump performance, in: Cardiology, An International Perspective, E.I. Chazov, V.N. Smirnov and R.G. Oganov (Eds.). Plenum Press. New York. 1984:133952. ISBN: 978-1-4757-1826-3, doi: 10.1007/978-1-4757-1824-9.
10. Kerkhof PLM, Mérillon JP, Handly N. What the current arterial-ventricular coupling index fails to tell us. FASEB J 32 Suppl. 2018. doi:10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.848.3.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4092

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Перспективы реализации бакалаврской программы лечебного дела

Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.

В соответствии с требованиями современного здравоохранения необходимо усиление кадрового потенциала первичной медико-санитарной помощи, поэтому совершенствование подготовки специалистов лечебного дела выступает одной из актуальных задач медицинского образования. Недостаточно внимания уделяется фельдшерскому образованию и роли фельдшеров в отечественной медицине. Приведенный анализ исторических аспектов становления профессии фельдшера, современного состояния оказания качественной медицинской помощи населению убедительно показывает необходимость создания нормативной правовой основы, регламентирующей подготовку фельдшеров в системе высшего образования — уровень бакалавриата.

Ключевые слова: фельдшер, медицинское образование, лечебное дело, бакалавриат, сельское здравоохранение, мониторинг рынка труда в здравоохранении.

Отношения и деятельность. Социально-значимый проект “Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела” поддержан “Фондом президентских грантов”.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Сироткина О. В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-3594-1647, Ищук Т. Н.* — к.м.н., доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7326-8241, Голубева И. С. — зав. департаментом дополнительного профессионального образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0594-4476, Пармон Е. В. — к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0852-631X, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tatischuk@mail.ru

ВО — высшее образование, ВУЗ — высшее учебное заведение, НРК — Национальная рамка квалификаций, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, РКО — Российское кардиологическое общество, РФ — Российская Федерация, СПО — среднее профессиональное образование, ФАП — фельдшерско-акушерский пункт.

Рукопись получена 04.09.2020
Рецензия получена 16.09.2020
Принята к публикации 17.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В. Перспективы реализации бакалаврской программы лечебного дела. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4092. doi:10.15829/1560-4071-2020-4092

Prospects for the implementation of a bachelor’s degree in medicine

Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Shlyakhto E. V.

According to modern healthcare requirements, it is necessary to increase workforce capacity of primary care practice, therefore, improving the specialist training is one of the high-priority problems of medical education. Not enough attention is paid to paramedic education and their role in Russian healthcare. The presented analysis of the paramedic profession history and the current state of high-quality healthcare in Russia shows the need to create a regulatory basis for the training of paramedics in the higher education system — a bachelor’s degree.

Key words: paramedic, medical education, general medicine, bachelor’s degree, rural health care, labor market monitoring in health care.

Relationships and Activities. The socially significant project “Improvement of continuous medical training of medical specialists” is supported by the Presidential grants fund.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Sirotkina O. V. ORCID: 0000-0003-3594-1647, Ischuk T. N.* ORCID: 0000-0001-7326-8241, Golubeva I. S. ORCID: 0000-0003-0594-4476, Parmon E. V. ORCID: 0000-0002-0852-631X, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: tatischuk@mail.ru

Received: 04.09.2020 **Revision Received:** 16.09.2020 **Accepted:** 17.09.2020

For citation: Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Golubeva I. S., Parmon E. V., Shlyakhto E. V. Prospects for the implementation of a bachelor’s degree in medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4092. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4092

Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела выступает одной из актуальных задач современного здравоохранения и образования. В настоящее время активно развивается непрерывное медицинское образование врачей, пересматриваются подходы к подготовке специалистов высшей квалификации в ординатуре, разрабатывается инструментарий для оценки практических навыков выпускников ординатуры и профессиональной переподготовки в рамках первичной специализированной аккредитации. Параллельно с развитием образовательной траектории врачей идет формирование новых подходов к среднему профессиональному образованию (СПО), в первую очередь, сестринских кадров, чему

посвящается достаточно большое количество исследований и публикаций [1-3], в которых подчеркивается необходимость ориентации деятельности образовательного учреждения СПО на запросы практического здравоохранения и совершенствования целевой подготовки медицинских кадров, отмечается важность осознанного выбора профессии и проведения профориентационных мероприятий на уровне регионального здравоохранения. Но вместе с тем недостаточно внимания уделяется фельдшерскому образованию и оценке профессиональной деятельности фельдшеров. С начала 2000-х годов два значимых исследования были посвящены роли фельдшера в современной системе здравоохранения, причем одно из них по специальности "Общественное здоровье и здравоохранение", а второе — "Социология медицины". Показано, что структура оказания помощи населению фельдшерами в сельской местности очень близка деятельности врача общей практики. Но в то же время возникает двойственное положение профессиональной роли фельдшера в отечественном здравоохранении: с одной стороны, расширяются высокотехнологичные виды медицинской помощи, осуществление которых не прописано в функциях фельдшера и является ролью семейного врача, таким образом, с развитием "семейной" медицины потребность в профессии "фельдшер" должна уменьшаться. А с другой стороны, фельдшер — это профессия, востребованная в связи с неструктурированностью, в основном, сельской медицины и нехваткой квалифицированных врачебных кадров в ней, и в связи с тем, что роль семейного врача оказалась не настолько востребованной, как это предполагалось [4, 5].

Таким образом, разработка перспективного направления развития профессии фельдшера является актуальной проблемой современной подготовки квалифицированных медицинских кадров.

Целью данной статьи является анализ профессиональной деятельности фельдшеров в системе доврачебной помощи и перспектив развития фельдшерской квалификации для оказания первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в соответствии с требованиями современного здравоохранения по бакалаврской программе в условиях медицинского высшего учебного заведения (ВУЗ). Основные задачи, поставленные в данной статье, можно сформулировать следующим образом: 1) анализ исторических аспектов формирования и развития специальности фельдшера; 2) объективная оценка современного состояния специальности фельдшер в Российской Федерации (РФ); 3) представление перспектив дальнейшего развития специальности фельдшер в системе отечественного здравоохранения.

Исторические аспекты развития специальности фельдшера

Фельдшер — специалист со средним специальным медицинским образованием, который имеет право проводить диагностику и устанавливать диагноз, проводить самостоятельное лечение или направлять пациента к врачу-специалисту [6]. Термин "фельдшер" (нем. Feldscher) происходит от слова "фельд" (нем. Feld — поле), и первоначально "фельдшер" — это "полевой цирюльник, хирург", позднее "полевой лекарь". Так в средние века в Германии называли военного врача, который лечил раненых в полевых условиях. Подготовка фельдшеров в России ведется с 1653г. Издавна и по сегодняшний день фельдшер считается помощником врача и должен работать под его контролем, но часто, ввиду кадрового дефицита, фельдшера работают самостоятельно, компенсируя недостаток врачей. В Советском Союзе исторически сложившаяся и признанная автономность фельдшерской работы обусловила усиленную клиническую подготовку фельдшеров в медицинских училищах по сравнению с другими медицинскими специальностями среднего образования и создала высокий престиж профессии, однако сейчас привлекательность профессии фельдшера для молодежи снизилась.

В 2018г Российское кардиологическое общество (РКО) в рамках социально-значимого проекта "Обеспечение гарантий уровня и качества квалификации медицинских работников при оказании медицинской помощи посредством отраслевой рамки квалификаций в здравоохранении" (Фонд президентских грантов) провело мониторинг рынка труда в здравоохранении и проанализировало мнение 843 работодателей о 126 квалификациях медицинских специалистов. Результатами данного мониторинга в т.ч. стали выводы главных врачей о неэффективном использовании фельдшеров в существующей системе оказания медицинской помощи, о превышении уровня квалификации фельдшеров по сравнению с требованиями типовых должностных инструкций для лиц с СПО, о возможности самостоятельного выполнения фельдшерами трудовых функций участковых терапевтов и педиатров в части диагностики и лечения типичных заболеваний и состояний, а также оказания неотложной помощи.

Основной причиной как неэффективности использования потенциала и квалификации фельдшеров, так и снижения престижа профессии, является подготовка по данной специальности в рамках СПО. Трудовые функции фельдшера во многом сопоставимы с врачебными и могут позволить ему вести самостоятельную лечебно-диагностическую деятельность в стандартных клинических ситуациях. Работодатели и эксперты уверенно отнесли квалификацию фельдшера к 6-7 квалификационному уровню с учетом дескрипторов Национальной рамки квалификаций (НРК) РФ [7] и выразили консолидированное мнение о заниженной оценке труда фельдшера в существующей системе здравоохранения. Таким образом, результаты Мониторинга рынка труда в здравоохранении, проведенного РКО, позволили

сделать важный вывод: уровень квалификации фельдшеров в соответствии с дескрипторами НРК РФ (широта полномочий, ответственность, характер знаний и умений), по мнению большинства респондентов, превышает требования работодателей и соответствует уровню бакалавриата.

В России в начале XIX века обязанность подготовки фельдшеров была возложена на "городовых" и "уездных" врачей, однако около середины XIX века стали создаваться специальные фельдшерские школы, и звание фельдшера можно было получить либо окончив курс фельдшерской школы, либо сдав экзамен во "врачебном управлении". Примечательно, что и тогда не было четко установленных функциональных обязанностей фельдшера и разграничения его функций с врачебными, но зачастую фельдшера успешно конкурировали с врачами в отдельных уездах и губерниях. Уставы некоторых фельдшерских школ говорили, что фельдшер имеет право действовать самостоятельно в следующих случаях: 1) при остропротекающих, опасных болезнях в местах, где нет врача; 2) при появлении "эпидемических и заразительных" болезней, например, холеры, но должен при первой возможности известить врача; 3) при малых хирургических операциях — наложение повязок при переломе, "кровопускании", "оспопрививании"; 4) при неотложной помощи "отравившимся", "утопленникам", "мнимоумершим" ... [8].

Перечисленные трудовые функции можно найти в современном проекте профессионального стандарта "Фельдшер" (проект Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ "Об утверждении профессионального стандарта "Фельдшер", подготовлен Минтрудом России 17.08.2018): 1) проведение диагностики неосложненных острых заболеваний и состояний, обострений хронических заболеваний и других состояний, травм, отравлений; 2) проведение под руководством врача комплекса профилактических, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, прежде всего инфекционной и паразитарной, сельскохозяйственного и бытового травматизма; 3) проведение вакцинации населения в соответствии с национальным календарём профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям; извещение в установленном порядке центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора об инфекционных, паразитарных и профессиональных заболеваниях, отравлениях населения и выявленных нарушениях санитарно-гигиенических требований; 4) оказание медицинской помощи в экстренной форме при состояниях, представляющих угрозу жизни, в т.ч. клинической смерти (остановка жизненно важных функций организма человека (кровообращения и (или) дыхания)). Также аналогичный перечень видов ПМСП населению, который может оказывать фельдшер, в т.ч. в рамках работы фельдшерско-акушерского пункта (ФАП), можно найти в Положении об организации оказания ПМСП взрослому населению [9].

Современное состояние специальности фельдшер

Сейчас продолжительность подготовки фельдшеров, согласно федеральному государственному образовательному стандарту [10], 3 года 10 месяцев, но будущая должность не гарантирует самостоятельного принятия решения, ответственности и заработной платы, т.к. определяется уровнем СПО. При этом работодатели крайне заинтересованы в массовой подготовке и привлечении фельдшеров к самостоятельной работе без врача, когда идет речь о типичных заболеваниях и профилактике. Подготовка фельдшеров в системе СПО не позволяет ставить их на врачебные должности, несмотря на то, что привлечение фельдшеров к выполнению функций участкового врача разрешено Порядком возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации отдельных функций лечащего врача [11].

Согласно типовым положениям на ФАП обычно возлагаются следующие обязанности: оказание населению доврачебной медицинской помощи; своевременное и в полном объеме выполнение назначений врача; организация патронажа детей и беременных женщин, систематическое наблюдение за состоянием здоровья ветеранов войны, диспансерных групп населения; проведение профилактических, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, инвалидности, травматизма; проведение мероприятий по снижению младенческой смертности и материнской; проведение подворных обходов с целью выявления инфекционных больных, контактных лиц с ними и подозрительных на инфекционные заболевания; извещение Роспотребнадзора об инфекционных, паразитарных, профзаболеваниях, отравлениях населения и выявленных нарушениях санитарно-гигиенических требований; своевременная госпитализация больных по показаниям; своевременное направление больных на лечение и обследование к врачу-специалисту; выдача больничных листков сроком в соответствии с инструкцией и другими нормативными документами, приказами главного врача. А в должностных инструкциях фельдшера обозначено: оказывает доврачебную медицинскую помощь населению на территории деятельности ФАП, ведет амбулаторный прием на ФАП; ведет больных на дому; оказывает первую неотложную медицинскую помощь при острых заболеваниях и несчастных случаях (ранения, кровотечения, отравления и др.) с последующим вызовом врача к этому больному (пострадавшему) или направлением его в соответствующее ближайшее лечебное учреждение; выполняет врачебные назначения; участвует в дис-

пансеризации населения; проводит простейшие лабораторные исследования; лечебный массаж и физиотерапевтические процедуры (при наличии соответствующей аппаратуры); профилактические прививки и диагностические пробы взрослому населению; противоэпидемические и противопаразитарные мероприятия; подворные обходы по эпидемическим показаниям с целью выявления инфекционных больных, контактных с ними лиц и подозрительных на инфекционные заболевания; санитарно-просветительную работу среди населения; сообщает в установленном порядке соответствующим учреждениям здравоохранения района о выявленных санитарных нарушениях, инфекционной, паразитарной и профессиональной заболеваемости и отравлениях на территории деятельности ФАП; выдает больничные листы, справки и другие документы медицинского характера в установленном порядке. Таким образом, зачастую фельдшер действительно выполняет трудовые функции врача, беря на себя всю полноту ответственности за оказание медицинской помощи населению, особенно, в малонаселенных и труднодоступных территориях.

Перспективы развития специальности фельдшер

Приведенный анализ исторических аспектов становления профессии фельдшера в России и современного состояния проблемы развития здравоохранения и оказания качественной медицинской помощи населению убедительно показывает необходимость создания нормативной правовой основы, регламентирующей подготовку фельдшеров в системе высшего образования (ВО) — уровень бакалавриата. Подготовка фельдшеров на лечебных факультетах медицинских ВУЗов и применение квалификации “фельдшер-бакалавр” повысит эффективность использования специалистов в системе первичного звена здравоохранения, позволит обеспечить поликлиники, амбулатории, ФАП, расположенные в отдаленных областях и в сельской местности, квалифицированными кадрами с трудовыми функциями, ориентированными на диагностику и лечение распространенных типичных заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи в экстренной или неотложной форме, паллиативную помощь.

Исходя из общих тенденций и долгосрочной программы развития здравоохранения РФ, трудовые функции фельдшера-бакалавра следует ориентировать на обеспечение мобильных (выездных) форм оказания ПМСП (мобильные медицинские комплексы), внедрение современных методов диагностики и лечения, маршрутизацию и цифровое управление лечебно-диагностическим процессом, применение телемедицинских технологий, увеличение охвата населения своевременной медицинской помощью.

В настоящее время работа фельдшера ФАП в большой мере автономна и не подразумевает возможность получения оперативного совета, консультации, иной помощи от более опытного коллеги или врача. Самостоятельность в качественном исполнении фельдшером своих трудовых функций, персональная ответственность за лечебно-диагностический процесс должны воспитываться с первых дней обучения в медицинском ВУЗе и подвергаться объективной оценке при аккредитации. Задача прикладного бакалавриата состоит в том, чтобы вместе с дипломом об окончании медицинского ВУЗа выпускник получил исчерпывающий всесторонний набор профессиональных компетенций, необходимых для самостоятельной работы без дообучения на рабочем месте и привлечения работодателем дополнительных ресурсов. Таким образом, программа прикладного бакалавриата должна быть направлена на углубленную подготовку фельдшеров для оказания ПМСП в отсутствие врачей. Учебный план программы должен предусматривать освоение цифровых технологий, помогающих как в повседневной работе, так и содействующих в принятии врачебных (клинических) решений. Формирование готовности студентов к самостоятельному выполнению трудовых функций и коммуникациям требует серьезной организации производственной практики в медицинских организациях, которые являются будущим местом работы, или в условиях максимально приближенных к ним.

В России с 1991г проводилась подготовка медицинских сестер с ВО, квалификация их была определена как “менеджер” при сохранении специальности “сестринское дело”. Выпускники — медицинские сестры с ВО, после прохождения интернатуры по специальности “Управление сестринской деятельностью” могли занимать должности заместителя главного врача (директора, заведующего, начальника) учреждения здравоохранения, главной медицинской сестры, директора хосписа, руководителя структурного подразделения и т.д. [12].

В тот момент существовала одноуровневая система ВО, и уровень подготовки был определен как “специалитет”, что в скором времени пришло в противоречие с целями и задачами обеспечения подготовки кадров для комплексного социально-экономического развития субъектов РФ [13]. И с 2015г, по аналогии с западной системой образования, в РФ апробировалась программа прикладного бакалавриата по направлению подготовки 34.03.01 “Сестринское дело” [14] на базе ряда образовательных организаций ВО. Но в 2018г прием на нее был прекращен. Областью профессиональной деятельности выпускников, освоивших программу бакалавриата “Сестринское дело”, была “охрана здоровья граждан путем оказания квалифицированной сестринской помощи”. Однако в отечественных реалиях такие специалисты оказались мало востребованы, т.к. не были четко определены их полномочия, уровень ответственности и перечень занимаемых должностей. Смысл введения бакалавриата по специальности “Сестринское дело” в ВУЗе был изначально не продуман, т.к. можно

закончить с меньшим сроком обучения СПО, или наоборот, стать после магистратуры медсестрой с ВО.

Однако задачи фельдшера гораздо шире, чем медицинской сестры. В США и Европе — это помощник врача, медсестра же больше занимается именно сестринским уходом, а не диагностикой и лечением несложных форм заболеваний.

Создание уровневой системы специалистов лечебного дела, от стандартных клинических ситуаций к высоким технологиям обеспечит преемственность медицинской помощи, освободит врачей от рутины. ВО привлечет молодежь, не готовую строить медицинскую карьеру в течение шести и более лет, вернет и приумножит статус профессии фельдшера, повысит доступность и качество медицинской помощи. Соответственно, практическая значимость развития специальности фельдшера в направлении ВО представляется несомненной.

Заключение

Таким образом, в настоящее время явно назрела необходимость в разработке проекта профессионального стандарта "Фельдшер-бакалавр" с развернутой характеристикой данной квалификации и перечнем автономных трудовых функций, с последующей разработкой на его основе проекта федерального государственного образовательного стандарта ВО (уровень бакалавриата) Лечебное дело. Выведение квалификации "фельдшер", специальность "лечебное дело" из перечня специалистов среднего звена и введение его в перечень специалистов ВО, создание программы подготовки фельдшеров на уровне ВО "бакалавриат" на основе современных тенденций развития медицинских и цифровых технологий, компетенций и навыков позволит сформировать у студента целостную модель будущей профессии, дать знания, имеющие высокую прикладную ценность, в контексте будущего самостоятельного труда и блага пациентов.

Отношения и деятельность. Социально-значимый проект "Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела" поддержан "Фондом президентских грантов".

Литература/References

1. Alekseeva EE, Novokreschenova IG, Chunakova VV. Regional system of nurse personnel training and main directions of its improvement. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2015;11(2):87-93. (In Russ.) Алексеева Е. Е., Новокрещенова И. Г., Чунакова В. В. Региональная система подготовки среднего медицинского персонала и основные направления ее совершенствования. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(2):87-93.
2. Novokreschenova IG, Alekseeva EE, Chunakova VV. Modern problems of the functioning of the regional system of professional training of specialists with secondary medical education. Bulletin of medical internet conferences. 2016;6(7):1351-3. (In Russ.) Новокрещенова И. Г., Алексеева Е. Е., Чунакова В. В. Современные проблемы функционирования региональной системы профессиональной подготовки специалистов со средним медицинским образованием. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016;6(7):1351-3.
3. Alekseeva EE. An integrated approach to vocational guidance work for specialists with secondary medical education. Professional orientation. 2017;1:10-5. (In Russ.) Алексеева Е. Е. Комплексный подход к профориентационной работе специалистов со средним медицинским образованием. Профессиональная ориентация. 2017;1:10-5.
4. Golovskoy BV, Artamonova OA, Khovaeva YaB, Kotlova LI. The role of a paramedic in the system of general medical practice. Healthcare of the Russian Federation. 2004;1:43-4. (In Russ.) Головской Б. В., Артамонова О. А., Ховаева Я. Б., Котлова Л. И. Роль фельдшера в системе общеврачебной практики. Здравоохранение Российской Федерации. 2004;1:43-4.
5. Budarin GYu, Podol'skaya MN, Khuako GA. The rights of patients in the countryside to qualitative medical assistance. Social and pension law. 2013;2:35-40. (In Russ.) Бударин Г. Ю., Подольская М. Н., Хуако Г. А. Обеспечение прав пациентов сельской местности на качественную медицинскую помощь. Социальное и пенсионное право. 2013;2:35-40.
6. Soviet encyclopedic dictionary. Ch. ed. Prokhorov AM. 4th ed. M.: Soviet encyclopedia. 1988. 1600 p. (In Russ.) Советский энциклопедический словарь. Гл. ред. А. М. Прохоров. 4-е изд. М.: Советская энциклопедия. 1988. 1600 с. ISBN: 5-85270-001-0.
7. Blinov VI, Sazonov BA, Leibovich AN, et al. National qualifications framework of the Russian Federation. M.: FGU "FIRO". Center for primary, secondary, higher and additional vocational education. 2010. 7 p. (In Russ.) Блинов В. И., Сазонов Б. А., Лейбович А. Н. и др. Национальная рамка квалификаций Российской Федерации. М.: ФГУ "ФИРО". Центр начального, среднего, высшего и дополнительного профессионального образования. 2010. 7 с.
8. Encyclopedic Dictionary. In 86 volumes. Repr. rep. ed. Encyclopedic Dictionary of F. A. Brockhaus and I. A. Efron. SPb.: Firm POLRADIS, AOOT Ivan Fedorov. 1993-2003. (In Russ.) Энциклопедический словарь. В 86 т. Репр. воспр. изд. "Энциклопедический словарь Ф. А. Брокгауза и И. А. Ефрона". СПб.: Фирма "ПОЛРАДИС", АООТ "Иван Фёдоров", 1993-2003. ISBN: 5-900741-01-X.
9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation "On approval of the Regulation on the organization of the provision of primary health care to the adult population" dated May 15, 2012 N 543n, as amended on June 23, September 30, 2015, March 30, 2018. March 27, 2019. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению" от 15 мая 2012 г. N 543н, с изменениями и дополнениями от 23 июня, 30 сентября 2015 г., 30 марта 2018г., 27 марта 2019г. http://base.garant.ru/70195856.
10. Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of 12.052014 No. 514 "On approval of the federal state educational standard of secondary vocational education in the specialty 31.02.01 General medicine". (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 12.05.2014 г. №514 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 31.02.01 Лечебное дело". http://base.garant.ru/70679016.
11. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 03.23.2012 No. 252n (as amended on October 31, 2017) "On approval of the Procedure for imposing on a paramedic, a midwife by the head of a medical organization in organizing the provision of primary health care and emergency medical care of certain functions of the attending physician for direct provision of medical care to the patient during the period of observation and treatment, including the appointment and use of drugs, including narcotic drugs and psychotropic drugs". (In Russ.) Приказ Минздравсоцразвития России от 23.03.2012 г. №252н (ред. от 31.10.2017 г.) "Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты". http://base.garant.ru/70170588.
12. Dvoynikov SI, Brazhnikov AYu, Kamynina NN. The outlook for the development of higher nursing education in Russia. Medical education and professional development. 2011;1(3):48-52. (In Russ.) Двойников С. И., Бражников А. Ю., Камынина Н. Н. Перспективы развития высшего сестринского образования в России. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2011;1(3):48-52.
13. Federal Law "On Education in the Russian Federation" N 273-FZ of December 29, 2012 as amended in 2020. (In Russ.) Федеральный закон "Об образовании в Российской Федерации" N 273-ФЗ от 29 декабря 2012 года с изменениями 2020 года. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174.
14. Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of September 3, 2015 N 964 "On the approval of the federal state educational standard of higher education in the direction of training 03.03.01 Nursing (bachelor's level)". (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 3 сентября 2015 г. N 964 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 34.03.01 Сестринское дело (уровень бакалавриата)". http://base.garant.ru/71212476.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3849

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре

Эрлих А. Д.[1,2], Атаканова А. Н.[1], Неешпапа А. Г.[3], Черепанова Н. А.[4,5], Муллова И. С.[4,5], Барбараш О. Л.[3], Бернс С. А.[3], Шмидт Е. А.[3], Дупляков Д. В.[4,5]

Цель. Оценить особенности диагностики, лечения и исходов тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у пациентов российских стационаров.

Материал и методы. По инициативе рабочей группы врачей были разработаны основные принципы наблюдательного проспективного исследования — регистра СИРЕНА. В регистр включались все последовательно госпитализированные пациенты, у которых любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА. Длительность включения — 12 мес.; оценен госпитальный период ведения пациентов. Информацию о включённых пациентах предоставили 20 стационаров из 15 российских городов.

Результаты. За период с 15 апреля 2018г по 15 апреля 2019г в регистр было включено 609 пациентов (женщины — 50,7%, средний возраст — 63,0±14,5 лет, минимум-максимум — 19-94 года). Среди известных факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), известная сердечная недостаточность (23,3%), тромбоз глубоких вен в прошлом (19,4%), известный рак (17,1%). Медиана времени от начала симптомов до подозрения/подтверждения ТЭЛА составила 4 дня (1-3 квартили — 1-8 дней). Одышка, синкопальное/пресинкопальное состояние, боль/дискомфорт в груди, кашель, симптомы, связанные с болью в ноге, или асимметрия нижних конечностей и кровохарканье отмечались в 88,7%, 30,0%, 29,8%, 17,3%, 9,4% и 8,5%, соответственно. Эхокардиография была выполнена у 89,5%, а ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей — у 85,9% пациентов. Признаки венозного тромбоза обнаружены у 57,8% пациентов. Компьютерная томография лёгочной артерии для подтверждения ТЭЛА проведена 89,2% пациентов, сцинтиграфия лёгких и ангиография лёгочной артерии — по 0,8%. Итого, визуализирующие технологии были использованы у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 92,7%. Тромболитическая терапия была проведена у 25,0%. Антикоагулянты получили 92,0% пациентов. При этом нефракционированный гепарин (НФГ) в 26,3% случаев вводился подкожно, у трети пациентов препарат вводился в дозах, не корригированных по массе тела. У 42,7% пациентов при введении НФГ не было достигнуто целевое активированное частичное тромбопластиновое время. На фоне лечения варфарином целевое международное нормализованное отношение было достигнуто лишь у 48,4% пациентов. Процедуры установки кава-фильтра и тромбэктомия были выполнены каждая у 1,3%. За время госпитализации (медиана 11 дней) умерло 9,9%.

Заключение. Симптоматика и основные факторы риска ТЭЛА у российских пациентов принципиально не отличалась от известных ранее. При хорошей приверженности к современным рекомендациям в плане диагностики ТЭЛА, медикаментозная терапия только в половине случаев соответствовала их требованиям. Имело место избыточное применение тромболитической терапии, а также применение неэффективных способов введения и контроля за терапией антикоагулянтами.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, регистр, СИРЕНА, тромбоз глубоких вен, антикоагулянты, тромболизис, исходы.

Отношения и деятельность: нет.

Участники Регистра: Биробиджан. Жукова Н. Ю., **Казань.** Маянская С. Д., Гильманов А. А., Ахундов Р. Н., Сафина Э. И., Руднева Т. В., Салахутдинова Л. М., Ризатдинова Ф. Н., **Кемерово.** Барбараш О. Л., Херасков В. Ю., Шмидт Е. А., Клименкова А. В., Неешпапа А. Г., **Майкоп.** Хатхоху М. Г., **Москва.** Мерай И. А., Бабаева Л. А., Тетерина М. А., Романенко К. В., Арютина О. В., Бернс С. А., Эрлих А. Д., Игнатенко О. В., Каллагов Д. З., Кузуб А. А., Клименко А. С., Стрельникова Ю. С., Веселов Г. А., Пичугина Т. Д., Куренков Д. А., Кулаков В. Ф., Пиксина Г. Ф., Андреев Д. А., Батурина О. А., Чашкина М. И., **Нижний Новгород.** Ботова С. Н., Починка И. Г., Юркова К. Н., Королёва Л. Ю., Ковалёва Г. В., Злобина Д. С., **Пермь.** Лапин О. М., Сыромятникова Л. И., Духанина Е. А., Панькова Е. В., Шкуратова Е. Н., Жуйкова Т. А., Качина И. И., Алиева Э. Х., **Рязань.** Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В., **Самара.** Дупляков Д. В., Антимонова М. А., Муллова И. С., Черепанова Н. А., Лёксина А. А., **Санкт-Петербург.** Черкашин М. А., Рыков И. В., Наперов Е. В., **Сочи.** Зыков М. В., Бедикян А. Х., Круберг Л. К., Селиванова Н. Б., Мартиросян Е. Ф., **Тверь.** Алексеев Д. В., Разыграев Р. А., Голубева М. А., Полевова И. В., **Томск.** Рябов В. В., Васильцева О. Я., Сыркина А. Г., Лебедева М. В., **Улан-Удэ.** Донирова О. С., Дониров Б. А., Булутова Н. О., **Ульяновск.** Мензоров М. В., Касалинская В. В.

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; [3]ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; [4]ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; [5]ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета; зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Атаканова А. Н. — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3000-1202, Неешпапа А. Г. — врач-кардиолог, аспирант, ORCID: 0000-0002-6808-9959, Черепанова Н. А. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; врач-кардиолог, ORCID: нет, Муллова И. С.* — к.м.н., врач-кардиолог; старший лаборант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Шмидт Е. А. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 19.04.2020
Рецензия получена 25.05.2020
Принята к публикации 28.05.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Муллова И. С., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849

Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment

Erlikh A. D.[1,2], Atakanova A. N.[1], Neeshpapa A. G.[3], Cherepanova N. A.[4,5], Mullova I. S.[4,5], Barbarash O. L.[3], Berns S. A.[3], Shmidt E. A.[3], Duplyakov D. V.[4,5]

Aim. To assess the features of diagnosis, treatment and outcomes of pulmonary embolism (PE) in patients of Russian hospitals.

Material and methods. The register included all hospitalized patients with PE identified by any diagnostic method. Duration of inclusion was 12 months. In-hospital period management was assessed. Information about the included patients was provided by 20 hospitals from 15 Russian cities.

Results. For the period from April 15, 2018 to April 15, 2019, 609 patients were included in the register (women — 50,7%, mean age — 63,0±14,5 years, minimum-maximum — 19-94 years). Among the known risk factors for PE, the most common were lower limb varicose veins (31,4%), heart failure (23,3%), previous deep vein thrombosis (19,4%), cancer (17,1%). The median time from symptom onset to suspicion/confirmation of PE was 4 days (1-3 quartiles — 1-8 days). Shortness of breath, syncope/presyncope, chest pain/discomfort, cough, leg pain or lower extremity asymmetry and hemoptysis were noted in 88,7%, 30,0%, 29,8%, 17,3%, 9,4% and 8,5% of patients, respectively. Echocardiography was performed in 89,5%, and Doppler ultrasound of lower limb veins — in 85,9% of patients. Signs of venous thrombosis were found in 57,8% of patients. Computed tomographic (CT) pulmonary angiography was performed in 89,2% of patients, pulmonary scintigraphy and pulmonary angiography — 0,8% each. In total, imaging technologies were used in 90,6% of patients, and signs confirming PE were found in 92,7%. Thrombolytic therapy (TLT) was performed in 25,0%; 92,0% of patients received anticoagulants. At the same time, unfractionated heparin (UFH) was injected subcutaneously in 26,3% of cases, and in one third of patients the drug was injected in doses unadjusted by body weight. In 42,7% of patients received UFH, the target activated partial thromboplastin time was not achieved. With warfarin treatment, the target international normalized ratio was achieved in only 48,4% of patients. Inferior vena cava filter placement and thrombectomy were performed in 1,3% each. During hospitalization (median — 11 days), 9,9% of patients died.

Conclusion. Symptoms and main risk factors for PE in Russian patients did not fundamentally differ from those previously known. There was good adherence to modern guidelines for the diagnosis of PE, but adherence to guidelines on drug therapy met requirements only in half of the cases. There was an excessive use of TLT, as well as the use of ineffective methods of administering and monitoring anticoagulant therapy.

Key words: pulmonary embolism, register, SIRENA, deep vein thrombosis, anticoagulants, thrombolysis, outcomes.

Relationships and Activities: none.

Register participants: Birobidzhan. Zhukova N. Yu., **Kazan.** Mayanskaya S. D., Gilmanov A. A., Akhundov R. N., Safina E. I., Rudneva T. V., Salakhutdinova L. M., Rizatdinova F. N., **Kemerovo.** Barbarash O. L., Kheraskov V. Yu., Shmidt E. A., Klimenkova A. V., Neeshpapa A. G., **Maikop.** Khatkhokhu M. G., **Moscow.** Merai I. A., Babaeva L. A., Teterina M. A., Romanenko K. V., Aryutina O. V., Berns S. A., Erlikh A. D., Ignatenko O. V., Callagov D. Z., Kuzub A. A., Klimenko A. S., Strelnikova Yu. S., Veselov G. A., Pichugina T. D., Kurenkov D. A., Kulakov V. F., Piksina G. F., Andreev D. A., Baturina O. A., Chashkina M. I., **Nizhny Novgorod.** Botova S. N., Pochinka I. G., Yurkova K. N., Koroleva L. Yu., Kovaleva G. V., Zlobina D. S., **Perm.** Lapin O. M., Syromyatnikova L. I., Dukhanina E. A., Pankova E. V., Shkuratova E. N., Zhuikova T. A., Kachina I. I., Alieva E. Kh., **Ryazan.** Nikulina N. N., Terekhovskaya Yu. V., **Samara.** Duplyakov D. V., Antimonova M. A., Mullova I. S., Cherepanova N. A., Leksina A. A., **St. Petersburg.** Cherkashin M. A., Rykov I. V., Naperov E. V., **Sochi.** Zykov M. V., Bedikyan A. H., Kruberg L. K., Selivanova N. B., Martirosyan E. F., **Tver.** Alekseev D. V., Razygraev R. A., Golubeva M. A., Polevova I. V., **Tomsk.** Ryabov V. V., Vasiltseva O. Ya., Syrkina A. G., Lebedeva M. V., **Ulan-Ude.** Donirova O. S., Donirov B. A., Bulutova N. O., **Ulyanovsk.** Menzorov M. V., Kasalinskaya V. V.

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; [3]Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; [4]Samara State Medical University, Samara; [5]V. P. Polyakova Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Atakanova A. N. ORCID: 0000-0002-3000-1202, Neeshpapa A. G. ORCID: 0000-0002-6808-9959, Cherepanova N. A. ORCID: none, Mullova I. S.* ORCID: 0000-0002-9321-6251, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
irinamullova@gmail.com

Received: 19.04.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 28.05.2020

For citation: Erlikh A. D., Atakanova A. N., Neeshpapa A. G., Cherepanova N. A., Mullova I. S., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3849

Венозные тромбоэмболии, включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), являются третьей по частоте причиной смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, составляя за год 100-200 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. При этом ТЭЛА является одним из наиболее угрожающих состояний как в терапевтической, так и в хирургической клинической практике. Данные о характере течения ТЭЛА, особенностях диагностики, лечения и исходах в реальной клинической практике ограничены. Наиболее крупное наблюдательное исследование у пациентов с ТЭЛА (n=2454) — регистр ICOPER — проводился >15 лет назад [3]. Относительно недавно — в 2011г — были опубликованы результаты регистра ТЭЛА — EMPEROR (n=1880) [4]. В нём, как и в регистре ICOPER, не было данных о российских пациентах. Информация о диагностике, лечении и исходах ТЭЛА в России крайне ограничена и хаотична. Опубликованы результаты нескольких одноцентровых регистров [5, 6], которые, несомненно, интересны, но не могут в полной мере отражать ситуацию с диагностикой и лечением ТЭЛА в российских стационарах.

Всё это подтверждает несомненную актуальность в получении объективных данных о характеристике пациентов с ТЭЛА, её диагностике, лечении и исходах в российских стационарах, и диктует целесообразность проведения регистра ТЭЛА в России.

Цель настоящего исследования состояла в оценке особенностей диагностики, лечения и исходов ТЭЛА у пациентов российских стационаров по данным регистра.

Материал и методы

Организация регистра. Инициаторами проведения российского регистра ТЭЛА стали врачи из Кемерово, Самары и Москвы. Участники инициативной группы сформулировали основные цели и задачи, выработали критерии включения и невключения, создали протокол регистра, организовали сбор участников. К участию в регистре были приглашены врачи стационаров, где лечатся пациенты с ТЭЛА. Ограничения для участия в регистре отсутствовали.

Основной информационной базой регистра стала специально созданная страница социальной сети Фейсбук (https://www.facebook.com/RussianPEregisrty/). Другими способами поиска участников стали рассылка информационных писем по электронной почте, выступления на научных медицинских мероприятиях. Регистру было дано название "СИРЕНА" (РосСИйский РЕгистр пациеНтов с тромбоэмболией лёгочной Артерии; RusSIan REgistry of pulmoNAry embolism).

Дизайн регистра. Регистр ТЭЛА СИРЕНА был наблюдательным проспективным исследованием. Длительность включения пациентов составила 12 мес. (от 15 апреля 2018г до 15 апреля 2019г). Наблюдение за включёнными пациентами до выписки из стационара/смерти в период госпитализации осуществлялось очно, а после выписки — через 3, 6 и 12 мес. — путём телефонных опросов.

Критерии включения и невключения. В регистр включались 2 категории пациентов:

А) Прижизненное включение. В регистр включались все без исключения пациенты, у которых в стационаре любым доступным способом выявлены признаки, позволяющие диагностировать наличие ТЭЛА. Это могли быть пациенты, госпитализированные с подозрением на ТЭЛА, с подозрением на другое заболевание, "маскирующее" ТЭЛА, а также пациенты, у которых симптомы и признаки ТЭЛА появились в стационаре во время госпитализации по иной причине.

Б) Посмертное (ретроспективное) включение. В эту категорию включались все умершие пациенты, у которых наличие ТЭЛА было выявлено только при проведении патологоанатомического исследования (независимо от того, была ли причиной смерти ТЭЛА либо другое заболевание).

В случае, если у умершего в стационаре пациента прижизненно не было подозрения на ТЭЛА, отсутствовали признаки, подтверждающие ТЭЛА, но ТЭЛА упоминалась в окончательном клиническом диагнозе, невыполнение патологоанатомического исследования (т.е. отсутствие объективного подтверждения ТЭЛА) являлось основанием не включать пациента в регистр.

Для прижизненного включения в регистр требовалось получить информированное согласие пациента.

Информация о стационарах-участниках регистра. Информацию о включённых пациентах предоставили 20 стационаров из 15 российских городов (Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Москва, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ). Среди участвующих стационаров 10 имели городское, 7 — областное или республиканское подчинение, 2 были клиническими базами научных или учебных организаций, а один — частная медицинская клиника.

Сбор, подготовка и обработка полученных данных. Для сбора полученных в ходе регистра данных с помощью специалистов www.zelenograd.ru была создана специализированная онлайн система. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий), данные представлялись в виде медианы с межквартильным размахом (Med (1-3 квартиль)). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$. Расчёт относительного риска проводился при помощи онлайн-калькулятора интернет-сайта www.medstatistic.ru.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

За 12 мес. в регистр было включено 660 пациентов. В статье будут представлены данные, касающиеся пациентов, у которых ТЭЛА была диагностирована за время лечения в стационаре.

Общая характеристика группы. В эту группу было включено 609 пациентов от 19 до 94 лет (женщины — 50,7%, средний возраст — 63,0±14,5 лет). Основные анамнестические и клинические характеристики включённых пациентов представлены в таблице 1.

Начало заболевания. Точное время начала симптомов ТЭЛА было известно у 475 (78,0%) пациентов. Среди пациентов с отсутствием точного времени

Таблица 1

Анамнестические характеристики пациентов, включённых в регистр

Показатель	Подгруппа прижизненной диагностики. N=609 (n, %)
ТЭЛА в прошлом	56; 9,2%
ТГВ в прошлом	118; 19,4%
из них с установленным постоянным кава-фильтром	4; 3,4%
Иммобилизация за последние 12 мес.	77; 12,6%
Если "ДА", то её причина:	
• травма	17; 22,7%
• хирургическая операция	26; 34,7%
• "неврология" (последствия инсульта, "ДЭП", деменция)	15; 20,0%
• длительная поездка, перелёт	9; 12,0%
• другое	8; 10,6%
Хирургическая операция за последние 12 мес.	95; 15,6%
Если "ДА", место/причина операции:	
• на органах ЖКТ	21; 22,1%
• травмы/ампутации ног	19; 20,0%
• гинекологические	12; 12,6%
• сосудистые (периферические вены, артерии)	14; 14,7%
• урологические	10; 10,5%
• на органах ЦНС	7; 7,4%
• на сердце	5; 5,3%
• другие	7; 7,4%
Порок сердца в прошлом, из них:	32; 5,3%
• митральный	9; 28,1%
• аортальный	11; 34,4%
• другой	12; 37,5%
Имплантированный постоянный ЭКС	13; 2,1%
Варикозная болезнь вен в прошлом	191; 31,4%
Тромбоцитопения/тромбофилия	27; 4,4%
Известный рак в прошлом, из них:	104; 17,1%
• выявлен <6 мес. назад	32; 30,8%
• выявлен от 6 мес. до 1 года назад	27; 26,0%
• выявлен >1 года назад	45; 43,2%
Если "ДА", то локализация рака (в зависимости от риска ТГВ):	
• очень высокий риск	10; 9,6%
• высокий риск	28; 26,9%
• другое	66; 63,5%
Отдалённые метастазы у пациентов с раком	36; 34,6%
Лечение рака в настоящее время	34; 32,7%
Если "ДА", то вид лечения:	
• гормонотерапия	3; 8,8%
• химиотерапия	27; 79,4%
• лучевая терапия	3; 8,8%
• хирургическое лечение	1; 2,9%
Перелом костей за последние 12 мес.	25; 4,1%
Если "ДА", то место перелома:	
• нога ниже колена	14; 56,0%
• таз/бедро	8; 32,0%
• позвоночник	1; 4,0%
• рука/плечо/ключица	2; 8,0%
ХСН в прошлом	142; 23,3%
• из них была госпитализация из-за ХСН в последние 12 мес.	38; 26,8%
Фибрилляция предсердий в прошлом	116; 19,0%
Инфаркт миокарда в последние 12 мес.	18; 3,0%
Коронарное вмешательство в прошлом	34; 5,6%
Инсульт/ТИА в прошлом	60; 9,9%
Артериальная гипертония в прошлом	400; 65,7%
Сахарный диабет:	
• был в прошлом	90; 15,2%
• впервые выявлен	105; 17,7%
Если "БЫЛ", то лечение:	
• пероральными препаратами	58; 64,4%
• инсулином	16; 17,8%
Гемотрансфузия в последние 12 мес.	18; 3,0%
Установка центрального венозного катетера в прошлом	47; 7,7%
Приём гормональных препаратов в последние 12 мес.	19; 3,1%
Известная ХОБЛ в прошлом	54; 8,9%
Известная хроническая болезнь почек	55; 9,0%
Известное ВИЧ-инфицирование	2; 0,3%

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЭКС — электрокардиостимулятор.

начала симптомов, приблизительное время от начала симптомов до подозрения/подтверждения ТЭЛА составило <1 нед. у 26,0%, а 1 нед. и более — у 74,0%.

Время, прошедшее от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА, было известно у 448 (73,6%) пациентов. Медиана этого времени составила 4 дня (1-3 квартили 1-8 дней). Длительность времени от начала симптомов до подтверждения ТЭЛА в срок до 1 сут. была выявлена у 140 (31,3%) пациентов. Наиболее частым симптомом заболевания у включённых пациентов была одышка/нехватка воздуха — у 540 (88,7%) пациентов. На боль/дискомфорт в грудной клетке жаловались 178 (29,8%) пациентов. Синкопальное/пресинкопальное состояние или головокружение в качестве одного из симптомов отмечалось у 179 (30,0%) пациентов. У 56 (9,4%) человек были выявлены симптомы, связанные с болью в нижней конечности или их асимметрией. Кашель в качестве одного из симптомов ТЭЛА отмечался у 103 (17,3%), а кровохарканье — у 51 (8,5%) пациента. Бессимптомное течение болезни было зарегистрировано у 22 (3,7%) пациентов.

Таблица 2

Основные клинические характеристики включённых пациентов

Показатель	Значения
Систолическое АД; мм рт.ст. (среднее±ст.откл.)	124,6±24,9 (минимум-максимум 50-250)
Доля пациентов с систолическим АД <90 мм рт.ст.; n (%)	30 (4,9%)
Диастолическое АД; мм рт.ст. (среднее±ст.откл.)	76,6±14,7 (минимум-максимум 0-140)
Частота сердечных сокращений; уд./мин (среднее±ст.откл.)	94,8±19,5 (минимум-максимум 52-180)
Частота дыхания в мин (среднее±ст.откл.)	21,2±4,6 (минимум-максимум 11-49)
Насыщение крови кислородом в % (среднее±ст.откл.)	92,3±5,9% (минимум-максимум 59-100)
Цианоз; n (%):	
– акроцианоз	152 (26,1%)
– массивный цианоз	24 (4,1%)
Увеличение шейных вен; n (%)	36 (5,9%)
Влажные хрипы в лёгких; n (%)	105 (17,2%)
Ассиметрия ног; n (%)	217 (35,6%)
Отёки ног; n (%)	223 (36,6%)
Показатели первой ЭКГ	
Основной ритм; n (%):	
– синусовый	576 (94,6%)
– фибрилляция/трепетание предсердий	10 (1,6%)
– ритм кардиостимулятора	6 (1,0%)
– узловой	4 (0,7%)
– асистолия	9 (1,5%)
– другой	4 (0,7%)
Блокада ножки пучка Гиса; n (%):	
– левая	31 (5,1%)
– правая	78 (12,8%)
SI-QIII	152 (25,0%)
Смещения сегмента ST; n (%):	
– элевация	35 (5,7%)
– депрессия	47 (7,7%)
Отрицательные зубцы T; n (%)	239 (39,2%)
Лабораторные показатели; медиана (1-3-й квартили)	
Гемоглобин; г/л	133,0 (117,0-148,0)
Гематокрит; %	40,5 (36,2-45,0)
Лейкоциты; тыс./мкл	9,1 (7,2-11,8)
Тромбоциты; тыс./мкл	212,0 (164,0-264,0)
Креатинин; мкмоль/л	99,0 (83,0-120,0)
Глюкоза; ммоль/л	6,3 (5,4-7,9)
D-димер; нг/мл	5000 (2500-6000)

Сокращения: АД — артериальное давление, ст.откл. — стандартное отклонения, ЭКГ — электрокардиограмма.

Среди всех включённых пациентов 381 человек (62,6%) был госпитализирован с подозрением на ТЭЛА, остальные (37,4%) были либо госпитализированы с подозрением на другое заболевание, либо у них ТЭЛА развилась в стационаре при проведении лечения от другого заболевания.

Основные клинические характеристики, полученные при поступлении, представлены в таблице 2.

Диагностика ТЭЛА. Эхокардиография, в связи с подозрением на ТЭЛА, была выполнена у 545 (89,5%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка была оценена у 495 человек. Медиана её значения составила 58% (52-63); у 37 (7,5%) пациентов фракция выброса левого желудочка была <40%. Медианы размера правого желудочка и правого предсердия составили, соответственно, 32 (28-37) мм и 47 (41-53) мм. Медиана значения систолического давления в лёгочной артерии составила 50 (39-65) мм рт.ст. У 22 пациентов (4,0%) был обнаружен тромб в правых отделах сердца; у 82 (15,0%) выявлено нарушение сократимости правого желудочка. Значение TAPSE (систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца) было оценено у 47 (8,6%) пациентов. Медиана этого показателя составила 1,6 (1,4-2,0) см.

Ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей была выполнена у 523 пациентов (85,9%). Признаки венозного тромбоза по данным ультразвуковой допплерографии обнаружены у 302 (57,8%) пциентов. Частота различной локализации венозных тромбозов представлена в таблице 3.

Компьютерная томография лёгочной артерии для подтверждения ТЭЛА проведена 89,2% пациентов (543 пациента), сцинтиграфия лёгких и ангиография лёгочной артерии — по 0,8% (по 5 пациентов). Итого, визуализирующие технологии были использованы у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 493 пациентов (92,7%).

Таблица 3

Частота выявления тромбоза в венах различной госпитализации

	Тромбоз	Окклюзия	Флотация
Суральные вены	136 (26,0%)	89 (17,0%)	2 (0,4%)
Коммуникантные вены	13 (2,5%)	9 (1,7%)	1 (0,2%)
Подколенная вена	245 (46,8%)	161 (30,8%)	11 (2,1%)
Большая подкожная вена	53 (10,1%)	28 (5,4%)	2 (0,4%)
Бедренная вена	208 (39,8%)	133 (25,4%)	33 (6,3%)
Подвздошная вена	55 (10,5%)	31 (5,9%)	7 (1,3%)
Нижняя полая вена	6 (1,1%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Печёночная вена	1 (0,2%)	-	-
Почечная вена	1 (0,2%)	-	-
Плечевая вена	3 (0,6%)	-	-
Подключичная вена	2 (0,4%)	-	-
Ярёмная вена	3 (0,6%)	-	-

Примечание: данные представлены в виде N (%).

Лечение ТЭЛА. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась 152 пациентам с ТЭЛА (25,0%). Среди тех, у кого были указаны показания к проведению ТЛТ (n=119), только у 50 (42,0%) такими явились низкое артериальное давление или шок. У остальных пациентов известными показаниями к ТЛТ стали выраженная одышка/дыхательная недостаточность — у 19 (16,0%), массивный венозный тромбоз — у 7 (5,9%), признаки массивной/субмассивной ТЭЛА — у 10 (8,4%), признаки высокого/умеренного риска — у 12 (10,1%) пациентов. Медиана времени от диагностики ТЭЛА до начала ТЛТ составила 120 (60-225) мин. У 93 пациентов (61,6%) препаратом, который использовался в качестве фибринолитика, была альтеплаза, а у 53 (35,1%) — стрептокиназа. Ещё у 6 пациентов (3,3%) для ТЛТ использовались тенектеплаза, урокиназа или другой препарат. Медиана длительности введения фибринолитика составляла 2,0 (2,0-14,0) ч (минимум-максимум — 0,3-35,0 ч).

Антикоагулянтная терапия за время стационарного лечения была назначена 560 пациентам (92,0%). Парентеральные антикоагулянты вводились 474 (77,8%), а оральные антикоагулянты (ОАК) получали 457 (75,0%) пациентов. Частота использования различных антикоагулянтов в стационаре представлена на рисунке 1. Надо отметить, что нефракционированный гепарин (НФГ) в виде внутривенного болюса с последующей инфузией вводился 199 пациентам (73,7%), а в остальных случаях (26,3%) — подкожно или только внутривенным болюсом. При этом целевой уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) во время использования НФГ был достигнут в 42,7% случаев.

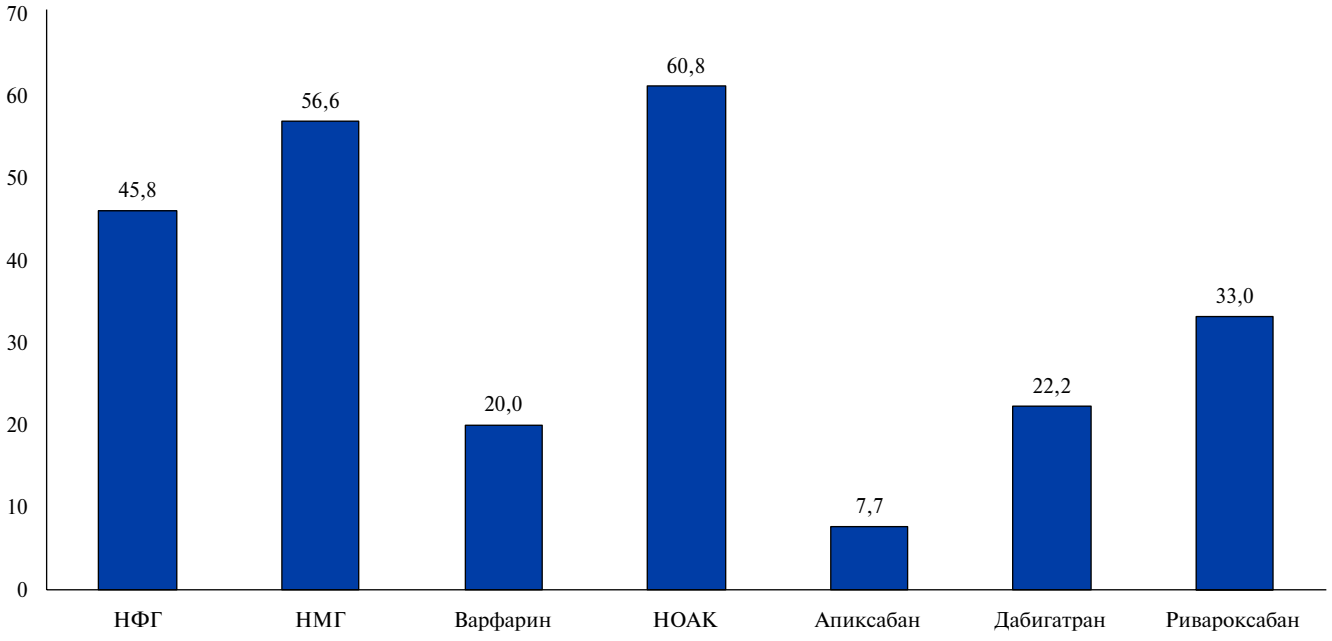


Рис. 1. Частота назначения разных антикоагулянтов во время стационарного лечения.
Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин К ассоциированный оральный антикоагулянт, НФГ — нефракционированный гепарин.

Среди низкомолекулярных гепаринов (НМГ) наиболее часто применялся эноксапарин — 88,9% случаев. Фондапаринукс, надропарин и далтепарин применялись в 5,5%, 4,4% и 1,2%, соответственно. Только у 92 пациентов, получавших НМГ (32,2%), таковые использовались в дозах, правильно скорректированных по массе тела, а у 194 (67,8%) их доза была либо выше, либо ниже необходимой.

ОАК для лечения ТЭЛА в стационаре получили 447 пациентов (73,4%). Частота использования разных ОАК представлена на рисунке 1. Среди пациентов, получавших варфарин, целевое международное нормализованное отношение в стационаре было достигнуто у 59 (48,4%) человек. При выписке из стационара любой антикоагулянт получали 414 пациентов (75,4% от всех выписанных).

Процедура тромбэктомии была выполнена у 8 пациентов (1,3%). Стольким же пациентам была выполнена установка кава-фильтра в связи с ТЭЛА. Из них 5 пациентам был имплантирован временный фильтр, а трём — постоянный. Невозможность использовать антикоагулянты стала показанием к установке кава-фильтра у 3 пациентов, а ещё у 4 таким показанием был большой размер венозного тромба или его флотация.

Медикаментозную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатором и петлевым диуретиком в стационаре получали 47,6%, 59,1% и 28,6% пациентов, соответственно. Прессорные препараты были назначены 70 пациентам (11,5%), из которых 22 (31,4%) получили допамин, 7 (10,0%) — добутамин, 16 (22,9%) — норадреналин, а 13 пациентов (18,6%) лечились несколькими прессорными препаратами. Объединённая группа с систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст. и тех, кто получил прессорный препарат, составила 78 пациентов (12,8%). За время стационарного лечения 309 пациентов (50,9%) получали кислород, а 45 (7,4%) потребовалась искусственная вентиляция лёгких.

Исходы госпитализации. Медиана длительности пребывания в стационаре составила 11 (7-15) дней. За время госпитализации умерло 60 пациентов (9,9%). Патологоанатомическое исследование проводилось у 48 (80,0% от всех умерших) пациентов и у всех подтвердило наличие ТЭЛА.

Течение болезни осложнилось развитием острой сердечной недостаточности у 45 (7,4%), а шоком — у 16 (2,3%) пациентов. Пневмония была диагностирована у 105 (17,2%) пациентов. У 25 (4,1%) человек во время госпитализации случилось кровотечение. Тяжёлое кровотечение (3-5 тип по классификации BARC) было у 6 пациентов (1,0% от всех включённых и 24,0% от всех случаев кровотечения).

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе анализа данных российского регистра ТЭЛА СИРЕНА, с одной стороны, являются уникальными, т.к. ранее не было информации о “портрете” пациента с ТЭЛА, исходах и лечении данного патологического состояния одновременно в нескольких российских регионах. С другой стороны, авторы понимают некоторую ограниченность представленных данных и сложность их интерпретации в связи с разнородностью проявления ТЭЛА и отсутствием единых подходов к организации оказания помощи этой категории пациентов.

Прежде всего, обращает внимание гетерогенность первых симптомов ТЭЛА, что является одной из причин сложности диагностики данной патологии. Причём по частоте встречаемости ключевых симптомов результаты регистра СИРЕНА во многом совпали с данными регистра 20-летней давности ICOPER. В частности, в регистрах СИРЕНА и ICOPER пациенты в качестве дебюта заболевания отмечали одышку в 89% и 80%, синкопальное/пресинкопальное состояние в 30% и 20%, кашель в 17% и 20%, боль в нижней конечности или их асимметрия в 9% и 15%, кровохарканье в 9% и 10% случаев, соответственно. Многоликость первых симптомов ТЭЛА продемонстрирована и в американском регистре 2011г, где наиболее частыми симптомами были одышка (72%), боль в груди (39%) и отек конечностей, свидетельствующий о ТГВ (24%), и лишь у 5% пациентов заболевание дебютировало с синкопальных состояний [4]. В этом же исследовании показано, что среди 2250 пациентов, скринированных в исследование, диагноз ТЭЛА подтвердился у 83,5% пациентов посредством визуализации тромбов в ветвях легочной артерии. В представленном нами исследовании визуализация тромбов была проведена у 90,6% пациентов, а признаки, подтверждающие ТЭЛА, были обнаружены у 92,7% включенных больных, что свидетельствует об эффективности используемых в российских клиниках алгоритмов диагностики.

Ранняя диагностика ТЭЛА (до суток) наиболее вероятна при наличии классической клинической картины в виде выраженной одышки, болевого синдрома и артериальной гипотензии. Однако в моносимптомных случаях причину одышки удается правильно установить в течение 7-10 дней. В представленном исследовании лишь у трети пациентов диагноз ТЭЛА был определен в течение суток от начала симптомов, у подавляющего числа больных на постановку правильного диагноза потребовалось от 2 до 8 дней. В доступных публикациях сроки постановки диагноза также варьируются от суток до 2 нед. в зависимости от тяжести заболевания, сопутствующей патологии и диагностических возможностей клиники [7, 8].

Среди известных факторов, предрасполагающих к развитию ТЭЛА, в регистре СИРЕНА наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (31,4%), артериальная гипертензия (65,7%) известная хроническая сердечная недоста-

точность (ХСН) (23,3%), ТГВ в прошлом (19,4%), известный рак (17,1%), хирургическая операция за последние 12 мес. (15,6%), иммобилизация за последние 12 мес. (12,6%), перенесённый инсульт/транзиторная ишемическая атака (9,9%). Проводя сравнительный анализ с результатами регистрового исследования EMPEROR (2011) можно отметить, что российские пациенты имеют сопоставимую частоту факторов риска [4]. Так, среди пациентов данного регистра артериальная гипертензия встречалась у 45,6% пациентов, ТГВ — у 11,9%, злокачественные новообразования — у 22,3%, недавняя госпитализация — у 23,8% и оперативное лечение — у 14,4%. Обращает на себя внимание, что значительно меньшее количество пациентов среди пациентов США имело клинические признаки ХСН (7,5%) и перенесенный инсульт (2,8%). Данный факт может быть обусловлен большим возрастом пациентов с ТЭЛА российской популяции (63 vs 56,5 лет), а также меньшей приверженностью к лечению основной сердечно-сосудистой патологии.

Следует отметить, что в российских клиниках >85% пациентов проведены ультразвуковые методы исследования сердца и вен нижних конечностей, а также визуализация тромбов в ветвях легочной артерии, что демонстрирует высокое качество подходов к диагностике ТЭЛА с позиции современных рекомендаций.

Характеризуя данные о лечении пациентов с ТЭЛА, следует прежде всего обратить внимание на очень высокую частоту ТЛТ при относительно небольшой доле пациентов с предположительно высоким риском. Огорчительным можно считать то, что у большинства пациентов ТЛТ выполняется по показаниям, отличным от тех, что указаны в клинических руководствах. Данный факт требует тщательного анализа подходов к стратификации риска пациентов с ТЭЛА с целью выбора наиболее приемлемой тактики лечения с позиции современных рекомендаций и учета риск/польза для пациента [9]. В представленном регистре не указывался расчетный индекс PESI, который объективно стратифицирует пациента в группу риска и определяет необходимость реперфузионной терапии, при этом ТЛТ получили 25% пациентов, в то время как, по данным одноцентрового исследования Ботовой С. Н. и др. (2016), показания к реперфузионной терапии имеют 40% больных ТЭЛА [5]. В последующих публикациях мы приведем более подробный анализ, позволяющий оценить эффективность используемых подходов к определению показаний/противопоказаний к ТЛТ в российских стационарах.

Антикоагулянтное лечение было назначено подавляющему большинству пациентов в регистре СИРЕНА, но некоторые его особенности вызывают тревогу. Так, у 1/4 пациентов, получавших НФГ, он использовался не в рекомендованном режиме, а у большего числа пациентов на фоне лечения НФГ не было достигнуто целевого удлинения АЧТВ. Использование НМГ также вызывает много вопросов, т.к. у >2/3 пациентов, получавших НМГ, дозирование его было неправильным, некорригированным по массе тела.

Госпитальная летальность у пациентов в регистре СИРЕНА составила 10%, что может казаться несколько выше, чем можно найти в литературных данных — ~7% [10].

В целом следует отметить, что данные, полученные в ходе проведения регистра ТЭЛА СИРЕНА, представляют несомненный интерес и дают представление об основных тенденциях и особенностях диагностики и лечения ТЭЛА в российских стационарах. При этом полученные результаты требуют дальнейшей детальной оценки и дополнительного анализа, что будет представлено в последующих публикациях.

Ограничения исследования. Важными ограничениями регистра СИРЕНА является участие небольшого количества стационаров, что не позволяет в полной мере утверждать о репрезентативности анализируемых данных для России в целом. Кроме того, отсутствие чётких критериев диагностики ТЭЛА, в качестве критериев включения в регистр, могло повлиять на полученные результаты, хотя точность диагностики и не была первичной целью исследования.

Заключение

В ходе проведения российского регистра ТЭЛА СИРЕНА были выявлены следующие особенности:

1. Наиболее часто с развитием ТЭЛА были связаны такие факторы, как варикозная болезнь вен нижних конечностей, ХСН, ТГВ, рак, инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, а также хирургическая операция и иммобилизация за последние 12 мес.
2. Симптоматика ТЭЛА у включённых пациентов принципиально не отличалась от описываемых в других исследованиях.
3. В лечении пациентов с ТЭЛА обращает на себя внимание избыточно частое применение фибринолиза, неполноценное лечение антикоагулянтами (редкое достижение целевого АЧТВ при использовании НФГ, несбалансированное по массе тела применение НМГ).

Участники Регистра: Биробиджан. Жукова Н. Ю., **Казань.** Маянская С. Д., Гильманов А. А., Ахундов Р. Н., Сафина Э. И., Руднева Т. В., Салахутдинова Л. М., Ризатдинова Ф. Н., **Кемерово.** Барбараш О. Л., Херасков В. Ю., Шмидт Е. А., Клименкова А. В., Неешпапа А. Г., Майкоп. Хатхоху М. Г., **Москва.** Мерай И. А., Бабаева Л. А., Тетерина М. А., Романенко К. В., Арютина О. В., Бернс С. А., Эрлих А. Д., Игнатенко О. В., Каллагов Д. З., Кузуб А. А., Клименко А. С., Стрельни-

кова Ю. С., Веселов Г. А., Пичугина Т. Д., Куренков Д. А., Кулаков В. Ф., Пиксина Г. Ф., Андреев Д. А., Батурина О. А., Чашкина М. И., **Нижний Новгород.** Ботова С. Н., Починка И. Г., Юркова К. Н., Королёва Л. Ю., Ковалёва Г. В., Злобина Д. С., **Пермь.** Лапин О. М., Сыромятникова Л. И., Духанина Е. А., Панькова Е. В., Шкуратова Е. Н., Жуйкова Т. А., Качина И. И., Алиева Э. Х., **Рязань.** Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В., **Самара.** Дупляков Д. В., Антимонова М. А., Муллова И. С., Черепанова Н. А., Лёксина А. А., **Санкт-Петербург.** Черкашин М. А., Рыков И. В., Наперов Е. В., **Сочи.** Зыков М. В., Бедикян А. Х., Круберг Л. К., Селиванова Н. Б., Мартиросян Е. Ф., **Тверь.** Алексеев Д. В., Разыграев Р. А., Голубева М. А., Полевова И. В., **Томск.** Рябов В. В., Васильцева О. Я., Сыркина А. Г., Лебедева М. В., **Улан-Удэ.** Донирова О. С., Дониров Б. А., Булутова Н. О., **Ульяновск.** Мензоров М. В., Касалинская В. В.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;8(3):370-2. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162545.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9):1386-9. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
4. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):700-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.
5. Botova SN, Pochinka IG, Dvornikova MI, et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register. Cardiology N. O.T. 2016;3:95-99. (In Russ.) Ботова С. Н., Починка И. Г., Дворникова М. И. и др. Клиническая характеристика тромбоэмболии лёгочной артерии по данным госпитального регистра. Кардиология Н. М.О. 2016;3:95-99.
6. Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova TV, et al. Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary embolism. Russ J Cardiol. 2015;(3):18-24. (In Russ.) Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Муллова И. С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):18-24. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-18-24.
7. Kuznetsov AB, Boyarinov GA. Early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2016;8(4):330-6. (In Russ.) Кузнецов А. Б., Бояринов Г. А. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор). Современные технологии в медицине. 2016;8(4):330-6.
8. Berns SA, Shmidt EA, Nagirniyak OA. Management of patients with pulmonary embolism in the cardiac hospital from position of modern European Society Of Cardiology Guidelines. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;4:90-6. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А. Ведение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:90-6. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-90-96.
9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et. al. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98:756-64.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3985

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

Ткачёва О.Н.[1], Воробьёва Н.М.[1], Котовская Ю.В.[1], Остроумова О.Д.[2], Черняева М.С.[3], Силютина М.В.[4], Чернов А.В.[4], Тестова С.Г.[4], Овчарова Л.Н.[5], Селезнева Е.В.[5]

Цель. Изучить распространённость гериатрических синдромов и оценить их взаимосвязи с синдромом старческой астении (СА) у лиц в возрасте ≥65 лет, проживающих в регионах Российской Федерации с различными демографическими, климатическими и социально-экономическими характеристиками.
Материал и методы. Обследовали 664 пациента в возрасте 65-107 лет (средний возраст 79±9 лет; 25% мужчин), проживающих в Москве (n=365) и Воронеже (n=299). Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку, которая состояла из двух этапов: анкетирования по специально разработанному опроснику и объективного обследования.
Результаты. Распространённость синдрома СА составила 66,4%, в т.ч. у лиц в возрасте 65-74 года — 47,4%, 75-84 года — 71,1% и ≥85 лет — 82,8% (p для тренда <0,001). Синдром СА был ассоциирован с возрастом (отношение шансов (ОШ) 2,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,89-2,93; p<0,001) и женским полом (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,06-2,18; p=0,024). Пациенты с синдромом СА имели более низкий социально-экономический статус. Также выявлены тесные ассоциации СА с другими гериатрическими синдромами (когнитивные нарушения, депрессия, дефициты зрения и слуха, недержание мочи, падения, высокий риск падений, базовая и функциональная зависимость в повседневной жизни, мальнутриция) с ОШ от 1,32 до 7,22.
Заключение. Первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ указывают на высокую частоту синдрома СА у лиц в возрасте ≥65 лет и тесную ассоциацию СА с другими гериатрическими синдромами и социально-экономическими факторами.

Ключевые слова: гериатрический синдром, старческая астения, эпидемиологическое исследование, пожилой пациент.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ.

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России — ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; [2]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; [3]ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ, Москва; [4]ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; [5]Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, Москва, Россия.

Ткачёва О.Н. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Воробьёва Н.М.* — д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, ORCID: 0000-0002-6021-7864, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Остроумова О.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Черняева М.С. — к.м.н., врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-3091-7904, Силютина М.В. — к.м.н., доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ORCID: 0000-0001-7670-2947, Чернов А.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ORCID: 0000-0001-8462-7270, Тестова С.Г. — ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, ORCID: 0000-0001-6921-3002, Овчарова Л.Н. — д.э.н., проректор, ORCID: 0000-0002-7266-707X, Селезнева Е.В. — к.э.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-6623-6815.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalyavorobjeva@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КГО — комплексная гериатрическая оценка, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, СА — старческая астения.

Рукопись получена 29.06.2020
Рецензия получена 08.08.2020
Принята к публикации 14.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Остроумова О.Д., Черняева М.С., Силютина М.В., Чернов А.В., Тестова С.Г., Овчарова Л.Н., Селезнева Е.В. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3985. doi:10.15829/1560-4071-2020-3985

Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study

Tkacheva O.N.[1], Vorob'eva N.M.[1], Kotovskaya Yu.V.[1], Ostroumova O.D.[2], Chernyaeva M.S.[3], Silyutina M.V.[4], Chernov A.V.[4], Testova S.G.[4], Ovcharova L.N.[5], Selezneva E.V.[5]

Aim. To study the prevalence of geriatric syndromes and assess their relationship with senile asthenia in persons aged ≥65 years living in Russian regions with different demographic, climatic and socio-economic characteristics.
Material and methods. We examined 664 patients aged 65-107 years (mean age, 79±9 years; men, 25%) living in Moscow (n=365) and Voronezh (n=299). All patients underwent a comprehensive geriatric examination, which consisted of two stages: a survey with original questionnaire and an objective examination.
Results. The prevalence of senile asthenia was 66,4%, including 47,4% in people aged 65-74, 71,1% — 75-84 years, and 82,8% — ≥85 years (p for trend <0,001). Senile asthenia was associated with age (odds ratio (OR), 2,36; 95% confidence interval (CI), 1,89-2,93; p<0,001) and female sex (OR, 1,52; 95% CI 1,06-2,18; p=0,024). Patients with senile asthenia had a lower socioeconomic status. Also, close associations of senile asthenia with other geriatric syndromes (dementia, depression, vision and hearing impairment, incontinence, falls, high risk of falls, functional decline, failure to thrive) with OR from 1,32 to 7,22 were revealed.
Conclusion. The first results of the EVCALIPT study indicate a high incidence of senile asthenia in persons aged ≥65 years and its close association with other geriatric syndromes and socio-economic factors.

Key words: geriatric syndrome, senile asthenia, epidemiological study, elderly patient.

Relationships and Activities. The paper was performed within the state assignment of the Pirogov Russian National Research Medical University.

[1]Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; [3]Hospital for War Veterans № 2, Moscow; [4]N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; [5]National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia.

Tkacheva O.N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Vorob'eva N.M.* ORCID: 0000-0002-6021-7864, Kotovskaya Yu.V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Ostroumova O.D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Chernyaeva M.S. ORCID: 0000-0003-3091-7904, Silyutina M.V. ORCID: 0000-0001-7670-2947, Chernov A.V. ORCID: 0000-0001-8462-7270, Testova S.G. ORCID: 0000-0001-6921-3002, Ovcharova L.N. ORCID: 0000-0002-7266-707X, Selezneva E.V. ORCID: 0000-0001-6623-6815.

*Corresponding author:
natalyavorobjeva@mail.ru

Received: 29.06.2020 **Revision Received:** 08.08.2020 **Accepted:** 14.08.2020

For citation: Tkacheva O.N., Vorob'eva N.M., Kotovskaya Yu.V., Ostroumova O.D., Chernyaeva M.S., Silyutina M.V., Chernov A.V., Testova S.G., Ovcharova L.N., Selezneva E.V. Prevalence of geriatric syndromes in persons over 65 years: the first results of the EVCALIPT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3985. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3985

В последние годы в Российской Федерации (РФ), как и во всём мире, отмечается значительный рост численности населения пожилого и старческого возраста и увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Пожилые люди — особая, более уязвимая, категория пациентов, нуждающаяся в иных подходах при организации медицинской помощи, чем лица молодого и среднего возраста, поскольку с возрастом не только увеличивается распространённость хронических неинфекционных заболеваний, но и возникают различные гериатрические синдромы, наличие которых ухудшает качество жизни, повышает риск функциональных нарушений и неблагоприятных исходов (смерти, повторных госпитализаций, зависимости от посторонней помощи, потребности в долгосрочном уходе). Поэтому главной задачей гериатрической медицины является ведение пациентов пожилого и старческого возраста с острыми или хроническими заболеваниями посредством обеспечения комплексного медико-социального подхода с учётом полиморбидности, утраты автономности, наличия старческой астении (СА) и других гериатрических синдромов.

В настоящее время в РФ отсутствуют данные о распространённости возраст-ассоциированных заболеваний, СА и других гериатрических синдромов среди лиц пожилого и старческого возраста. Однако такие данные абсолютно необходимы как для совершенствования оказания медико-социальной помощи пожилым людям, так и для планирования её адекватного финансового обеспечения. С целью получения подобной информации в 2018г было организовано исследование ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследоВание распространённости гериатричесКих синдромов и возрАст-ассоциированных забоЛеванИй у Пожилых людей в регионах РФ с разными климаТическими, экономическими и демографическими характеристиками), первые результаты которого представлены в данной статье.

Цель исследования: изучить распространённость гериатрических синдромов и оценить их взаимосвязи с синдромом СА у лиц в возрасте ⩾65 лет, проживающих в различных регионах РФ.

Материал и методы

В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 различных регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; г. Воронеж и Воронежская область; г. Москва; г. Саратов; г. Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые были обследованы в период с апреля 2018г по октябрь 2019г. Критериями включения являлись возраст ⩾65 лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Участников распределили на 3 возрастные подгруппы: 65-74 года, 75-84 года и ⩾85 лет.

Комплексная гериатрическая оценка (КГО) состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование; и проводилась одномоментно силами врача-гериатра и гериатрической медицинской сестры по месту нахождения или проживания пациента: в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому.

Опросник включал модули "Социально-экономический статус", "Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний", "Хронические неинфекционные заболевания", "Акушерско-гинекологический анамнез", "Лекарственная терапия", "Падения и риск падений", "Хроническая боль", "Сенсорные дефициты", "Состояние полости рта", "Недержание мочи и кала", "Использование вспомогательных средств", "Результаты лабораторного обследования", а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу "Возраст не помеха", гериатрическую шкалу депрессии GDS-15, шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, шкалу базовой функциональной активности (индекс Бартел), скрининговую часть краткой шкалы оценки питания MNA, индекс коморбидности Charlson, визуально-аналоговую шкалу для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало краткую батарею тестов физического функционирования SPPB,

Таблица 1

Демографические, антропометрические и социально-экономические характеристики пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	Все пациенты (n=664)	Возрастные подгруппы			p для тренда
		65-74 года (n=234)	75-84 года (n=218)	⩾85 лет (n=212)	
Возраст, годы (M±SD)	79,3±8,8	69,4±2,6	79,8±2,4	89,6±3,8	-
Мужской пол, %	25,2	30,8	22,0	22,2	0,048
Индекс массы тела, кг/м^2 (M±SD)	28,4±5,4	30,1±5,4	28,8±5,3	26,1±4,8	<0,001
Масса тела, %					
Дефицит	1,2	0,9	0,5	2,4	0,161
Норма	29,3	16,7	26,6	46,0	<0,001
Избыток	35,0	37,3	33,0	34,6	0,623
Ожирение	34,4	45,1	39,9	17,1	<0,001
Степени ожирения, % (n=228)					0,578
I	67,5	63,8	72,4	66,7	
II	22,8	23,8	21,8	22,2	
III	9,6	12,4	5,7	11,1	
Семейное положение, %					
Официальный брак	33,8	53,6	31,2	14,6	<0,001
Вдовые	56,0	32,6	60,1	77,4	<0,001
В разводе	8,0	10,7	6,4	6,6	0,160
Холост/не замужем	2,1	2,6	2,3	1,4	0,679
Брак без регистрации	0,2	0,4	0	0	0,397
Одинокие (не имеющие партнёра), %	66,1	45,9	68,8	85,4	<0,001
Наличие детей, %	90,8	93,6	93,1	85,3	0,004
Количество детей [Me (25%; 75%)]	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,371
Тип проживания, %					
Одинокое	34,2	22,7	39,4	41,5	<0,001
В семье	59,1	76,0	55,0	44,8	<0,001
Интернат/дом престарелых	6,6	1,3	5,5	13,7	<0,001
Количество проживающих в семье					<0,001
Me (25%; 75%)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 1,75)	
M±SD	2,1±1,3	2,4±1,4	2,0±1,2	1,9±1,1	
Образование, %					
Нет официального образования	0,6	0	0,5	1,4	0,147
Начальное/неполное начальное	13,0	3,4	12,9	23,7	<0,001
Среднее/неполное среднее	24,4	18,0	26,3	29,4	0,015
Средне-специальное	32,8	41,2	29,5	27,0	0,003
Высшее/неполное высшее	26,6	33,5	28,1	17,5	0,001
Высшее + учёная степень	2,6	3,9	2,8	0,9	0,149
Инвалидность, %	64,8	51,5	64,2	80,0	<0,001
Группа инвалидности, % (n=428)					
1	7,7	7,5	4,3	10,7	0,108
2	68,0	46,7	72,9	79,2	<0,001
3	24,3	45,8	22,9	10,1	<0,001
Продолжают работать, %	6,3	15,0	3,2	0	<0,001
Материальные возможности, %					
Низкие	28,4	23,6	24,3	37,9	0,001
Средние	68,7	70,0	74,3	61,6	0,016
Высокие	2,9	6,4	1,4	0,5	<0,001

динамометрию, тест Мини-Ког, измерение роста, массы тела, артериального давления и частоты сердечных сокращений, ортостатическую пробу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: масса тела (кг)/(рост (м))^2. Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2; избыточной — при ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2. При ИМТ ⩾30,0 кг/м^2 диагностировали ожирение; при ИМТ <18,5 кг/м^2 — дефицит массы тела.

Врач оценивал когнитивные функции и заполнял модули “Хронические неинфекционные заболевания”, “Лекарственная терапия”, “Акушерско-гинекологический анамнез” и “Результаты лабораторного обследования”. Медицинская сестра заполняла все

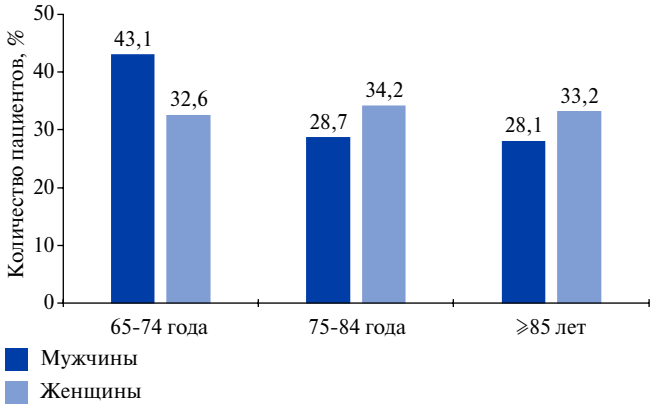


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту и полу (n=664).

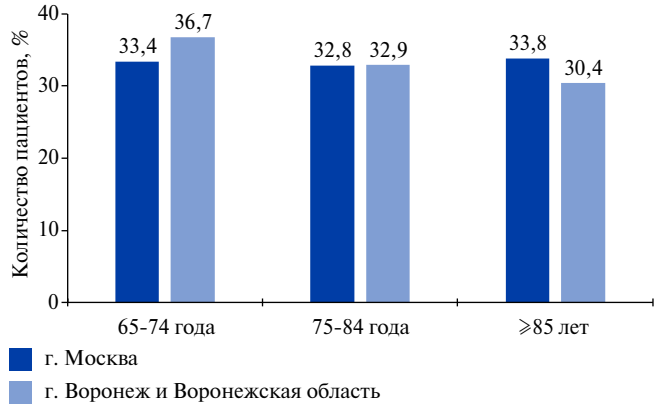


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту и региону проживания (n=664).

остальные модули и проводила объективное обследование.

Определяли наличие следующих гериатрических синдромов: 1) синдром СА; 2) когнитивные нарушения; 3) депрессия; 4) недостаточность питания (мальнутриция); 5) ортостатическая гипотензия; 6) недержание мочи и кала; 7) функциональные нарушения; 8) утрата автономности; 9) падения и высокий риск падений; 10) сенсорные дефициты (дефициты зрения и слуха); 11) хронический болевой синдром. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями [1, 2] синдром СА диагностировали по результатам батареи тестов SPPB, которые интерпретировали следующим образом: 10-12 баллов — нет СА; 8-9 баллов — преастения; ⩽7 баллов — СА.

В данный фрагмент работы включили пациентов (n=664), проживающих в двух регионах: г. Москве (n=365) и г. Воронеже и Воронежской области (n=299). Большинство из них (58,8%) были обследованы в период прохождения стационарного лечения, чуть более четверти (27,2%) — в амбулаторных условиях, 7,7% — на дому и 6,3% — в интернатах и домах престарелых. Возраст пациентов варьировал от 65 до 107 лет (средний возраст 79±9 лет); доля мужчин составила 25% (табл. 1). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 1. В возрастной подгруппе 65-74 года пропорция мужчин оказалась значимо выше, чем женщин (43,1% vs 32,6%; p=0,014). В возрастных подгруппах 75-84 года и ⩾85 лет доля мужчин была несколько ниже, но статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не было (p=0,193 и p=0,225, соответственно). Большая часть (43,1%) мужчин принадлежала к возрастной подгруппе 65-74 года, тогда как процент женщин был практически одинаковым в каждой возрастной категории. Пропорция пациентов в каждой возрастной подгруппе не различалась между двумя регионами, а распределение пациентов по трём возрастным подгруппам в каждом регионе было равномерным (рис. 2).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при непараметрическом — как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентили. В ряде случаев порядковые переменные для наглядности представлены одновременно в виде Me (25%; 75%) и M±SD. Для межгрупповых сравнений использовали U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса (для количественных и порядковых переменных); χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (для качественных переменных). Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи однофакторного анализа, для чего использовали бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении p<0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Результаты

Средний возраст обследуемых составил 79 лет; среди них значительно (75%) преобладали женщины (табл. 1). Среднее значение ИМТ соответствовало избыточной массе тела, при этом доля лиц с избытком массы тела (35%) и ожирением (34%) оказалась практически одинаковой. Большинство (59%) пожилых людей проживает в семье, ~7% — в интернатах/домах престарелых. Более половины (56%) обследуемых являются вдовыми, в браке состоит каждый тре-

Таблица 2

Использование вспомогательных средств у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	Все пациенты (n=664)	Возрастные подгруппы			p для тренда
		65-74 года (n=234)	75-84 года (n=218)	⩾85 лет (n=212)	
Использование вспомогательных средств, %	94,4	89,7	95,9	98,1	<0,001
Количество вспомогательных средств Me (25%; 75%) M±SD	 3 (2; 4) 2,7±1,6	 2 (1; 3) 2,1±1,4	 3 (2; 4) 2,7±1,5	 3 (2; 4) 3,3±1,5	<0,001
Очки/линзы, %	79,8	76,1	81,2	82,5	0,194
Слуховой аппарат, %	7,8	0,4	5,5	18,4	<0,001
Зубные протезы, %	62,7	51,7	70,6	66,5	<0,001
Трость, %	41,7	23,5	41,3	62,3	<0,001
Костыли, %	3,6	2,6	2,3	6,1	0,058
Ходунки, %	7,2	4,3	2,3	15,6	<0,001
Инвалидное кресло, %	2,0	1,7	0,5	3,8	0,044
Ортопедическая обувь, %	6,6	6,8	7,3	5,7	0,773
Ортопедические стельки, %	10,8	11,5	12,8	8,0	0,250
Ортопедический корсет, %	8,3	11,1	7,3	6,1	0,135
Урологические прокладки, %	27,6	18,4	28,9	36,3	<0,001
Памперсы/впитывающие пелёнки, %	7,1	2,6	5,5	13,7	<0,001

Таблица 3

Результаты КГО у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель		Все пациенты (n=664)	Возрастные подгруппы			p для тренда
			65-74 года (n=234)	75-84 года (n=218)	⩾85 лет (n=212)	
Тест Мини-Ког, баллы*		3 (2; 4)	4 (3; 5)	3 (2; 4)	2 (1; 3)	<0,001
Гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), баллы*		5 (2; 9)	3 (1; 6)	4 (2; 8)	8 (4; 12)	<0,001
Скрининг “Возраст не помеха”, баллы*		3 (2; 4)	2 (1; 3)	3 (2; 4)	5 (3; 5)	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы*		6 (5; 7)	7 (5; 8)	6 (5; 7)	5 (4; 7)	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы Me (25%; 75%) M±SD		 5 (4; 6) 5,2±1,7	 5 (5; 7) 5,6±1,7	 5 (5; 6,5) 5,4±1,7	 5 (3; 5,75) 4,6±1,7	<0,001
Самооценка боли в момент осмотра по ВАШ, баллы*		4 (1; 6)	3 (0; 5)	4 (2; 6)	4 (1; 6)	0,185
Самооценка боли за последнюю неделю по ВАШ, баллы*		5 (4; 7)	5 (3; 7)	5 (4; 7)	6 (4; 7)	0,043
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*		95 (85; 100)	100 (95; 100)	95 (85; 100)	85 (70; 95)	<0,001
Шкала повседневной инструментальной активности (Lowton), баллы*		6 (4; 8)	8 (5; 8)	6,5 (5; 8)	4 (2; 6)	<0,001
Краткая шкала оценки питания (MNA), баллы*		12 (11; 13)	13 (11; 14)	12 (11; 14)	11 (9,5; 13)	<0,001
Краткая батарея тестов физического функционирования (SPPB), баллы*		6 (3; 9)	8 (5; 10)	5,5 (3; 8)	4 (2; 6)	<0,001
Сила сжатия кисти, кг (M±SD)	Мужчины	20,8±10,2	25,6±9,2	19,9±11,3	14,3±6,0	<0,001
	Женщины	12,5±6,4	16,3±6,2	12,1±6,2	9,2±4,8	<0,001
Снижение силы сжатия кисти, %		86,3	72,1	89,0	99,5	<0,001

Примечание: * — результаты представлены как Me (25%; 75%).

Сокращение: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

тий. В исследуемой когорте представлены лица с разным уровнем образования: начиная от отсутствия даже начального образования (0,6%) и заканчивая учёной степенью (2,6%); большинство (33%) пожилых людей имеют средне-специальное образование. Только 6% лиц старше 65 лет продолжают работать.

Пациенты в возрасте ⩾85 лет отличаются от лиц других возрастных подгрупп более низким социально-экономическим статусом. Так, среди лиц старше 85 лет больше вдовых и одиноких; меньше — состоящих в официальном браке и имеющих детей; у них ниже уровень образования (больше пропорция лиц с начальным и средним образованием и меньше — со средне-специальным и высшим) и хуже материальные возможности; никто из них не работает; 80% пациентов имеют инвалидность.

Таблица 4

Частота гериатрических синдромов у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	Все пациенты (n=664)	Возрастные подгруппы			p для тренда
		65-74 года (n=234)	75-84 года (n=218)	⩾85 лет (n=212)	
Высокий риск тяжёлых когнитивных нарушений, %	64,1	45,0	67,5	82,0	<0,001
Вероятная депрессия, %	51,3	35,4	48,6	71,6	<0,001
Вероятная старческая астения, % (“Возраст не помеха” ⩾5 баллов)	24,8	7,7	17,4	51,4	<0,001
Дефицит зрения, %					
Нет	79,4	92,3	82,6	61,8	<0,001
Вероятный	15,2	6,4	15,1	25,0	<0,001
Определённый	5,4	1,3	2,3	13,2	<0,001
Дефицит слуха, %					
Нет	47,0	64,1	43,6	31,6	<0,001
Вероятный	44,1	31,6	50,9	50,9	<0,001
Определённый	8,9	4,3	5,5	17,5	<0,001
Сенсорный дефицит, %					
Нет	39,6	59,8	37,2	19,8	<0,001
Вероятный	47,1	34,6	55,0	52,8	<0,001
Определённый	13,3	5,6	7,8	27,4	<0,001
Хронический болевой синдром, %	95,0	91,5	96,8	97,2	0,007
Недержание мочи, %	53,2	38,9	52,8	69,3	<0,001
Недержание кала, %	4,2	3,9	4,1	4,7	0,897
Падения за предшествующий год, %	39,2	29,5	40,4	48,6	<0,001
Количество падений за предшествующий год, % (n=260)					0,005
1 раз	47,3	58,0	53,4	35,0	
2 раза и более	52,7	42,0	46,6	65,0	
Высокий риск падений, %	20,6	12,4	18,8	31,6	<0,001
Зависимость в повседневной жизни, %	63,5	40,8	65,6	86,3	<0,001
Степень зависимости в повседневной жизни, % (n=421)					
Лёгкая	30,4	42,1	35,7	20,2	<0,001
Умеренная	55,8	49,5	60,1	55,7	0,268
Выраженная	11,4	5,3	2,8	21,3	<0,001
Полная	2,4	3,2	1,4	2,7	0,625
Полная зависимость в повседневной жизни, %	1,7	1,7	0,9	2,4	0,503
Функциональная зависимость в повседневной жизни, %	63,3	39,9	63,3	89,2	<0,001
Статус питания, %					
Нормальный	61,4	73,1	63,8	46,2	<0,001
Риск мальнутриции	34,0	25,6	33,0	44,3	<0,001
Мальнутриция	4,5	1,3	3,2	9,4	<0,001
Ортостатическая гипотензия, %	9,4	7,8	10,6	10,0	0,552
Синдром старческой астении, %					
Нет	17,4	28,6	14,7	7,7	<0,001
Преастения	16,2	23,9	14,2	9,6	<0,001
Синдром старческой астении	66,4	47,4	71,1	82,8	<0,001

Практически каждый (94,4%) пожилой человек пользуется вспомогательными средствами (табл. 2), количество которых варьирует от 0 до 10 (медиана 3). Наиболее часто пожилые люди используют очки/линзы (80%), зубные протезы (63%), трость (42%) и урологические прокладки (28%).

Пациенты в возрасте ⩾85 лет пользуются вспомогательными средствами чаще, чем лица других возрастных подгрупп; среднее количество вспомогательных средств у них выше. Пациенты этой возрастной подгруппы значительно чаще используют слуховой аппарат, зубные протезы, трость, ходунки, инвалидное кресло, урологические прокладки и памперсы. Также имеется тенденция к более частому использованию костылей, однако по сравнению с ходунками частота использования костылей в 2,6 раза ниже (6,1% vs 15,6%), что, вероятно, связано с тем, что костыли недостаточно удобны в использовании и в меньшей степени подходят очень пожилым пациентам для облегчения передвижения. Пациенты трёх возрастных подгрупп не различались по частоте использования очков и ортопедических изделий.

Таблица 5

Демографические, антропометрические и социально-экономические характеристики, ассоциированные с синдромом СА у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	“Хрупкие” пациенты (n=439)	“Не-хрупкие” пациенты (n=222)	p
Возраст, годы (M±SD)	81,2±8,5	75,3±8,0	<0,001
Женский пол, %	77,4	69,4	0,024
Индекс массы тела, кг/м^2 (M±SD)	28,2±5,7	28,8±4,8	0,025
Масса тела, %			
Дефицит	1,4	0,9	0,724
Норма	32,6	22,2	0,005
Избыток	34,2	37,1	0,468
Ожирение	31,7	39,8	0,039
Степени ожирения, % (n=227)			
I	61,2	77,3	0,012
II	24,5	20,5	0,484
III	14,4	2,3	0,003
Семейное положение, %			
Официальный брак	29,0	43,7	<0,001
Вдовые	61,6	44,1	<0,001
В разводе	7,1	9,9	0,206
Холост/не замужем	2,3	1,8	0,685
Брак без регистрации	0	0,5	0,160
Одинокие (не имеющие партнёра), %	71,0	55,9	<0,001
Наличие детей, %	88,4	95,5	0,003
Тип проживания, %			
Одинокое	36,1	31,1	0,202
В семье	53,9	68,9	<0,001
Интернат/дом престарелых	10,0	0	<0,001
Образование, %			
Нет официального образования	0,7	0,5	1,0
Начальное/неполное начальное	17,6	4,1	<0,001
Среднее/неполное среднее	26,3	20,0	0,077
Средне-специальное	31,7	35,0	0,400
Высшее/неполное высшее	22,1	35,9	<0,001
Высшее + учёная степень	1,6	4,5	0,025
Инвалидность, %	71,9	50,2	<0,001
Группа инвалидности, % (n=425)			
1	7,6	6,3	0,641
2	71,7	59,5	0,017
3	20,7	34,2	0,004
Продолжают работать, %	2,5	14,0	<0,001
Материальные возможности, %			
Низкие	33,6	18,1	<0,001
Средние	65,1	76,0	0,004
Высокие	1,4	5,9	0,001

По результатам КГО (табл. 3 и 4) частота синдрома СА у пациентов в возрасте ⩾65 лет составила 66%, преастении — 16%. Наиболее распространёнными гериатрическими синдромами также оказались: хронический болевой синдром (95%), базовая (64%) и функциональная (63%) зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения (64%), недержание мочи (53%) и вероятная депрессия (51%). Наименее распространёнными гериатрическими синдромами были: недержание кала (4,2%), мальнутриция (4,5%) и ортостатическая гипотензия (9,4%). Менее 2% пожилых пациентов полностью зависимы от посторонней помощи и нуждаются в долгосрочном уходе.

С возрастом увеличивается распространённость всех гериатрических синдромов, за исключением недержания кала и ортостатической гипотензии (табл. 4). Так, у пациентов в возрасте ⩾85 лет частота синдрома СА составляет 83%, базовой и функциональной зависимости в повседневной жизни — 86% и 89%, соответственно, когнитивных нарушений — 82%, вероятной депрессии — 72%, недержания

Таблица 6

Параметры КГО, ассоциированные с синдромом СА у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель*	“Хрупкие” пациенты (n=439)	“Не-хрупкие” пациенты (n=222)	p
Скрининг “Возраст не помеха”, баллы	4 (2; 5)	2 (1; 3)	<0,001
Тест Мини-Ког, баллы	2 (1; 4)	3 (2; 4)	<0,001
Гериатрическая шкала депрессии (GDS-15), баллы	6 (3; 10)	3 (1; 5)	<0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы	90 (80; 95)	100 (95; 100)	<0,001
Шкала повседневной инструментальной активности (Lowton), баллы	5 (4; 7)	8 (7; 8)	<0,001
Краткая шкала оценки питания (MNA), баллы	12 (11; 13)	13 (11; 14)	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы	5 (4; 7)	7 (5; 8)	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы	5 (4; 6)	6 (5; 7)	<0,001
Самооценка боли в момент осмотра по ВАШ, баллы	4 (2; 6)	3 (0; 5)	<0,001
Самооценка боли за последнюю неделю по ВАШ, баллы	6 (4; 7)	5 (3; 6,5)	<0,001
Количество вспомогательных средств	3 (2; 4)	2 (1; 3)	<0,001

Примечание: * — результаты представлены как Me (25%; 75%).

Сокращение: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Таблица 7

Гериатрические синдромы, ассоциированные с синдромом СА у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	“Хрупкие” пациенты (n=439)	“Не-хрупкие” пациенты (n=222)	p
Высокий риск тяжёлых когнитивных нарушений, %	70,2	51,8	<0,001
Вероятная депрессия, %	61,5	30,6	<0,001
Дефицит зрения, %			
Нет	75,4	87,8	<0,001
Вероятный	17,5	9,9	0,009
Определённый	7,1	2,3	0,010
Дефицит слуха, %			
Нет	41,2	58,6	<0,001
Вероятный	47,6	37,4	0,012
Определённый	11,2	4,1	0,002
Сенсорный дефицит, %			
Нет	33,7	51,4	<0,001
Вероятный	49,4	42,8	0,106
Определённый	16,9	5,9	<0,001
Хронический болевой синдром, %	96,1	92,8	0,063
Недержание мочи, %	60,4	38,3	<0,001
Недержание кала, %	4,8	2,7	0,209
Падения за предшествующий год, %	43,3	31,1	0,002
Высокий риск падений, %	23,9	14,4	0,004
Зависимость в повседневной жизни, %	77,6	35,1	<0,001
Степень зависимости в повседневной жизни, % (n=418)			
Лёгкая	26,5	48,7	<0,001
Умеренная	58,5	46,2	0,047
Выраженная	12,4	5,1	0,066
Полная	2,6	0	0,220
Полная зависимость в повседневной жизни, %	2,1	0	0,033
Функциональная зависимость в повседневной жизни, %	78,3	33,3	<0,001
Статус питания, %			
Нормальный	58,8	67,5	0,028
Риск мальнутриции	35,5	30,6	0,208
Мальнутриция	5,7	1,8	0,021
Ортостатическая гипотензия, %	8,7	10,9	0,365
Использование вспомогательных средств, %	95,9	91,4	0,019

Таблица 8

Ассоциации между демографическими, антропометрическими, социально-экономическими факторами и синдромом СА у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возрастная подгруппа: 1 — 65-74 года 2 — 75-84 года 3 — ⩾85 лет	2,36	1,89-2,93	<0,001
Женский пол	1,52	1,06-2,18	0,024
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2)	1,70	1,17-2,48	0,005
Ожирение (ИМТ ⩾30 кг/м^2)	0,70	0,50-0,98	0,040
Официальный брак	0,53	0,38-0,74	<0,001
Вдовство	2,03	1,45-2,82	<0,001
Одинокие (не имеющие партнёра)	1,94	1,38-2,71	<0,001
Наличие детей	0,36	0,18-0,73	0,004
Проживание в семье	0,53	0,38-0,74	<0,001
Проживание в интернате/доме престарелых*	910242170	0-∞	0,997
Уровень образования: 1 — нет официального образования 2 — начальное/неполное начальное 3 — среднее/неполное среднее 4 — средне-специальное 5 — высшее/неполное высшее 6 — высшее + учёная степень	0,61	0,51-0,72	<0,001
Начальное/неполное начальное образование	5,00	2,46-10,18	<0,001
Высшее образование (без учёной степени)	0,51	0,36-0,73	<0,001
Учёная степень	0,34	0,13-0,91	0,031
Инвалидность	2,53	1,81-3,54	<0,001
Продолжающие работать	0,16	0,08-0,32	<0,001
Материальные возможности: 1 — низкие 2 — средние 3 — высокие	0,42	0,30-0,60	<0,001

Примечания: зависимая переменная: синдром старческой астении; * — ОШ представляет собой бесконечно большое число с 95% ДИ от 0 до бесконечности по причине того, что 100% пациентов, проживающих в интернате/доме престарелых, являются "хрупкими", тогда как среди "не-хрупких" никто не проживает в интернате/доме престарелых.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов.

мочи — 69%, хронического болевого синдрома — 97%.

Для поиска факторов, ассоциированных с синдромом СА, всех обследуемых распределили на 2 группы: 1) "хрупкие" пациенты (n=439); 2) "не-хрупкие" пациенты (n=222), в эту группу объединили "крепких" и "прехрупких". Сравнительный анализ (табл. 5) показал, что "хрупкие" пациенты старше "не-хрупких" в среднем на 6 лет; среди них больше женщин, пациентов с нормальной массой тела и меньше лиц с ожирением. "Хрупкие" пациенты имеют более низкий социально-экономический статус: среди них больше вдовых, одиноких, одиноко проживающих лиц; меньше состоящих в официальном браке, проживающих в семье и имеющих детей; у них ниже уровень образования (выше доля лиц с начальным образованием и ниже — с высшим и учёной степенью) и хуже материальные возможности (выше процент людей с низкими возможностями и ниже — со средними и высокими); они реже продолжают работать и чаще имеют инвалидность.

При сравнении "хрупких" и "не-хрупких" пациентов по параметрам КГО (табл. 6) обнаружили, что "хрупкие" пациенты ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и, напротив, выше — интенсивность боли в момент осмотра и за предшествующие 7 дней, а также использовали больше вспомогательных средств. Частота встречаемости большинства гериатрических синдромов, за исключением хронического болевого синдрома, недержания кала и ортостатической гипотензии, у "хрупких" пациентов оказалась значительно выше, чем у "не-хрупких" (табл. 7).

Далее при помощи однофакторного анализа изучили взаимосвязи между синдромом СА и демографическими, антропометрическими, социально-экономическими факторами (табл. 8) и другими гериатрическими синдромами (табл. 9). Установлено, что

увеличение возраста на 1 ранг (переход в следующую возрастную подгруппу) повышает риск развития синдрома СА в 2,4 раза, а женский пол ассоциируется с увеличением риска на 52%. Масса тела также взаимосвязана с синдромом СА: у лиц с ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2 вероятность выявления СА выше на 70%, в то время как ожирение ассоциируется со снижением вероятности СА на 30%. Поскольку непреднамеренное снижение веса является одним из диагностических критериев синдрома СА, то массу тела следует рассматривать как проявление фенотипа, а не в качестве фактора риска СА.

С повышением риска синдрома СА ассоциировались вдовство, одиночество (отсутствие партнёра), проживание в интернате/доме престарелых и наличие инвалидности, при этом наиболее значимым фактором оказалось проживание в интернате: доля проживающих в интернате/доме престарелых среди “хрупких” пациентов составила 10%, тогда как среди “не-хрупких” таковых не было. Более того, 100% пожилых людей, проживающих в интернате/доме престарелых, оказались “хрупкими”.

Некоторые социально-экономические факторы, напротив, ассоциировались со снижением риска синдрома СА. Например, наличие детей соотносилось со снижением риска на 64%, пребывание в официальном браке и проживание в семье — на 47%, у продолжающих работать риск СА был ниже на 84%. Материальные возможности и уровень образования были рассмотрены как ранговые переменные: при увеличении их значения на 1 ранг (при переходе в категорию с более высокими материальными возможностями или уровнем образования) риск развития СА снижался на 58% и 39%, соответственно. Каждый уровень образования также был проанализирован отдельно, при этом оказалось, что начальное/неполное начальное образование ассоциируется с увеличением риска синдрома СА в 5 раз, а высшее образование и учёная степень, наоборот, обладают протективным эффектом в отношении СА и снижают вероятность её выявления на 49% и 66%, соответственно.

Однофакторный анализ также подтвердил, что все гериатрические синдромы, кроме недержания кала, ортостатической гипотензии и хронического болевого синдрома, тесно ассоциированы с синдромом СА с ОШ от 1,32 до 7,22 (табл. 9).

Таблица 9

Ассоциации между синдромом СА и другими гериатрическими синдромами у пациентов в возрасте ⩾65 лет (n=664)

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Высокий риск тяжёлых когнитивных нарушений	2,19	1,56-3,07	<0,001
Вероятная депрессия	3,63	2,56-5,14	<0,001
Дефицит зрения 1 — нет 2 — вероятный 3 — определённый	1,53	1,19-1,97	0,001
Дефицит слуха 1 — нет 2 — вероятный 3 — определённый	1,36	1,14-1,61	<0,001
Сенсорный дефицит 1 — нет 2 — вероятный 3 — определённый	1,32	1,11-1,58	0,002
Недержание мочи	2,46	1,76-3,42	<0,001
Падения за предшествующий год	1,69	1,20-2,38	0,003
Высокий риск падений	1,87	1,21-2,88	0,005
Зависимость в повседневной жизни	6,41	4,49-9,14	<0,001
Степень зависимости в повседневной жизни: 1 — нет 2 — лёгкая 3 — умеренная 4 — выраженная 5 — полная	2,82	2,31-3,44	<0,001
Функциональная зависимость в повседневной жизни	7,22	5,04-10,35	<0,001
Статус питания: 1 — нормальный 2 — риск мальнутриции 3 — мальнутриция	1,49	1,11-2,01	0,008

Примечание: зависимая переменная: синдром старческой астении.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Обсуждение

В статье представлены первые (предварительные) результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, целью которого является изучение распространённости СА и других гериатрических синдромов у лиц в возрасте ⩾65 лет, проживающих в регионах РФ с различными демографическими, климатическими и социально-экономическими характеристиками. Всего в исследование включили >4 тыс. человек из 11 регионов РФ, проживающих как дома, так и в интернатах/домах престарелых.

В когорте из 664 обследованных, представляющих 2 региона РФ (г. Москва и г. Воронеж и Воронежская область), обнаружена высокая распространённость синдрома СА (66%) при использовании батареи тестов SPPB, признанной одним из лучших диагностических инструментов для выявления СА у пожилых людей [3, 4]. В соответствии с первыми национальными клиническими рекомендациями “Старческая астения”, подготовленными Российской ассоциацией геронтологов и гериатров в 2018г, утверждёнными Минздравом РФ и опубликованными в “Российском журнале гериатрической медицины” в 2020г [1, 2], именно этот диагностический алгоритм рекомендован для диагностики СА в нашей стране.

Исследование ЭВКАЛИПТ показало, что синдром СА ассоциирован с возрастом и женским полом. Результаты многочисленных исследований одно-

значно указывают на то, что с возрастом распространённость СА закономерно возрастает [5-7], а у женщин синдром СА выявляется значительно чаще, чем у мужчин [5-9].

Помимо возраста и пола, синдром СА тесно ассоциирован с социально-экономическим статусом и другими гериатрическими синдромами. "Хрупкие" пациенты отличаются от "не-хрупких" более низким социально-экономическим положением: среди них больше вдовых, одиноких, одиноко проживающих лиц; меньше состоящих в официальном браке, проживающих в семье и имеющих детей; у них ниже уровень образования и хуже материальные возможности; они реже продолжают работать и чаще имеют инвалидность. Но самым значимым социальным фактором, ассоциированным с синдромом СА в исследовании ЭВКАЛИПТ, оказалось проживание в интернате/доме престарелых: каждый десятый "хрупкий" пациент проживает в доме престарелых, тогда как все "не-хрупкие" пациенты проживают дома. Более того, 100% проживающих в домах престарелых (n=44) были "хрупкими". Для нашей страны этот факт может иметь огромное значение, т.к. по некоторым данным синдром СА является предиктором помещения пациента в дом престарелых. Например, метаанализ [10] 5 исследований с участием 3528 пациентов, проживающих дома, продемонстрировал, что наличие синдрома СА повышает вероятность помещения пациента в дом престарелых в 5,6 раз (ОШ 5,58; 95% ДИ 2,94-10,60; p<0,001). Соответственно, своевременная диагностика СА и проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий позволят не только улучшить прогноз и качество жизни пожилых людей, но и уменьшить вероятность их помещения в дом престарелых, тем самым значительно снизив нагрузку на систему здравоохранения и социальные службы.

Как показало исследование ЭВКАЛИПТ, некоторые социально-экономические факторы, такие как высокий уровень образования, пребывание в официальном браке, проживание в семье, наличие детей, хорошие материальные возможности, ассоциируются со снижением риска развития СА на 39-66%, т.е. социально-экономическое благополучие можно рассматривать в качестве протективного фактора в отношении синдрома СА.

Таким образом, первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ свидетельствуют о высокой распространённости синдрома СА у лиц в возрасте ⩾65 лет, проживающих в г. Москве и г. Воронеже и Воронежской области, а также о тесных взаимосвязях синдрома СА с социально-экономическими факторами и другими гериатрическими синдромами.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России".

Литература/References

1. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
2. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(2):115-30. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115-130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.
3. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, et al. Association between functional assessment instruments and frailty in older adults: the FRADEA study. J Frailty Aging. 2012;1(4):162-8. doi:10.14283/jfa.2012.25.
4. Cesari M, Landi F, Calvani R, et al. Rationale for a preliminary operational definition of physical frailty and sarcopenia in the SPRINTT trial. Aging Clin Exp Res. 2017;29(1):81-8. doi:10.1007/s40520-016-0716-1.
5. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, et al. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. Arch Gerontol Geriatr. 2010;50 Suppl 1:S43-S47. doi:10.1016/S0167-4943(10)70012-1.
6. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol. 2017;27(8):347-353. doi:10.1016/j.je.2016.09.008.
7. He B, Ma Y, Wang C, et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty Among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Health Aging. 2019;23(5):442-50. doi:10.1007/s12603-019-1179-9.
8. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
9. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, et al. Prevalence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMJ Open. 2018;8(3):e018195. doi:10.1136/bmjopen-2017-018195.
10. Kojima G. Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. J Geriatr Phys Ther. 2018;41(1):42-8. doi:10.1519/JPT.0000000000000097.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3887

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сравнение радикального и ограниченного протезирования аорты при аневризме восходящего отдела: propensity score matching анализ

Козлов Б. Н.[1], Панфилов Д. С.[1], Сондуев Э. Л.[1], Лукинов В. Л.[2]

Цель. Провести сравнительный анализ ближайших и среднесрочных результатов non-Hemiarch и Hemiarch процедур при аневризме восходящего отдела аорты (АВА).

Материал и методы. В исследование включен 151 пациент с несиндромными АВА, которым в плановом порядке было выполнено её протезирование. В соответствии с типом операции, пациенты были разделены на две группы: 1 группе ("non-Hemiarch", n=40) было выполнено стандартное протезирование восходящего отдела аорты, 2 группе ("Hemiarch", n=111) — выполнено протезирование восходящей аорты с формированием "агрессивного косого анастомоза" ("полудуга") в условиях умеренной гипотермии и циркуляторного ареста с унилатеральной антеградной перфузией головного мозга. Для устранения систематических различий сравниваемых групп использовали метод псевдорандомизации (propensity score matching — PSM).

Результаты. До PSM не было статистически значимых межгрупповых различий по частоте неврологических осложнений, инфаркта миокарда, продленной вентиляции легких, острого повреждения почек. Достоверно различались показатели потребности в реоперации по поводу кровотечений и госпитальной летальности. После проведения псевдорандомизации между группами non-Hemiarch и Hemiarch не было получено статистически значимых различий по частоте неврологических событий, инфаркта миокарда, продленной вентиляции легких, реоперациям по поводу кровотечения, острого почечного повреждения и госпитальной летальности. Среднесрочная выживаемость и свобода от аортальных реопераций также не имела статистически значимых межгрупповых различий.

Заключение. Hemiarch процедура при АВА не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений, а также рисков ранней и среднесрочной летальности по сравнению с non-Hemiarch процедурой.

Ключевые слова: аневризма аорты, протезирование, послеоперационные осложнения, госпитальная летальность, реоперация.

Отношения и деятельность. Регистрационный номер исследования ACTRN12619001583134.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; [2]Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Козлов Б. Н. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Панфилов Д. С. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Сондуев Э. Л.* — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0835-022X, Лукинов В. Л. — к.ф.-м.н., с.н.с., зав. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных управлений, ORCID: 0000-0002-3411-508X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): erdeniooo@mail.ru

АВА — аневризма восходящего отдела аорты, ИМ — инфаркт миокарда, PSM — метод псевдорандомизации (propensity score matching).

Рукопись получена 06.05.2020
Рецензия получена 01.08.2020
Принята к публикации 11.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Сондуев Э. Л., Лукинов В. Л. Сравнение радикального и ограниченного протезирования аорты при аневризме восходящего отдела: propensity score matching анализ. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3887. doi:10.15829/1560-4071-2020-3887

Ascending aortic aneurysm: propensity score matching analysis of hemiarch and non-hemiarch replacement

Kozlov B. N.[1], Panfilov D. S.[1], Sonduev E. L.[1], Lukinov V. L.[2]

Aim. To compare the short- and medium-term outcomes of hemiarch and non-hemiarch replacement for ascending aortic aneurysm (AAA).

Material and methods. The study included 151 patients with non-syndromic AAA who underwent an elective replacement. Patients were divided into two groups: group 1 (non-hemiarch, n=40) — standard ascending aortic replacement; group 2 (hemiarch, n=111) — ascending aortic replacement with the hemiarch anastomosis in conditions of moderate hypothermia and circulatory arrest with unilateral antegrade cerebral perfusion. To eliminate systematic differences between the compared groups, the propensity score matching (PSM) method was used.

Results. Before PSM, there were no significant intergroup differences in the incidence of neurological complications, myocardial infarction, prolonged ventilation, or acute kidney injury. Bleeding-related reoperation rates and hospital mortality significantly differed between groups. After pseudo-randomization between the non-hemiarch and hemiarch groups, there were no significant differences in the incidence of neurological events, myocardial infarction, prolonged ventilation, reoperations for bleeding, acute renal injury, and hospital mortality. Median-term survival and freedom from aortic reoperations also did not show significant intergroup differences.

Conclusion. Hemiarch replacement for AAA does not lead to an increase in the incidence of postoperative complications, as well as the risk of short- and medium-term mortality compared with non-hemiarch.

Key words: aortic aneurysm, prosthetics, postoperative complications, hospital mortality, reoperation.

Relationships and Activities. Study registration № ACTRN12619001583134.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, Russia.

Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Panfilov D. S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Sonduev E. L.* ORCID: 0000-0002-0835-022X, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X.

*Corresponding author: erdeniooo@mail.ru

Received: 06.05.2020 **Revision Received:** 01.08.2020 **Accepted:** 11.09.2020

For citation: Kozlov B. N., Panfilov D. S., Sonduev E. L., Lukinov V. L. Ascending aortic aneurysm: propensity score matching analysis of hemiarch and non-hemiarch replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3887. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3887

По данным литературы, частота встречаемости аневризмы грудного отдела аорты составляет 7,6-16,3 случаев на 100 тыс. человек в год [1, 2]. При этом в 50% случаев диагностируется аневризма восходящего отдела аорты (АВА). Пациенты с АВА представляют собой группу высокого риска; без хирургического лечения 5-летняя выживаемость составляет ~20% [3].

На сегодняшний день "золотым стандартом" хирургического вмешательства при АВА является её протезирование. Однако в отношении объема резекции восходящего отдела, а точнее, в отношении уровня формирования дистального анастомоза между протезом и аортой имеются различные взгляды. Существует два основных варианта: протезирование восходящей аорты с формированием дистального анастомоза под зажимом проксимальнее брахиоцефального ствола и протезирование восходящей аорты с формированием "агрессивного косого анастомоза" по типу "полудуги", используя технику открытого аортального анастомоза. Каждый из подходов обладает своими преимуществами и недостатками [4, 5]. На сегодняшний день выбор оптимального хирургического подхода остается спорным.

Целью исследования является сравнительный анализ ближайших и среднесрочных результатов non-Hemiarch и Hemiarch процедур при АВА.

Материал и методы

В исследование включен 151 пациент с несиндромными АВА, которым было выполнено плановое протезирование восходящей аорты в период с января 2008г по декабрь 2018г. В зависимости от выполненного уровня дистального аортального анастомоза все пациенты были разделены на две группы. Первой группе пациентов (non-Hemiarch, n=40) было выполнено стандартное протезирование восходящего отдела аорты. Второй группе больных (Hemiarch, n=111) осуществлена реконструкция аорты по типу "полудуги". Исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Реконструктивную операцию на аорте во всех случаях выполняли из срединной стернотомии. Протезирование восходящей аорты с формированием дистального анастомоза на 2-3 см проксимальнее брахиоцефального ствола с наложением аортального зажима у его основания (стандартное протезирование восходящей аорты) выполняли в условиях искусственного кровообращения при нормотермии. Протезирование восходящей аорты с формированием "агрессивного косого анастомоза" ("подудуга") выполняли в условиях умеренной гипотермии и циркуляторного ареста с унилатеральной антеградной перфузией головного мозга через брахиоцефальный ствол. Детали оперативной техники и обеспечения операции изложены нами ранее [6, 7].

Основным инструментальным методом диагностики у пациентов была мультиспиральная компьютерная томография аорты с электрокардиографической синхронизацией в бесконтрастном и контрастном режиме от уровня угла нижней челюсти до тазобедренного сустава на 64-срезовом сканнере GE Discovery NM/CT 570C (General ElectricsHealthcare, США). Изображения были реконструированы с толщиной среза 1,25 мм. В соответствии с современными руководствами измерение диаметра аорты проводили перпендикулярно потоку крови на рекомендованных уровнях [8-11].

Наблюдение за пациентами, включающее клинический осмотр и компьютерную томографию, проводили перед выпиской, через 6 и 12 мес. после операции, а затем ежегодно. Медиана (Q25-Q75) продолжительности периода наблюдения составила 36 мес. (12-48 мес.). Время наблюдения рассчитывали по дате последней мультиспиральной компьютерной томографии.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных была выполнена в программе Rstudio 3.3.1 (RStudio, США). Категориальные переменные представлены в виде количества пациентов и процентов (доли) в исследуемой группе для каждой категории, n (%). Бинарные переменные представлены в виде количества событий и процента (доли) в исследуемой группе. Непрерывные количественные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (Q25-Q75). Исходные характеристики, а также интраоперационные характеристики и послеоперационные исходы сравнивали с помощью двустороннего непарного U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и с помощью двустороннего точного теста Фишера для категориальных и бинарных переменных. Коррекция влияния множественных сравнений в категориальных переменных проводилась методом Бенжамини-Хохберга. Для выравнивания неоднородных предоперационных показателей у пациентов применяли метод псевдорандомизации (Propensity score matching — PSM) по методу "ближайшего соседа". После вычисления баллов склонности к "ближайшему соседу" пациенты были секвенированы случайным образом и сопоставлены в соотношении 2:1, используя калибр 0,25, в результате чего группу "non-Hemiarch" составили 36 пациентов, группу "Hemiarch" — 28 пациентов. Межгрупповой анализ выживаемости, свободы от реинтервенций проводили с использованием кривых выживаемости Kaplan-Meier с построением 95% доверительного интервала для каждой группы в конечной точке временного интервала и вычисления отношения шансов между группами с построением 95% доверительного

Таблица 1

Предоперационные данные

Показатель	До PSM			После PSM		
	non-Hemiarch (n=40)	Hemiarch (n=111)	p-уровень	non-Hemiarch (n=36)	Hemiarch (n=28)	p-уровень
Возраст, лет	55 [49,3;62,3]	59 [52;66]	0,147[M]	54,5 [49,3;62,3]	58,5 [49;63]	0,574[M]
Мужской пол, n (%)	33 (82,5)	78 (70,3)	0,149[F]	29 (80,6)	20 (71,4)	0,553[F]
ИМТ, кг/м^2	26,2 [24;30,3]	26,5 [24;30,5]	0,610[M]	26,2 [24;30,3]	26,9 [23,6;31]	0,685[M]
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (57,5)	72 (64,8)	0,448[F]	20 (55,6)	21 (75)	0,124[F]
ИБС, n (%)	7 (17,5)	27 (24,3)	0,508[F]	7 (19,4)	7 (25)	0,762[F]
ПИКС, n (%)	3 (7,5)	9 (8,1)	>0,999[F]	3 (8,3)	2 (7,1)	>0,999[F]
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	3 (7,5)	5 (4,5)	0,437[F]	2 (5,6)	2 (7,1)	>0,999[F]
ХОБЛ, n (%)	4 (10)	9 (8,1)	0,746[F]	4 (11,1)	2 (7,1)	0,688[F]
Сахарный диабет, n (%)	0	6 (5,4)	0,342[F]	0	2 (7,1)	0,188[F]
БАК, n (%)	31 (77,5)	89 (80,2)	0,826[F]	29 (80,5)	24 (85,7)	0,762[F]
Типы бикуспидального аортального клапана (классификация Sievers)						
Тип 0, n (%)	4 (10)	5 (4,5)	0,527[F]	3 (8,3)	3 (10,7)	0,703[F]
Тип 1, n (%)	33 (82,5)	83 (74,8)	0,857[F]	24 (66,7)	19 (67,9)	>0,999[F]
Тип 2, n (%)	3 (7,5)	3 (2,7)	0,371[F]	2 (5,6)	2 (7,1)	>0,999[F]
Стеноз аортального клапана						
Умеренный, n (%)	7 (17,5)	29 (26,1)	<0,001[F]	7 (19,4)	3 (10,7)	0,45[F]
Выраженный, n (%)	2 (5)	11 (9,9)		2 (5,6)	1 (3,6)	
Недостаточность аортального клапана						
Умеренная, n (%)	10 (25)	25 (22,5)	0,006[F]	6 (16,7)	5 (17,9)	0,908[F]
Выраженная, n (%)	16 (40)	21 (18,9)		16 (44,4)	11 (39,3)	
Предшествующее кардиохирургическое вмешательство, n (%)	2 (5)	7 (6,3)	>0,999[F]	2 (5,6)	3 (10,7)	0,646[F]
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (17,5)	15 (13,5)	0,603[F]	6 (16,6)	5 (17,9)	>0,999[F]
Креатинин, мкмоль/л	8,65 [82;91,3]	8,5 [74;99]	0,518[M]	8,7 [84;95]	8,5 [74,8;101]	0,798[M]
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	85,5 [72;107,3]	86,5 [71;106,5]	0,758[M]	83 [72;107]	88,7 [73;109]	0,702[M]
Фракция выброса, %	62 [55; 66]	62 [53;64,5]	0,363[M]	63 [55; 66]	59 [53;64]	0,144[M]
Диаметр восходящей аорты на разных уровнях						
Корень аорты, мм	51 [43,5;55]	44 [40;48]	0,002[M]	52 [44;56,5]	46,5 [41,5;60]	0,538[M]
Восходящая аорта, мм	51 [47,5;57,5]	51 [48;55]	0,458[M]	51 [47,5;57,5]	50,5 [47;56]	0,630[M]
Проксимальная часть дуги аорты, мм	35 [32;38,5]	39 [33;41]	<0,001[M]	35 [33;38]	37 [31;40]	0,194[M]

Примечание: символом 'M' отмечены результаты сравнения двусторонним непарным критерием Манна-Уитни, символом 'F' — результаты сравнения точным двусторонним тестом Фишера.

Сокращения: БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле Cockroft-Gault), PSM — метод псевдорандомизации (propensity score matching).

интервала. Сравнение кривых проводилось с использованием log-rank теста. Различие считали статистически значимым при p<0,05.

Результаты

Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Исходно между анализируемыми группами были выявлены статистически значимые различия по выраженности аортального стеноза и регургитации, а также по диаметру дуги аорты. В группе Hemiarch было статистически значимо больше пациентов с тяжелым аортальным стенозом по сравнению с группой non-Hemiarch (9,9% vs 5%, p<0,001). У пациентов же группы non-Hemiarch чаще выявлялась выраженная аортальная регургитация (40% vs 18,9%, p=0,006). Максимальный диаметр дуги аорты в группе Hemiarch соответствовал 39 мм, а в группе non-Hemiarch 35 мм (p<0,001). После PSM группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам.

До PSM длительность операции, искусственного кровообращения и сердечного ареста были значимо продолжительнее в группе non-Hemiarch по сравнению с группой Hemiarch: 372,5 vs 270 мин (p<0,001),

Таблица 2

Интраоперационные данные

Показатель	До PSM			После PSM		
	non-Hemiarch (n=40)	Hemiarch (n=111)	p-уровень	non-Hemiarch (n=36)	Hemiarch (n=28)	p-уровень
Время операции, мин	372 [330;407,5]	270 [240;360]	<0,001[M]	372,5 [328;402,5]	300 [263;393]	0,008[M]
Время ИК, мин	184,5 [163;197,5]	124,5 [105;179]	<0,001[M]	184,5 [164;197,5]	142,5 [110;186]	0,006[M]
Сердечный арест, мин	137,5 [121,3;156]	88 [70;123]	<0,001[M]	137,5 [121,3;159]	99 [75;146,3]	0,004[M]
Время циркуляторного ареста с унилатеральной АПГМ, мин	-	15 [14;19]	-	-	15 [14,8;20]	-
Сочетанные кардиохирургические процедуры						
Процедура David, n (%)	2 (5)	11 (9,9)	0,515[F]	2 (5,6)	5 (17,8)	0,124[F]
Процедура Bentall-DeBono, n (%)	33 (82,5)	7 (6,3)	<0,001[F]	33 (91,6)	2 (7,1)	<0,001[F]
ПАК, n (%)	5 (12,5)	56 (50,5)	<0,001[F]	4 (11,1)	17 (60,7)	<0,001[F]
АКШ, n (%)	6 (15)	18 (16,2)	>0,999[F]	6 (17)	10 (35,7)	0,364

Примечание: символом 'M' отмечены результаты сравнения двусторонним непарным критерием Манна-Уитни, символом 'F' — результаты сравнения точным двусторонним тестом Фишера.

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, АПГМ — антеградная перфузия головного мозга, ПАК — протезирование аортального клапана, АКШ — аортокоронарное шунтирование, PSM — метод псевдорандомизации (propensity score matching).

Таблица 3

Результаты послеоперационного периода

Показатель	До PSM			После PSM		
	non-Hemiarch (n=40)	Hemiarch (n=111)	p-уровень	non-Hemiarch (n=36)	Hemiarch (n=28)	p-уровень
Послеоперационное пребывание в ПИТ, сут.	3 [2;5]	3 [2;4]	0,842[M]	3 [2;5]	3 [2;4,5]	0,664[M]
Инсульт, n (%)	0	0	>0,999[F]	0	0	>0,999[F]
Делирий, n (%)	6 (15)	1 (0,9)	0,226[F]	5 (13,9)	1 (3,6)	0,219[F]
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (7,5)	1 (0,9)	0,057[F]	3 (8,3)	0	0,250[F]
Продленная ИВЛ, n (%)	6 (15)	9 (8,1)	0,226[F]	5 (13,9)	5 (17,9)	0,737[F]
Острое повреждение почек, n (%)	3 (7,5)	3 (2,7)	0,057[F]	2 (5,6)	1 (3,6)	>0,999[F]
Реоперация по поводу кровотечения, n (%)	8 (20)	6 (5,4)	0,011[F]	6 (16,6)	3 (10,7)	0,720[F]
Объем отделяемого по дренажам за сутки, мл	1000 [920;1150]	350 [275;450]	<0,001[M]	1000 [875;1125]	400 [287,5;525]	<0,001[M]
Трансфузия эритроцитарной массы, дозы	1,5 [1;2]	1 [0;2]	0,053[M]	2 [1;2]	1 [0;2]	0,251[M]
Трансфузия свежезамороженной плазмы, дозы	4 [2;4]	2 [1,5;2]	0,019[M]	2 [0;3]	2 [2;3]	0,022[M]
Трансфузия тромбоцитарной массы, дозы	2 [0;3]	2 [1,5;2]	0,410[M]	2 [0;3]	2 [1,75;2]	0,936[M]
Госпитальная летальность, n (%)	5 (12,5)	3 (2,7)	0,031[F]	5 (13,5)	1 (3,6)	0,219[F]

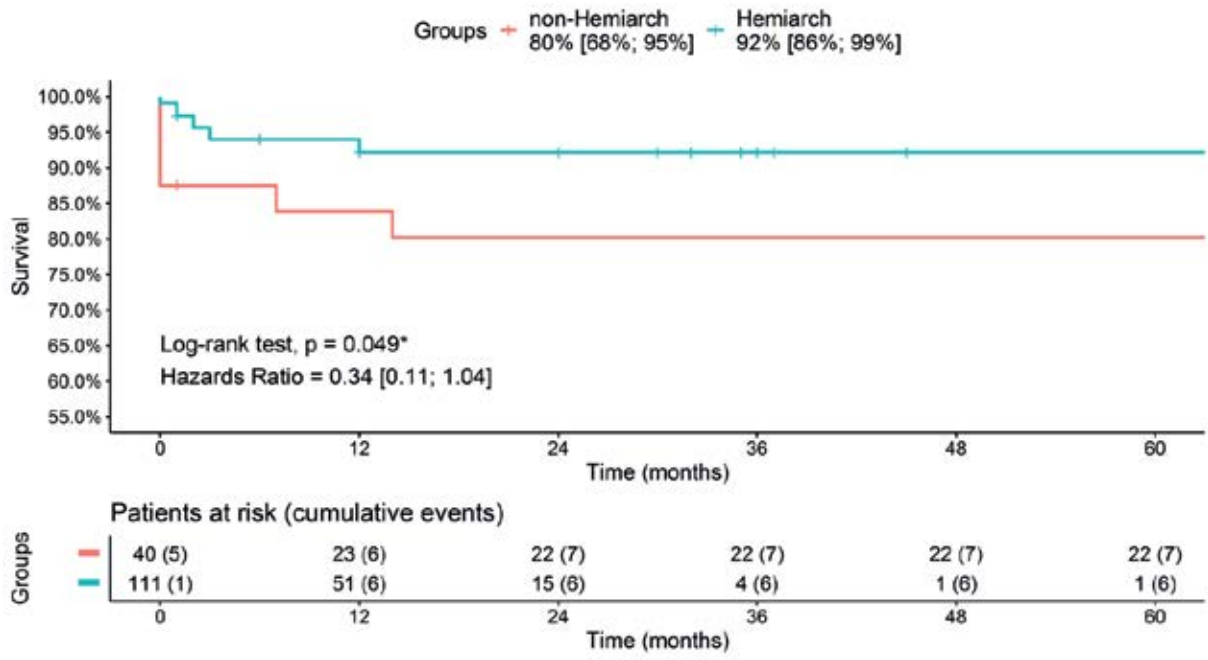
Примечание: символом 'M' отмечены результаты сравнения двусторонним непарным критерием Манна-Уитни, символом 'F' — результаты сравнения точным двусторонним тестом Фишера.

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ПИТ — палата интенсивной терапии, PSM — метод псевдорандомизации (propensity score matching).

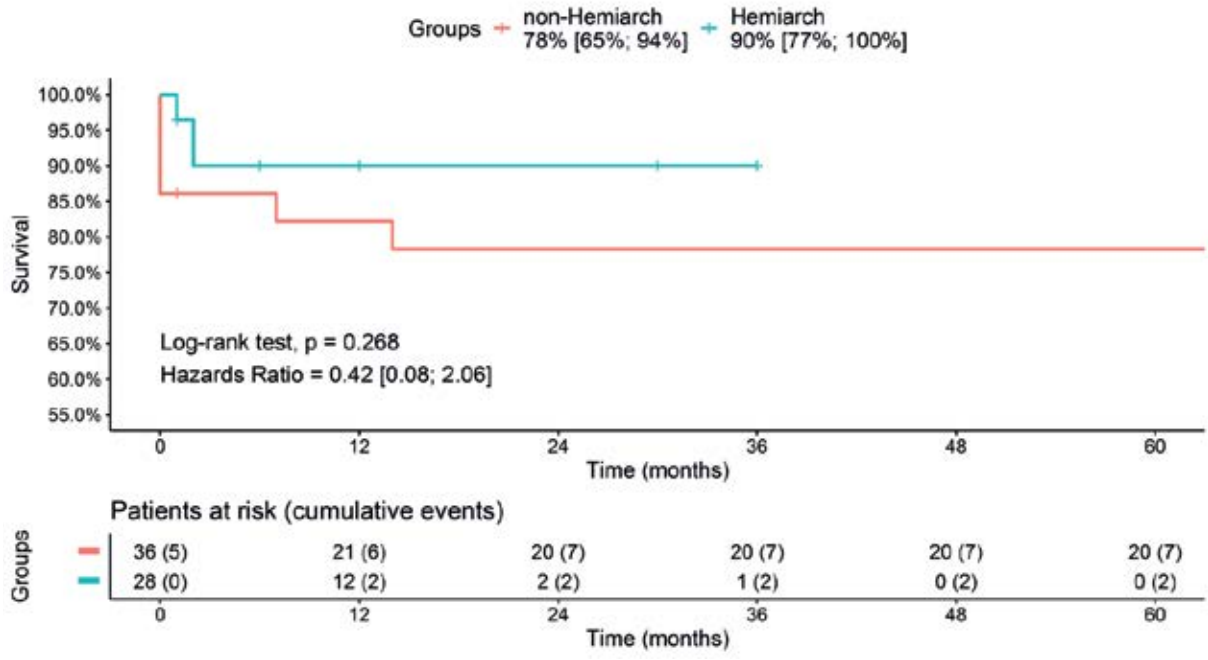
184,5 vs 124,5 мин (p<0,001) и 137,5 vs 88 мин (p<0,001), соответственно.

После PSM длительность операции, искусственного кровообращения и сердечного ареста также имели достоверные различия в пользу группы Hemiarch: 372,5 vs 300 мин (p=0,008), 184,5 vs 142,5 мин (p=0,006), 137,5 vs 99 мин (p=0,004), соответственно. Медиана продолжительности циркуляторного ареста с антеградной унилатеральной перфузией головного мозга у пациентов группы Hemiarch составила 15 [14;19] мин (табл. 2).

Ранние результаты. До PSM в группах non-Hemiarch и Hemiarch не было получено статистически значимых различий по частоте послеоперационного делирия (15% vs 0,9%, p=0,226), инфаркта миокарда (ИМ) (7,5% vs 0,9%, p=0,05), продленной вентиляции легких (15% vs 8,1%, p=0,226) и острого повреждения почек (7,5% vs 2,7%, p=0,05), соответственно. Была



А

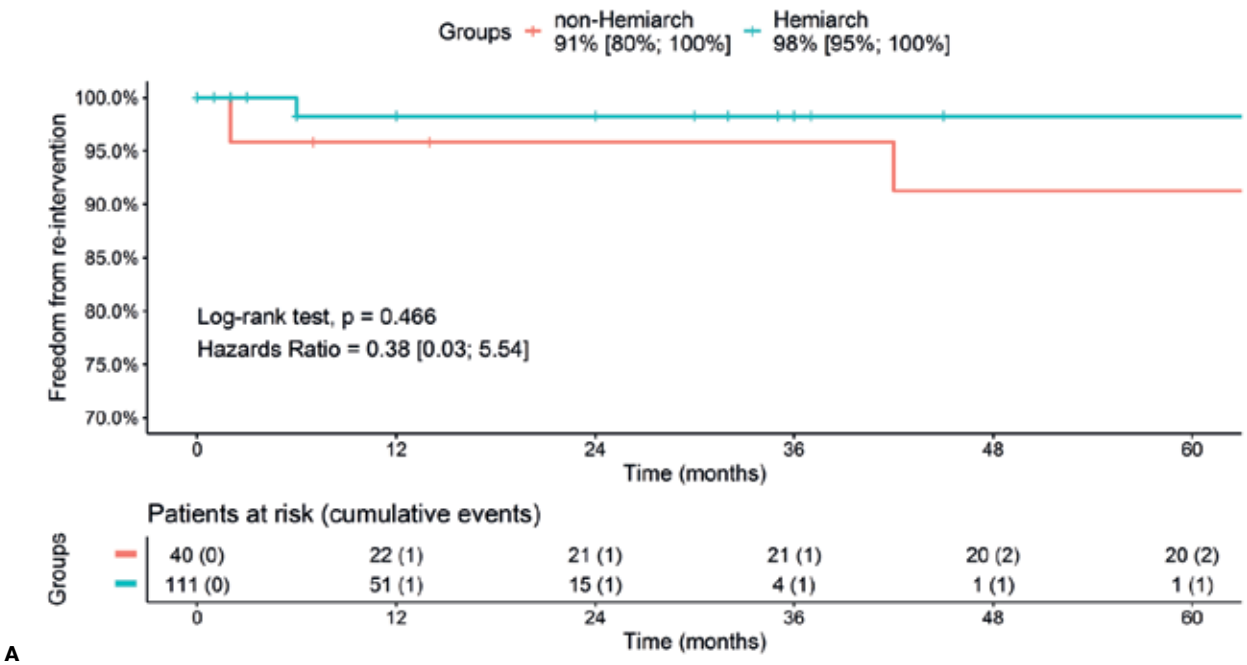


Б

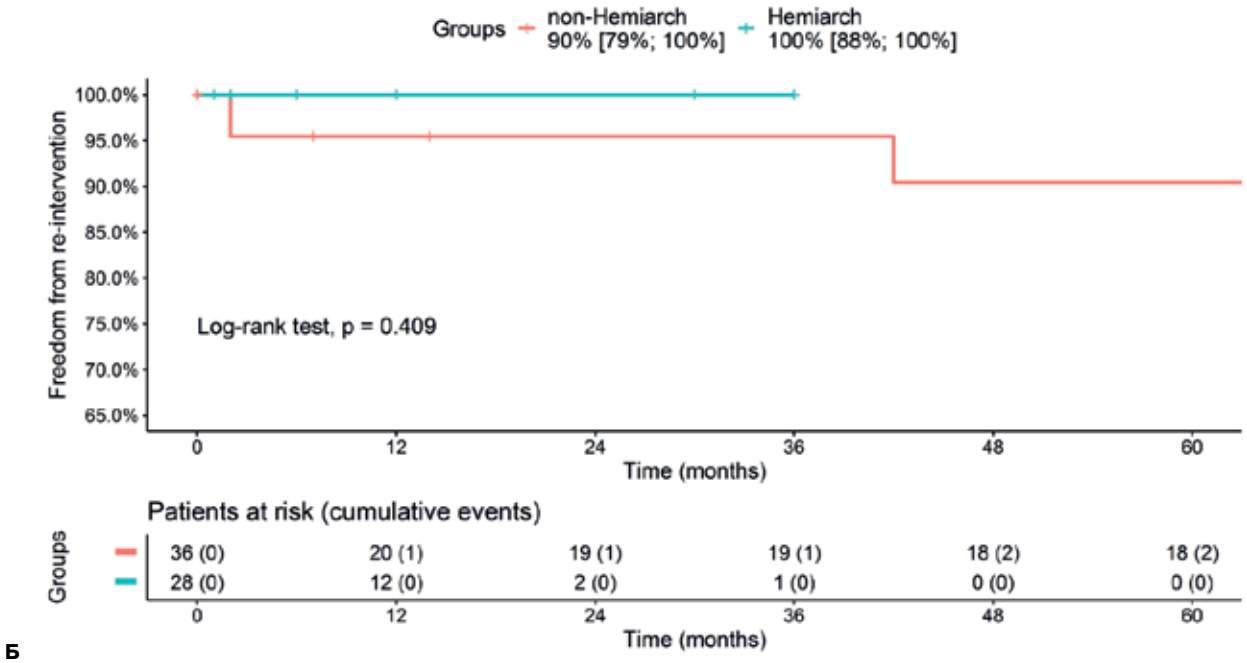
Рис. 1. Кривые выживаемости Kaplan-Meier у пациентов с АВА в группах non-Hemiarch и Hemiarch до PSM (**А**) и после PSM (**Б**).

отмечена значимо бóльшая потребность в реоперациях по поводу кровотечения в группе non-Hemiarch (20% vs 5,4%, p=0,011). Госпитальная летальность в группе non-Hemiarch составила 5 (12,5%) случаев, в группе Hemiarch — 3 (2,7%) случая (p=0,031). Причинами смерти на госпитальном этапе в группе non-Hemiarch были ИМ (3 случая), полиорганная недостаточность (2 случая) и в группе Hemiarch — ИМ, полиорганная недостаточность и сердечная недостаточность по одному случаю.

После PSM в группах non-Hemiarch и Hemiarch также не было статистически значимых различий по частоте развития послеоперационного делирия (13,9% vs 3,6%, p=0,219), ИМ (8,3% vs 0%, p=0,250), продленной вентиляции легких (13,9% vs 17,9%, p=0,737) и острого повреждения почек (5,6% vs 3,6%, p>0,999), соответственно. После PSM не было получено значимых различий по частоте повторных вмешательств по поводу кровотечения (16,6% vs 10,7%, p=0,720). Госпитальная летальность также была сопоставима: в группе



А



Б

Рис. 2. Кривые свободы от аортальных реинтервенций Kaplan-Meier у пациентов с АВА в группах non-Hemiarch и Hemiarch до PSM (**А**) и после PSM (**Б**).

non-Hemiarch 5 (13,5%) случаев, а в группе Hemiarch — 1 (3,6%) случай (p=0,219) (табл. 3).

Среднесрочные результаты. До PSM выживаемость в группах non-Hemiarch и Hemiarch в сроки наблюдения до 5 лет составила 80% vs 92% (p=0,049), соответственно. Причинами смерти в группе non-Hemiarch в одном случае была сердечная недостаточность, причина смерти еще одного пациента не установлена. В группе Hemiarch причинами смерти были сердечная недостаточность (n=1) и разрыв брюшной аорты (n=1), в одном случае причина смерти не была установлена. После PSM выживаемость в группе non-Hemiarch составила 78% vs 90% в группе Hemiarch (p=0,268) (рис. 1).

До PSM свобода от аортальной реинтервенции в группах non-Hemiarch и Hemiarch составила 91% vs 98% (p=0,466), после PSM — 90% vs 100% (p=0,409) (рис. 2). Реоперация в группе non-Hemiarch потребовалась одному пациенту через 2 мес. вследствие инфицирования протеза аортального клапана. Второму

пациенту было выполнено повторное вмешательство на грудной аорте через 42 мес. после первичной операции по поводу аневризматической трансформации аорты дистальнее анастомоза. В группе Hemiarch одному пациенту через 6 мес. было проведено вмешательство на брюшной аорте по поводу инфраренальной аневризмы. Показаний к реоперации на грудном отделе аорты у пациентов группы Hemiarch в течение всего периода наблюдения не было.

Обсуждение

В настоящее время современной стратегией хирургического лечения АВА является её протезирование. Однако до сих пор не определен необходимый объем резекции аорты и оптимальный уровень формирования дистального аортального анастомоза.

В большинстве случаев АВА дилатация как правило наблюдается в средней трети восходящей аорты с постепенным уменьшением аортального диаметра в дистальном направлении [4]. Ряд исследователей ограничиваются только протезированием восходящей аорты, формируя дистальный анастомоз проксимальнее брахиоцефального ствола, полагая, что при АВА требуется резекция только максимально расширенной части аорты. Согласно их мнению, конический сегмент аневризмы аорты имеет относительно нормальные морфологические характеристики. Основной аргумент сторонников ограниченного замещения восходящей аорты заключается в том, что такой подход является технологически более простым, не требующим проведения циркуляторного ареста, гипотермии и церебральной перфузии, необходимых для формирования “открытого” аортального анастомоза [11].

Однако несмотря на относительную техническую простоту выполнения такого варианта протезирования восходящей аорты, эта процедура является более рискованной в отношении формирования “открытого” аортального анастомоза. Так, при формировании дистального аортального анастомоза под аортальным зажимом выше вероятность прорезывания стенки аорты из-за её натяжения, что грозит развитием кровотечения из этой зоны и/или формированием ложных аневризм в отдаленные сроки. Кроме того, сам аортальный зажим может способствовать травмированию “больной” стенки аорты. Поэтому формирование “открытого” аортального анастомоза признается как наиболее простой и безопасный вариант, позволяющий резецировать больший объем аортальной стенки [4].

В пользу более радикальной аортальной реконструкции говорит и эмбриологическая общность строения аортальной стенки восходящего отдела и дуги аорты [12, 13]. Представляется обоснованным мнение о том, что нерезецированные участки аневризматически измененной аорты являются структурно скомпрометированными, что может повлиять на результат в отсроченном периоде. Основной причиной повторных операций является прогрессирование аневризмы из-за неадекватной резекции патологически измененной аортальной стенки во время предыдущих операций [14, 15].

Несмотря на более высокие требования к уровню анестезиологического и перфузиологического обеспечения процедуры hemiarch, относительно стандартного протезирования восходящей аорты, мы не отметили увеличения количества послеоперационных осложнений, что согласуется с данными литературы. Malaisrie SC, et al. [16] показали, что увеличение объема дистальной резекции аорты при протезировании восходящего отдела не оказывает негативного влияния на госпитальную летальность. Аналогично Preventza O, et al. [17] сообщили, что протезирование восходящей аорты по типу “полудуги” сопровождается минимальным риском послеоперационных осложнений.

Sultan I, et al. [18], проведя сравнительный анализ результатов изолированного протезирования восходящей аорты и протезирования восходящей аорты по типу “полудуги”, не выявили увеличения риска развития инсульта при более радикальной операции по сравнению с изолированным протезированием восходящей аорты. Kilic A, et al. [19] показали, что результаты Hemiarch даже у пациентов старше 75 лет не имеют существенных различий по частоте и структуре послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с менее возрастной когортой больных.

Согласно данным литературы, среднесрочная выживаемость пациентов после Hemiarch варьирует в пределах 70,5-88% [8, 16]. В настоящем исследовании выживаемость пациентов после протезирования восходящей аорты с пластикой дуги составила 90%, а после изолированного протезирования восходящей аорты — 78%, хотя межгрупповая разница не достигла статистической значимости (p=0,268).

В целом, современный взгляд на хирургическое лечение АВА можно охарактеризовать выражением, что любая открытая операция на проксимальном отделе грудной аорты должна быть радикальной, при этом следует избегать короткого протезирования восходящей аорты, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания в будущем [8].

Ограничения исследования. Исследование представляет собой ретроспективный анализ одноцентрового опыта хирургического лечения АВА.

Заключение

Выполнение Hemiarch процедуры при АВА не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений, а также рисков ранней и среднесрочной летальности по сравнению со стандартным протезированием восходящей аорты.

Отношения и деятельность. Регистрационный номер исследования ACTRN12619001583134.

Литература/References

1. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, et al. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: A population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(6):2254-64. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.105.
2. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14000 cases from 1987 to 2002. Circulation. 2006;114:2611-8. doi:10.1161/circulationaha.106.630400.
3. Goel N, Jain D, Savlania A, Bansal A. Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair: What Should the Anaesthetist Know? Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019;47(1):1-11. doi:10.5152/TJAR.2018.39129.
4. Singh R, Yamanaka K, Reece BT. Hemiarch: The Real Operation for Ascending Aortic Aneurysm. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2016;20(4):303-6. doi:10.1177/1089253216672438.
5. Belov YuV, Charchyan ER. Method of radical ascending aorta grafting using the original technique of "open" distal anastomosis. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2009;1:10-1. (In Russ.) Белов Ю. В., Чарчян Э. Р. Способ радикального протезирования всей восходящей аорты с применением оригинальной методики "открытого" дистального анастомоза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009;1:10-1.
6. Kozlov BN, Panfilov DS, Ponomarenko IV, et al. The new technique of unilateral antegrade cerebral perfusion during aortic arch surgery. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2015;8(1):30-4. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Пономаренко И. В. и др. Антеградная перфузия головного мозга через брахицефальный ствол при операциях на дуге аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(1):30-4. doi:10.17116/kardio20158130-34.
7. Kozlov BN, Panfilov DS, Gorokhov AS, et al. Results of radical reconstruction of thoracic aortic aneurysms using hemi-arch technique. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2016;9(1):42-6. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Горохов А. С. и др. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике "Hemiarch". Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(1):42-6. doi:10.17116/kardio20169142-46.
8. Czerny M, Schmidli J, Adler S, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracicaortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(2):165-98. doi:10.1016/j.ejvs.2018.09.016.
9. Rylski B, Pacini D, Beyersdorf F. Standards of reporting in open and endovascular aortic surgery (STORAGE guidelines). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2019;56(1):10-20. doi:10.1093/ejcts/ezz145.
10. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2014;35(41):2873-926. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.
11. Park CB, Greason KL, Suri RM, et al. Should the proximal arch be routinely replaced in patients with bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm? J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142:602-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.086.
12. Waldo KL, Hutson MR, Ward CC, et al. Secondary heart field contributes myocardium and smooth muscle to the arterial pole of the developing heart. Dev Biol. 2005;281(1):78-90. doi:10.1016/j.ydbio.2005.02.012.
13. Cheung C, Bernardo AS, Trotter MW, et al. Generation of human vascular smooth muscle subtypes provides insight into embryological origin-dependent disease susceptibility. Nat Biotechnol. 2012;30(2):165-73. doi:10.1038/nbt.2107.
14. Dougenis D, Daily BB, Kouchoukos NT. Reoperations on the aortic root and ascending aorta. Ann Thorac Surg. 1997;64(4):986-92. doi:10.1016/s0003-4975(97)00626-7.
15. Sandhu HK, Tanaka A, Zaidi ST, et al. Impact of redo sternotomy on proximal aortic repair: Does previous aortic repair affect outcomes? J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;159(5):1683-91. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.04.089.
16. Malaisrie SC, Duncan BF, Mehta CK, et al. The addition of hemiarch replacement to aortic root surgery does not affect safety. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150(1):118-24. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.03.020.
17. Preventza O, Coselli JS, Price MD, et al. Elective primary aortic root replacement with and without hemiarch repair in patients with no previous cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;153:1402-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.10.076.
18. Sultan I, Bianco V, Yazji I, et al. Hemiarch reconstruction versus clamped aortic anastomosis for concomitant ascending aortic aneurysm. Ann Thorac Surg. 2018;106:750-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.078.
19. Kilic A, Arnaoutakis GJ, Bavaria JE, et al. Outcomes of elective aortic hemiarch reconstruction for aneurysmal disease in the elderly. Ann Thorac Surg. 2017;104:1522-30. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.03.067.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4116

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Дистанционное формирование компетенций врачей-кардиологов: использование мультимедийных клинико-диагностических задач

Карась С. И.[1,2], Гракова Е. В.[1], Балахонова М. В.[2], Аржаник М. Б.[2], Кара-Сал Э. Э.[3]

Цель. Создание методической базы дистанционного повышения квалификации в области кардиологии — мультимедийных клинико-диагностических задач (КДЗ).

Материал и методы. Междисциплинарная команда проекта использовала текстовые и мультимедийные форматы клинико-диагностических данных. Web-технологии позволили обеспечить дистанционный доступ к информации, размещенной на сервере.

Результаты. В сообщении представлен опыт практической реализации мультимедийных КДЗ в области кардиологии, включающий создание "дополненной" клинической реальности, отсутствующей в реальном прототипе случая. В мультимедийных КДЗ реализована вариативность траекторий представления информации обучающимся, которая интегрирована с рейтинговой системой оценки решений. Выбор траектории решения КДЗ определяется действиями обучающихся в триггерных интерактивных блоках и оценивается рейтинговой системой. Персональный рейтинг — числовая величина, интегрально характеризующая компетенции принятия решений обучающихся. Перевод количественной рейтинговой оценки в традиционную форму (зачтено, не зачтено, отлично, хорошо, удовлетворительно) будет настроен после пробного периода эксплуатации программного средства.

Заключение. Создаваемые Web-сервис и репозиторий виртуальных компьютерных симуляций могут стать методической основой и фактологической базой дистанционного формирования и развития клинико-диагностических компетенций врачей-кардиологов. Эта педагогическая технология может быть востребована в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Ключевые слова: виртуальные пациенты, компьютерные симуляции, повышение квалификации, непрерывное медицинское образование, Web-сервис, дистанционное обучение.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 19-013-00231 "Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клинико-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования".

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИ кардиологии Томского НИМЦ В. Ю. Усову, К. В. Завадовскому, В. Х. Ваизову, А. Е. Баеву, В. М. Гуляеву, Ж. В. Весниной за предоставленные мультимедийные материалы; сотрудникам ООО "Элекард-Мед" К. А. Дорофееву, С. Б. Кочеткову, В. В. Дацюку, Г. К. Ноздрину, Е. С. Касинской за аналитическую работу и программную реализацию клинико-диагностических задач.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; [3]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия.

Карась С. И.* — д.м.н., доцент; зав. отделом координации научной и образовательной деятельности; профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Балахонова М. В. — к.м.н., доцент кафедры Кардиологии, ORCID: 0000-002-5510-4589, Аржаник М. Б. — к.пед.н., доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, ORCID: 0000-0003-4844-9803, Кара-Сал Э. Э. — магистрант, ORCID: 0000-0003-3184-4268.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ksi@cardio-tomsk.ru

ВКС — виртуальные компьютерные симуляции, ВП — виртуальные пациенты, КДЗ — клинико-диагностическая задача, PBL — проблемно-ориентированное обучение (problem-based learning).

Рукопись получена 21.09.2020
Рецензия получена 30.09.2020
Принята к публикации 09.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Карась С. И., Гракова Е. В., Балахонова М. В., Аржаник М. Б., Кара-Сал Э. Э. Дистанционное формирование компетенций врачей-кардиологов: использование мультимедийных клинико-диагностических задач. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4116. doi:10.15829/1560-4071-2020-4116

Distance learning in cardiology: the use of multimedia clinical diagnostic tasks

Karas S. I.[1,2], Grakova E. V.[1], Balakhonova M. V.[2], Arzhanik M. B.[2], Kara-Sal E. E.[3]

Aim. To create a methodological base for distance learning of cardiology healthcare professionals — multimedia clinical diagnostic tasks.

Material and methods. The interdisciplinary team used text and multimedia formats for clinical diagnostic data. Web technologies provided remote access to information located on the server.

Results. The report presents the experience of the practical implementation of multimedia clinical diagnostic tasks in cardiology, including the augmented reality. The variability of presenting information to students is implemented in the multimedia clinical diagnostic tasks, which is integrated with the rating system for evaluating decisions. The solution paths are determined by the actions of the students in the trigger interactive blocks and is evaluated by the rating system. Personal rating is a numerical value that integrally characterizes the decision-making competence of students. The conversion of the quantitative rating into the conventional form ('pass/fail', 'excellent', 'good', 'passing grade') will be provided after the trial period of the software.

Conclusion. The created Web service and computer simulations can become a methodological basis for the distance learning in cardiology. This technology can be in demand in the continuing medical education.

Key words: virtual patients, computer simulations, professional development, continuing medical education, Web service, distance learning.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research within the grant № 19-013-00231 "Information and communication technologies for the formation and improvement of clinical and diagnostic competencies of students in the system of postgraduate medical education."

Acknowledgements. The authors are gratitude to Usov V.Yu., Zavadovskiy K.V., Vaizov V.Kh., Baev A.E., Gulyaev V.M., Vesnina Zh.V., staff of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, for the multimedia materials provided; Dorofeev K.A., Kochetkov S.B., Datsyuk V.V., Nozdrin G.K., Kasinskaya E.S., staff of the OOO Elecard-Med, for analytics and software implementation of clinical diagnostic tasks.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Siberian State Medical University, Tomsk; [3]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

Karas S.I.* ORCID: 0000-0001-6716-856X, Grakova E.V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Balakhonova M.V. ORCID: 0000-002-5510-4589, Arzhanik M.B. ORCID: 0000-0003-4844-9803, Kara-Sal E.E. ORCID: 0000-0003-3184-4268.

*Corresponding author:
ksi@cardio-tomsk.ru

Received: 21.09.2020 **Revision Received:** 30.09.2020 **Accepted:** 09.10.2020

For citation: Karas S.I., Grakova E.V., Balakhonova M.V., Arzhanik M.B., Kara-Sal E.E. Distance learning in cardiology: the use of multimedia clinical diagnostic tasks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4116. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4116

Симуляционные технологии позволяют обучающимся принимать решения без риска навредить пациентам, стандартизовать и многократно повторять клинические ситуации. Одной из реализаций этой технологии являются виртуальные компьютерные симуляции (ВКС), т.е. мультимедийные сценарии лечебно-диагностического процесса или его отдельных модулей. Компьютерное моделирование диагностики и лечения пациентов развивает информационные компетенции врачей, обеспечивает их адаптацию к потребностям века "информационной революции".

ВКС могут использоваться в разных форматах — как очно, так и дистанционно. Если с дистанционными образовательными курсами ситуацию в российском высшем медицинском образовании можно признать удовлетворительной, то с формированием навыков врачебных решений и другими практико-ориентированными клиническими компетенциями дело обстоит сложнее. Дистанционные технологии формирования и совершенствования компетенций принятия врачебных решений реализованы, пожалуй, только на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России [1].

У выпускников учреждений высшего медицинского образования можно констатировать диссонанс между достаточным объемом полученного теоретического материала и недостаточными компетенциями принятия решений. Одним из педагогических подходов, позволяющих преодолеть эту настораживающую тенденцию, является проблемно-ориентированное обучение (problem-based learning, PBL), которое используется в медицине для развития клинического мышления, коммуникативных навыков, быстрого принятия решений. PBL помогает обучающимся понять, какие знания и навыки пригодятся в реальной работе врача [2].

Ключевым понятием PBL является проблемная ситуация. PBL — это процесс поиска решения проблемы, сформулированной тьютором или самими обучающимися, с использованием теоретического материала, своих аналитических способностей и методов командной работы. Проблема должна быть интересной, сложной, мотивирующей к самостоятельному поиску дополнительной информации; этот подход предполагает активные действия обучающихся. Работа в PBL показала, что самое сложное для тьютора — не навязывая своего мнения, помочь выявить проблему и сформулировать вопросы для изучения. Главные ошибки тьюторов в технологии PBL — использование традиционной формы обучения или пассивное наблюдение за работой студентов [3].

Курация пациентов и решение ситуационных задач всегда были частью процесса подготовки будущих врачей и должны рассматриваться в рамках PBL. Формулировка проблемы, ее анализ, выработка гипотез об этиологии и патогенетических механизмах проблемы, формулировка вариантов дальнейшего течения патологического процесса исключительно важны для выработки клинического мышления. Преподаватель не является источником готовых знаний — обучающиеся развивают клиническое мышление и применяют его на практике, формируют способность ориентироваться в междисциплинарных ситуациях [4].

В расширенном виде ситуационные задачи являются кейсами, которые содержат мультимедийные результаты исследования пациента [5]. Кейс-метод обеспечивает прочность и системность знаний, процессный подход к принятию решений; важными составляющими кейс-метода являются оценка действий обучающихся и объяснение допущенных ошибок [6]. При этом желательно иметь методическое обеспечение PBL в цифровом формате, в соответствии с современным уровнем информационных технологий.

Виртуальные компьютерные мультимедийные симуляции сценариев диагностики и лечения пациентов полностью отвечают этим требованиям. В настоящее время наиболее широко распространен термин "виртуальные пациенты" (ВП), идентифицирующийся с цифровой образовательной технологией для клинических дисциплин [7, 8]. Виртуальный пациент яв-

ляется практической реализацией технологии e-learning в клинических областях знаний, значительно изменившей медицинское образование за рубежом [9]. Как один из компонентов образовательного процесса, ВП являются базой для PBL, могут частично заменить традиционные методики в клинических дисциплинах и применяться дистанционно [2, 10].

ВП обеспечивают стандартизацию обучения, способствуют изучению редко встречающихся случаев заболевания, увеличивают автономность студентов. Использование ВП предполагает активную работу, что приводит к большей эффективности обучения, подтвержденной многочисленными исследованиями и систематическими обзорами [7, 11-15]. Интерактивные виртуальные пациенты в виде сценариев клинико-диагностических задач (КДЗ) предназначены для поддержки обучения навыкам клинического мышления, в т.ч. дистанционного [12].

Выработка навыков принятия решений невозможна без системы оценивания эффективности действий обучающегося. Рейтинговая система обеспечивает объективность определения эффективности обучения, способствует активизации учебной деятельности, повышению ответственности обучающихся. Балльно-рейтинговая оценка результатов — числовая величина, интегрально (или по отдельным модулям и темам) характеризующая разные аспекты успешности обучения [16]. Рейтинговая система обеспечивает прозрачность схемы оценки успеваемости для обучающихся, позволяет минимизировать субъективность оценки. Критерии и шкала оценивания обязательно сообщаются обучающимся. Оценка результатов превращается из нормативной, предполагающей сравнение студентов между собой, в критериальную — ориентированную на развитие профессиональных компетенций [4].

В данной статье представлен опыт разработки в области кардиологии одного их форматов ВКС — мультимедийных КДЗ, дистанционной образовательной технологии формирования и совершенствования компетенции принятия врачебных решений. Интеграцию ВКС с рейтинговой системой персональной оценки обучающихся мы осуществили в новом продукте — мультимедийных КДЗ, информационной модели лечебно-диагностического процесса пациентов.

Целью данной работы является создание цифровой методической базы образовательной технологии PBL — мультимедийных КДЗ, обеспечивающих удаленное, стандартизованное, измеримое и безопасное для пациентов формирование и развитие профессиональных компетенций врачей-кардиологов.

Материал и методы

Для разработки мультимедийных КДЗ в Томске сформирована мультидисциплинарная команда, работа которой поддержана грантом РФФИ № 19-013-00231. В команде проекта работают кардиологи (преподаватели курсов повышения квалификации), врачи-диагносты, аналитики и ИТ-специалисты.

Проект выполнен в каскадном формате. После выбора архивной истории болезни текстовые данные деперсонализировались и оцифровывались, осуществлялся поиск результатов исследования в базах диагностических служб. Найденные результаты дополнялись релевантными по клинико-демографическим характеристикам исследованиями других больных, используемыми после деперсонализации для создаваемого ВП. Менеджер проекта инициировал начало работы с новым ВП, не ожидая окончания работ по текущему случаю.

Итогом командной работы в 2019г стали 50 ВП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, созданные на основе деперсонализированного текстового описания реальных завершенных случаев заболеваний. Материалами для разработки ВП также служили лабораторные данные, мультимедийные результаты инструментальных методов и заключения специалистов [17]. Результаты выполнения проекта (завершенные ВП) размещены на сервере в домене cardio-tomsk.ru, прошли первичную экспертизу сотрудников НИИ кардиологии и готовы к использованию в образовательном процессе [18].

Для КДЗ потребовалось создание новых виртуальных траекторий лечебно-диагностического процесса, отсутствовавших в истории болезни. Для визуализации информации о виртуальных траекториях использован программный продукт, разработанный программистами ООО “Элекард-Мед”. Из компьютерных баз данных были выбраны результаты инструментальных и лабораторных исследований пациентов, соответствующих виртуальным по клинико-демографическим параметрам. Врачи команды составили текстовые описания состояния ВП для отсутствовавших в истории болезни ситуаций, сформировали тексты клинических разборов. Последующая экспертиза обеспечила полноту и непротиворечивость информации о виртуальных пациентах.

Для разработки и функционирования ВКС использованы язык Java Script и СУБД PostgreSQL. Технологии Twitter bootstrap позволили реализовать дистанционный доступ к информации, размещенной на сервере.

Результаты

Разработка КДЗ на основе ВП включает создание некоторой “дополненной клинической реальности”, отсутствующей в использованном завершенном случае сердечно-сосудистого заболевания, но необходимой для выработки навыков принятия решений обучающимися. Информация об этой дополненной реальности проходила тщательную экспертную про-

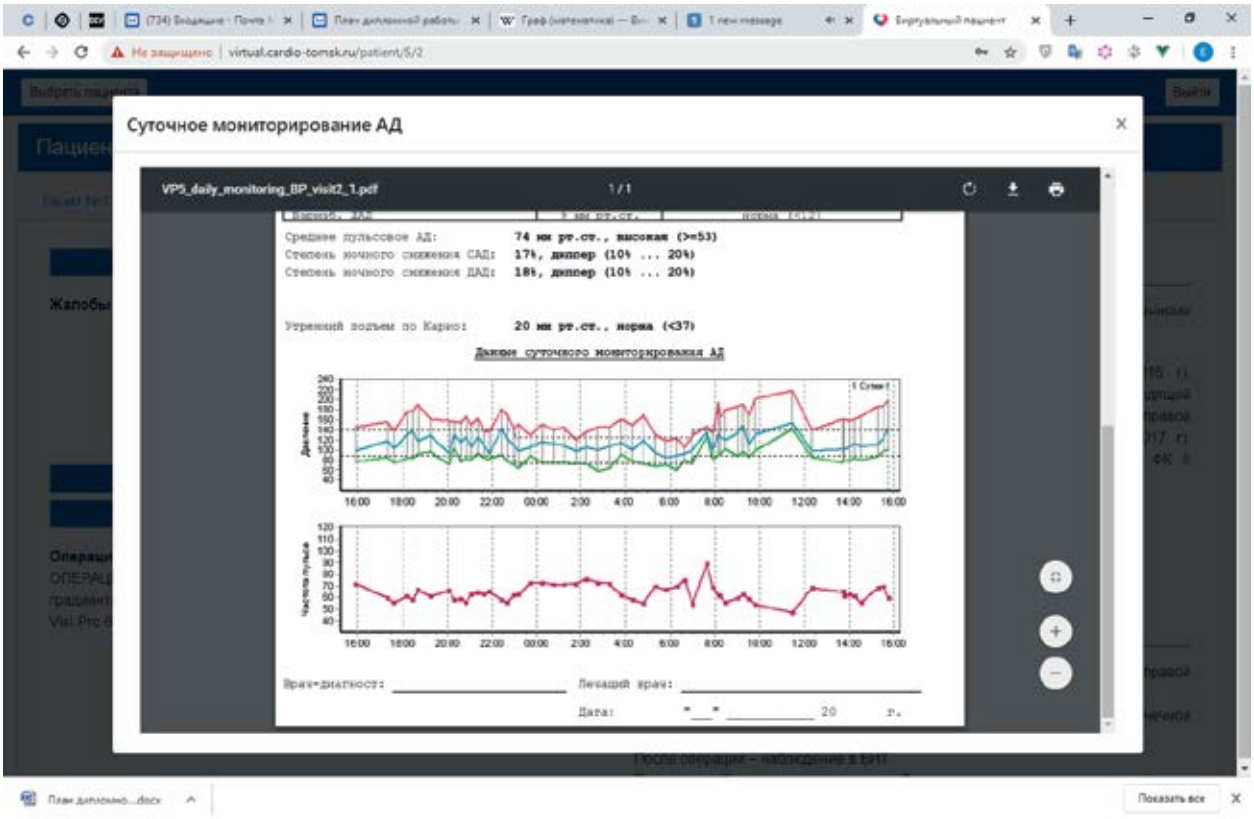


Рис. 1. Результаты мониторирования артериального давления ВП.

верку на предмет клинического соответствия основной схеме КДЗ. При оценке реалистичности “дополненных” компонент КДЗ имеют значение основное заболевание и его разновидности, сопутствующая патология, демографические характеристики пациента и другие параметры.

Проведенная работа позволила сформулировать алгоритм превращения информационных компонент виртуального случая в траектории предъявления их обучающимся в соответствии с моделью лечебно-диагностического процесса данной КДЗ. В будущем это сократит затраты ресурсов и облегчит создание новых ВКС. Основными характеристиками алгоритма являются:

— модульность представления информации,
— вариативность траекторий выполнения КДЗ,
— интегрированность с рейтинговой системой оценки решений обучающихся.

Лечебно-диагностический процесс любого завершенного случая заболевания, прошедшего лечение в стационаре, имеет линейную инвариантную траекторию от момента поступления до момента выписки. ВКС этого типа мы обозначаем “виртуальный пациент”. ВП имитирует лечебно-диагностический процесс путём демонстрации клинико-диагностической информация в определенной линейной последовательности. Предъявляемая информация группируется в **модули**, связанные с определенными этапами лечебно-диагностического процесса. Количество модулей определяется в процессе разработки и является индивидуальной характеристикой ВП.

В каждом модуле обучающиеся могут получить новую информацию о результатах проведенных исследований, изменении состояния пациента, эффективности лечения, которая влияет на принятие дальнейших врачебных решений. Выбор решения осуществляется из списка возможных вариантов в интерактивном блоке модуля; предъявление информации происходит в статичном блоке. Например, если в интерактивном блоке было выбрано инструментальное исследование, то в статичном блоке следующего модуля можно ознакомиться с его результатом в текстовом и/или мультимедийном формате (рис. 1, 2). На основе полученной информации проводится корректировка диагноза, лечения, при необходимости назначаются дополнительные исследования.

КДЗ, в отличие от “демонстрационных” ВП, имеют **несколько траекторий** предъявления информации. Выбор траектории определяется решением обучающегося в так называемых “триггерных” интерактивных блоках, которые как правило предназначены для выбора диагноза или стратегии лечения пациента. Использование мультимедийных КДЗ с интерактивными свойствами позволяет принимать решения в стандартизованных клинических ситуациях, осуществлять тренинг в рамках самостоятельной подго-

Рис. 2. Результаты эхокардиографии ВП.

товки с самоконтролем, избежать страха ошибок, который неизбежен в реальной практике здравоохранения.

Измененная по сравнению с ВП последовательность предъявления информации в КДЗ может быть двух типов. После смены траектории обучающемуся может быть предъявлено некоторое количество модулей информации с последующим возвратом в модуль, где было принято неверное решение (вариант “петля”). Например, в процессе дифференциальной диагностики обучающийся в качестве основного диагноза выбирает последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения ишемического типа вместо правильного варианта решения (стил-синдром). У него есть возможность назначить виртуальному пациенту любое инструментальное исследование, в т.ч. магнитно-резонансную томографию головного мозга. В следующем клинико-диагностическом модуле обучающемуся предъявляются изображения магнитно-резонансной томографии головного мозга и заключение специалиста, в которых нет подтверждения ишемического инсульта. При отсутствии адекватной самостоятельной реакции обучающегося (изменение точки зрения на диагноз), он принудительно возвращается в модуль основной траектории, где было принято неверное решение. В том же интерактивном блоке допускается повторное принятие решения с последующей сменой траектории предъявления информации о задаче.

Второй тип изменения траектории не предполагает принудительного возврата обучающегося на верный путь. Клинико-диагностические модули информации продолжают предъявляться до завершения случая, если обучающийся самостоятельно не принимает решения о возвращении на эталонную траекторию. Например, после баллонной дилатации и стентирования ВП обучающийся решает вместо проведения сонно-подключичного шунтирования ограничиться коррекцией лекарственной терапии. Принятое решение приведет к изменению описания состояния больного, рейтинг обучающегося будет снижен, но предъявление информации о КДЗ будет продолжено до “выписки” ВП.

Эпикриз виртуального случая формируется автоматически как перечень всех решений, принятых обучающимся в данной КДЗ. На рисунке 3 представлена схема КДЗ с обоими вариантами траектории.

КДЗ предусматривает два режима использования. В обучающем режиме обеспечивается доступ к клиническому разбору тьютора данного виртуального случая с указанием источников информации, изучение которых необходимо для принятия правильных решений. Рейтинговая оценка решений обучающегося в этом режиме используется для самоконтроля. В тестовом режиме клинический разбор случая недоступен, а рейтинговая система служит для оценки экзаменатором принятых обучающимся решений.

Технология ВП дает возможность количественной оценки эффективности принимаемых решений в неоднократно повторяемых клинических ситуациях. Для этого мы предлагаем **рейтинговую систему** оценки, которая интегрирована с интерактивными бло-

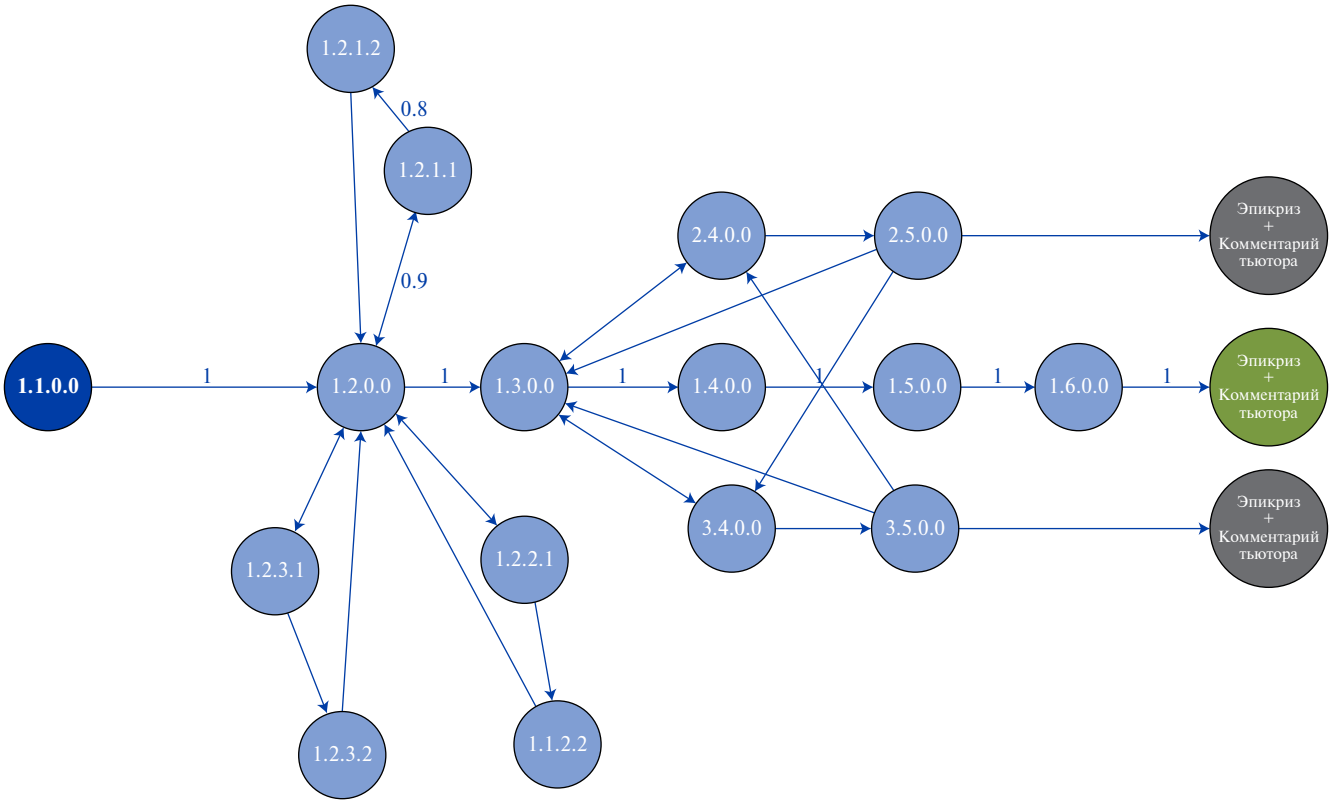


Рис. 3. Схема КДЗ с разветвленной траекторией.

ками клинико-диагностических модулей: степень соответствия каждого варианта решения экспертному мнению отражена в связанном с этим вариантом рейтинговом коэффициенте. Персональный рейтинг — числовая величина, интегрально характеризующая компетенции принятия решений обучающегося. До изучения КДЗ персональный рейтинг равен единице (100%); безошибочная работа с ВКС не меняет исходный рейтинг, а неточности снижают его. В данном проекте мы приняли решение вычислять итоговый персональный рейтинг как произведение рейтинговых коэффициентов всех решений, принятых обучающимися в рамках конкретной КДЗ. Поскольку обучающиеся выбирают варианты решений в интерактивных блоках клинико-диагностических модулей, совокупность рейтинговых коэффициентов определяется траекторий прохождения КДЗ. Этот подход обеспечивает интеграцию рейтинговой системы с выбранной траекторией КДЗ.

Если решение соответствует эталонному, оно имеет коэффициент 1,0. Понижающий коэффициент при каждом неверном решении определяется степенью его влияния на “здоровье” ВП и ресурсоемкостью: чем больше вред здоровью и/или затрачено ресурсов вследствие неверного решения, тем ниже коэффициент. При этом понижающий рейтинговый коэффициент назначается как за непринятие правильных решений, так и за принятие решений, отличающихся от верных.

Каждое решение относится к определенному типу (выбор диагноза, методов исследования, назначение лечения и т.д.), что позволяет получить рейтинговые коэффициенты по отдельным компетенциям и сформировать рекомендации по направлению дальнейшего изучения дисциплины. Тайминг прохождения КДЗ дает возможность установить ограничение времени ее решения. По завершению работы обучающимся предъявляется их персональный рейтинг, затраченное на решение КДЗ время, текст клинического разбора случая тьютором. Перевод количественной рейтинговой оценки в традиционную форму (зачтено, не зачтено, отлично, хорошо, удовлетворительно) будет настроен после пробного периода эксплуатации программного средства, реализующего образовательную технологию ВКС.

Субъективность экспертной точки зрения на степень правильности решения в каждом случае, конечно, возможна, но ее значимость снижается благодаря количеству решений — не менее десяти в рамках каждой КДЗ. В сложных клинических ситуациях коэффициенты определялись консенсусным решением экспертов, что также повышает их надежность. Мы считаем, что обеспечили достаточную объективность оценки эффективности клинико-диагностических решений обучающихся, по крайней мере, в рамках Сибирской кардиологической школы.

Таким образом, в данном сообщении представлен опыт разработки одного из форматов ВКС в области кардиологии — мультимедийных КДЗ.

Обсуждение

В медицинском образовании PBL способствует пониманию клинической дисциплины и специальности в целом, погружает студентов в профессиональную деятельность. На смену контентному обучению конца XXв в наше время пришли разнообразные модели активности обучающихся, что значительно повышает педагогическую эффективность методик. Разработанная для клинических дисциплин образовательная технология ВКС достаточно нова, инновационна, акцентирует усилия педагога на активности и самостоятельной работе обучающихся.

Период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ярко продемонстрировал необходимость наличия дистанционных форм проведения занятий в системе высшего медицинского и дополнительного образования. Возможности широкого использования ВКС в глобальной сети, применения в дистанционном и непрерывном медицинском образовании, быстрого перевода в цифровой формат новых завершенных случаев заболеваний и экспертных решений для репрезентирования в виде интерактивных клинико-диагностических задач делают этот подход к развитию врачебных компетенций уникальным.

Основной недостаток ВКС — значительные кадровые, временные, финансовые ресурсы, требующиеся для разработки. Объединение результатов работы разных организаций и стран естественным образом снижает себестоимость результатов, и хорошие примеры такого подхода есть за рубежом. В проекте eViP, поддержанном Европейской комиссией и направленном на создание базы ВП и клинико-диагностических ситуационных задач, участвовали университеты и медицинские факультеты пяти стран Европы [19, 20]. База ВП Regenstrief Institute включает >10 тыс. случаев, представлена в собственной информационной системе, используется для развития клинических компетенций и навыков принятия решений более чем в 30 образовательных учреждениях США [21].

Командой нашего проекта также создается Web-сервис и репозиторий ВКС, как методическая основа и фактологическая база дистанционного повышения клинико-диагностической квалификации врачей. И технология PBL, и репозиторий ВКС реализуют современные подходы к профессиональному развитию специалистов-кардиологов. Мы надеемся на коллективные усилия научно-образовательных учреждений в разработке новых ВКС и востребованность данной дистанционной педагогической технологии в системе непрерывного медицинского образования. Интеграция ВКС в эту систему станет одним из вариантов внедрения информационно-коммуникационных технологий в процесс формирования и совершенствования врачебных компетенций и обеспечит возможность повышения квалификации врачей частично дистанционным способом.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИ кардиологии Томского НИМЦ В. Ю. Усову, К. В. Завадовскому, В. Х. Ваизову, А. Е. Баеву, В. М. Гуляеву, Ж. В. Весниной за предоставленные мультимедийные материалы; сотрудникам ООО "Элекард-Мед" К. А. Дорофееву, С. Б. Кочеткову, В. В. Дацюку, Г. К. Ноздрину, Е. С. Касинской за аналитическую работу и программную реализацию клинико-диагностических задач.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 19-013-00231 "Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клинико-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования".

Литература/References

1. The portal for continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of health. (02.09.2020). (In Russ.). Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. https://edu.rosminzdrav.ru/specialistam/proekty/2/na-nashem-portale-realizovany-novye-interaktivnye-obrazovatelnye-moduli-virtualnyi-pacient-s-ispolzovaniem-sovremennykh-simuljacionnykh-obrazovatelnykh-tekhnologii/#c971. (02.09.2020).
2. Savery JR. Overview of Problem-based Learning: Definitions and Distinctions. Interdisciplinary Journal of Problem-Based Learning. 2006;1(1). doi:10.7771/1541-5015.1002.
3. Batyaeva EKh, Kim TV, Baryshnikova IA, et al. Problem-based Learning: Essence, Disadvantages, Advantages. Medical and Pharmaceutical Education. 2016;1:115-22. (In Russ.) Батяева Е. Х., Ким Т. В., Барышникова И. А. и соавт. Проблемно-ориентированное обучение: сущность, недостатки, преимущества. Медицинское и фармацевтическое образование. 2016;1:115-22.
4. Petrova VN. Potential of problem based learning technology in high school practice. Siberian Psychological Journal. 2017;65:112-24. (In Russ.) Петрова В. Н. Возможности применения технологии проблемно-ориентированного обучения (PBL) в практике высшего образования (на примере ТГУ). Сибирский психологический журнал. 2017;65:112-24.
5. Srinivasan M, Wilkes M, Stevenson F, et al. Comparing problem-based learning with case-based learning: Effects of a major curricular shift at two institutions. Academic Medicine. 2007;82(1):74-82. doi:10.1097/01.ACM.0000249963.93776.aa.
6. Kobrinskij BA, Putincev AN. On the principles for elaboration of intelligence medical learning systems with case-method. Artificial intelligence and decision making. 2016;2:30-7. (In Russ.) Кобринский Б. А., Путинцев А. Н. О принципах построения интеллектуальных медицинских обучающих систем на основе case-метода. Искусственный интеллект и поддержка принятия решений. 2016;2:30-7.
7. Cook DA, Triola MM. Virtual patients: a critical literature review and proposed next steps. Med Educ. 2009;43(4):303-11. doi:10.1111/j.1365-2923.2008.03286.x.
8. Karas SI. Virtual patients as a format for simulation learning in continuing medical education (review article). Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(1):140-9. (In Russ.) Карась С. И. Виртуальные пациенты как формат симуляционного обучения в непрерывном медицинском образовании (обзор литературы). Бюллетень Сибирской медицины. 2020;19(1):140-9. doi:10.20538/1682-0363-2020-1-140-149.
9. Kononowicz A, Hege I. Virtual Patients as a Practical Realisation of the E-learning Idea in Medicine. In: E-learning Experiences and Future. Ed. By Safeeullah Soomro: IntechOpen. 2010:345-70. doi:10.5772/8803.
10. Ellaway RH, Davies D. Design for learning: deconstructing virtual patient activities. Medical Teacher. 2011;33:303-10. doi:10.3109/0142159X.2011.550969.
11. Bateman J, Allen M, Kidd J, Davies D. Virtual patient design: exploring what works and why. A grounded theory study. Medical Education. 2013;47(6):595-606. doi:10.1111/medu.12151.

12. Posel N, McGee JB, Fleiszer DM. Twelve tips to support the development of clinical reasoning skills using virtual patient cases. Medical Teacher. 2015;37(9):813-8. doi:10.3109/0142159X.2014.993951.
13. Cendan J, Lok B. The use of virtual patients in medical school curricula. Adv Physiol Educ. 2012;36(1):48-53. doi:10.1152/advan.00054.2011.
14. Hege I, Kononowicz AA, Berman NB, Kiesewetter J. Advancing clinical reasoning in virtual patients — development and application of a conceptual framework. J. Med. Educ. 2018;35(1):Doc12. doi:10.3205/zma001159.
15. Ellaway RH, Poulton T, Jivram T. Decision PBL: A 4-year retrospective case study of the use of virtual patients in problem-based learning. Medical Teacher. 2015;37(10):926-34. doi:10.3109/0142159X.2014.970627.
16. Arzhanik MB, Vorobyeva NV, Ostrikova OI, Karas SI. Rating system for the knowledge and skills control and its realization in the learning environment “Moodle”. Bulletin of Siberian Medicine. 2015;14(1):120-5. (In Russ.) Аржаник М.Б., Воробьева Н.В., Острикова О.И., Карась С.И. Рейтинговая система контроля знаний и навыков студентов медицинских специальностей и ее реализация в обучающей среде Moodle. Бюллетень Сибирской Медицины. 2015,14(1):120-5. doi:10.20538/1682-0363-2015-1-120-125.
17. Arzhanik MB, Karas SI, Grakova EV, et al. Methodology in cardiologists’ postgraduate education. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(12):104-8. (In Russ.) Аржаник М.Б., Карась С.И., Гракова Е.В. и др. Методическое обеспечение дистанционного повышения квалификации врачей: опыт разработки. Российский кардиологический журнал. 2019;24(12):104-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-104-108.
18. Karas SI, Arzhanik MB, Baev AE, et al. Virtual patients with cardiovascular pathology: technology for postgraduate medical education. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):51-6. (In Russ.) Карась С.И., Аржаник М.Б., Баев А.Е. и др. Виртуальные пациенты с кардиоваскулярной патологией: образовательная технология повышения клинической квалификации врачей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-51-56.
19. Electronic Virtual Patients. Available from: https://virtualpatients.eu. (01.09.2020).
20. Botezatu M, Hult H, Fors UG. Virtual patient simulation: What do students make of it? A focus group study. BMC Med Educ. 2010;10:1-8. doi:10.1186/1472-6920-10-91.
21. The Regenstrief EHR Clinical Learning Platform. Available from: https://www.regenstrief.org/implementation/clinical-learning. (01.09.2020).

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4102

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кардиомиопатия со смешанным фенотипом, ассоциированная с вариантом в гене *DSP* (клинико-морфологическое наблюдение и обзор сведений литературы)

Шлык И. В.[1], Стрельцова А. А.[2], Теплов В. М.[1], Гаврилова Е. Г.[1], Куликов А. Н.[1,3], Крутиков А. Н.[2], Рыбакова М. Г.[1], Кузнецова И. А.[1], Андреева С. Е.[2], Бежанишвили Т. Г.[1], Худяков А. А.[2], Костарева А. А.[1,2], Гудкова А. Я.[1,2]

Представлено описание клинического случая кардиомиопатии со смешанным фенотипом (сочетание некомпактной кардиомиопатии и аритмогенной дисплазии правого желудочка), ассоциированной с вариантом гена *DSP*. Первым и единственным симптомом заболевания была внезапная сердечная смерть.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, синдром удлиненного QT, электрическая нестабильность миокарда, аритмогенная кардиомиопатия, некомпактная кардиомиопатия, генетические варианты *DSP* и *KCNH2*.

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ 20-15-00271.

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; [3]Военно-медицинская академия имени Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Шлык И. В. — д.м.н., зам. руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реанимации, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-0977-8081, Стрельцова А. А. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-2766-8946, Теплов В. М. — к.м.н., руководитель отдела скорой медицинской помощи, доцент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, ORCID: 0000-0002-4299-4379, Гаврилова Е. Г. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Научно-клинического центра анестезиологии и реанимации, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-9126-3206, Куликов А. Н. — д.м.н, руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики, зам. главного врача по медицинской части (по терапии); профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4544-2967, Крутиков А. Н. — к.м.н., в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Рыбакова М. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с патолого-анатомическим отделением, ORCID: 0000-0002-8404-1859, Кузнецова И. А. — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-4368-7810, Андреева С. Е.* — клинический ординатор по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0001-7306-9525, Бежанишвили Т. Г. — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3167-6340, Худяков А. А. — к.б.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-9214-0868, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики; доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
andreeva.sofi2012@yandex.ru

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, КМП — кардиомиопатия, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.09.2020
Рецензия получена 23.09.2020
Принята к публикации 28.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Шлык И. В., Стрельцова А. А., Теплов В. М., Гаврилова Е. Г., Куликов А. Н., Крутиков А. Н., Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Андреева С. Е., Бежанишвили Т. Г., Худяков А. А., Костарева А. А., Гудкова А. Я. Кардиомиопатия со смешанным фенотипом, ассоциированная с вариантом в гене *DSP* (клинико-морфологическое наблюдение и обзор сведений литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4102. doi:10.15829/1560-4071-2020-4102

Mixed cardiomyopathy associated with a *DSP* gene variant: a case report and literature review

Shlyk I. V.[1], Streltsova A. A.[2], Teplov V. M.[1], Gavrilova E. G.[1], Kulikov A. N.[1,3], Krutikov A. N.[2], Rybakova M. G.[1], Kuznetsova I. A.[1], Andreeva S. E.[2], Bezhanishvili T. G.[1], Khudyakov A. A.[2], Kostareva A. A.[1,2], Gudkova A. Ya.[1,2]

A case report of mixed cardiomyopathy (combination of non-compaction cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular dysplasia) associated with a *DSP* gene variant is presented. The first and only symptom of the disease was sudden cardiac death.

Key words: sudden cardiac death, long QT syndrome, myocardial electrical instability, arrhythmogenic cardiomyopathy, non-compaction cardiomyopathy, genetic variants *DSP* and *KCNH2*.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Science Foundation grant 20-15-00271.

[1]First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [3]Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Shlyk I. V. ORCID: 0000-0003-0977-8081, Streltsova A. A. ORCID: 0000-0002-2766-8946, Teplov V. M. ORCID: 0000-0002-4299-4379, Gavrilova E. G. ORCID: 0000-0002-9126-3206, Kulikov A. N. ORCID: 0000-0002-4544-2967, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Rybakova M. G. ORCID: 0000-0002-8404-1859, Kuznetsova I. A. ORCID: 0000-0003-4368-7810, Andreeva S. E.* ORCID: 0000-0001-7306-9525, Bezhanishvili T. G. ORCID: 0000-0002-3167-6340, Khudyakov A. A. ORCID: 0000-0001-9214-0868, Kosta-

reva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Gudkova A.Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821.

*Corresponding author: andreeva.sofi2012@yandex.ru

Received: 09.09.2020 **Revision Received:** 23.09.2020 **Accepted:** 28.09.2020

For citation: Shlyk I. V., Streltsova A. A., Teplov V. M., Gavrilova E. G., Kulikov A. N., Krutikov A. N., Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Andreeva S. E., Bezhanishvili T. G., Khudyakov A. A., Kostareva A. A., Gudkova A.Ya. Mixed cardiomyopathy associated with a *DSP* gene variant: a case report and literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4102. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4102

Одной из ведущих причин смертности в развитых странах является внезапная сердечная смерть (ВСС). ВСС у молодых людей — критически важный аспект общественного здравоохранения, ее частота (не включая младенцев) варьирует от 0,6 до 6,2 на 100 тыс. [1]. В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмом развития ВСС является электрическая нестабильность миокарда, приводящая к желудочковым тахиаритмиям — желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (ФЖ) — с последующим развитием асистолии [2]. Согласно последним данным к основным причинам ВСС людей моложе 35 лет относят аритмогенную кардиомиопатию (АКМП), ионные каналопатии, гипертрофическую кардиомиопатию, некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), аномалии коронарных артерий и миокардиты [3-5].

Согласно последнему заключению Heart Rhythm Society 2019г, АКМП представляет собой наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда с вовлечением не только правого желудочка (аритмогенная дисплазия правого желудочка, АДПЖ), но и левого желудочка (ЛЖ), может иметь бивентрикулярные формы и клинически манифестирует желудочковыми нарушениями ритма с высоким риском ВСС. Менее изучены в настоящее время левожелудочковые АКМП [5-7].

Распространенность заболевания (в зависимости от региона) составляет 1:2000-1:5000 [8]. Дебют чаще всего приходится на вторую и третью декады жизни [6]. По данным молекулярно-генетических исследований, АКПМ чаще всего связана с мутациями в генах, кодирующих белки межклеточных соединений: десмоплакин (*DSP*), десмоглеин-2 (*DSG2*), десмоколлин-2 (*DSC2*), плакофиллин-2 (*PKP2*), плакоглобин (*JUP*), десмин (*DES*) и ряд других белков [9, 10]. Экспрессивность и пенетрантность клинических и морфологических признаков при АКМП крайне вариабельны, даже если речь идет о конкретной мутации, выявленной у различных членов одной семьи. Важную роль в формировании фенотипа играют такие факторы, как пол, возраст, физическая нагрузка, хронические интоксикации [11]. Приблизительно у 3-6% пациентов причиной заболевания является наличие более одного патогенного или вероятно патогенного генетического варианта, способствующих развитию фенотипа заболевания [6]. Пациенты с АКМП, ассоциированной с носительством двух и более патогенных вариантов как правило имеют более ранний возраст манифестации заболевания и прогрессирующий вариант течения, в т.ч. с высоким риском ВСС [6]. При аутопсии у 20% умерших внезапно в возрасте до 35 лет обнаруживают признаки АДПЖ (АКМП) [12]. В Санкт-Петербурге, по данным Гордеевой М. В. и др. (2012), АДПЖ является частой (14,1%) причиной ВСС молодых людей [13].

Таблица 1

Морфофункциональные фенотипы НКМП [6]

1. НКМП с преимущественным поражением ЛЖ	7. Смешанная форма:
2. НКМП с преимущественным поражением ПЖ	— НКМП+ГКМП+ДКМП
3. Бивентрикулярная форма	или
4. НКМП+ДКМП	— НКМП+ДКМП+РКМП
5. НКМП+ГКМП	8. НКМП+ВПС
6. НКМП+РКМП	9. НКМП+АКМП

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВПС — врожденный порок сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

В работе Лутохиной Ю. А. и др. (2018), на основании анализа клинических данных и характера течения заболевания при среднем сроке наблюдения 13,5 [4; 34] мес., выделены 4 стабильные во времени клинические формы АКМП: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (16%) и АДПЖ в сочетании с НМЛЖ (14%) [11].

Интерес представляет сочетание АКМП и НМЛЖ, также являющееся самостоятельным морфофункциональным фенотипом НМЛЖ (табл. 1).

В классификации, предложенной Американской Ассоциацией сердца в 2006г, и АКМП, и НМЛЖ определены как первичные генетические кардиомиопатии (КМП) [4]. Предложенные Fontaine G классификации клинического течения АКМП в 1995г, 1998г, так и не нашли широкого практического применения для выбора тактики ведения, лечения и профилактики ВСС [14, 15]. Согласно действующей по настоящее время классификации Европейского общества кардиологов от 2008г, АКМП выделена в отдельный вид КМП, в то время как НМЛЖ относится к неклассифицируемой КМП [5]. Вместе с тем, выделение смешанных морфофункциональных фенотипов КМП является предметом активного изучения, ввиду крайней востребованности в клинической практике. Дан-

Рис. 1. Остановка сердечной деятельности по типу ФЖ. Скорость 50 мм/сек.

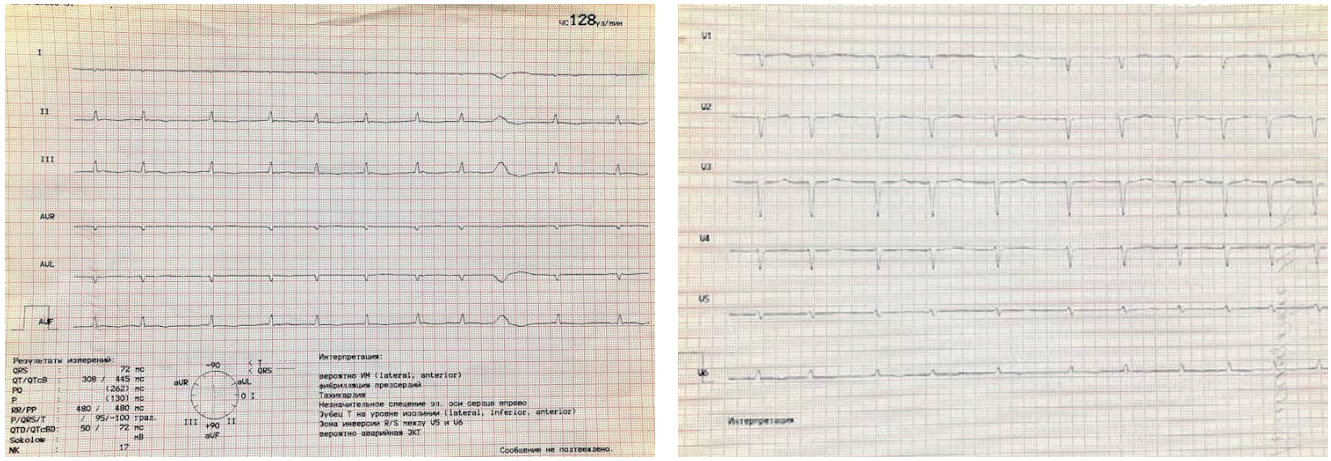


Рис. 2. ЭКГ пациентки 21 года со смешанной КМП: НКМП и аритмогенной дисплазией, ассоциированных с генетическими *DSP* и *KCNH2* вариантами. Скорость 50 мм/сек.

ный подход является преимуществом классификационного подхода MOGE(s) от 2013г [16-18].

Многообразие генов, ассоциированных с развитием некомпактной КМП (НКМП), предполагает чрезвычайную ее фенотипическую гетерогенность. К настоящему времени расширились представления о генетических основах феномена некомпактного миокарда, не только как сопутствующего фенотипа при генетических формах КМП, но и как составного компонента, сопутствующего другим заболеваниям сердца — врожденным порокам сердца и некоторым орфанным болезням [4, 19]. Фенотип некомпактного миокарда может быть сформирован под влиянием сосуществующих множественных генетических вариантов, взаимодействующих эпистатически [20], определяться эпигенными факторами и факторами среды обитания [21].

Выделяют 9 различных морфофункциональных фенотипов (табл. 1) [6].

Дифференциальный диагноз при НКМП в ряде случаев чрезвычайно сложен ввиду ее фенотипической неоднородности.

В данной статье представлен клинический случай ВСС 21-летней женщины со смешанной КМП (НКМП+АКМП), осложнившейся ФЖ и инфарктом миокарда (ИМ) эмболического генеза.

Клинический случай

Больная Р., 21 год, на фоне полного благополучия внезапно потеряла сознание. Сбор анамнеза осуществлялся со слов с родственников. До этого случая пациентка за медицинской помощью не обращалась, считала себя здоровой. Химико-токсикологический анализ позволил исключить прием препаратов, наркотических веществ, алкоголя.

При сборе генеалогического анамнеза со слов матери пациентки и построении родословных стало известно, что отец внезапно умер в возрасте до 35 лет (медицинская и другая информация отсутствует).

На момент прибытия реанимационной бригады скорой медицинской помощи состояние пациентки определялось как крайне тяжёлое — терминальное, сознание отсутствовало, кома II-III, арефлексия. Спонтанное дыхание, пульсация на магистральных арте-

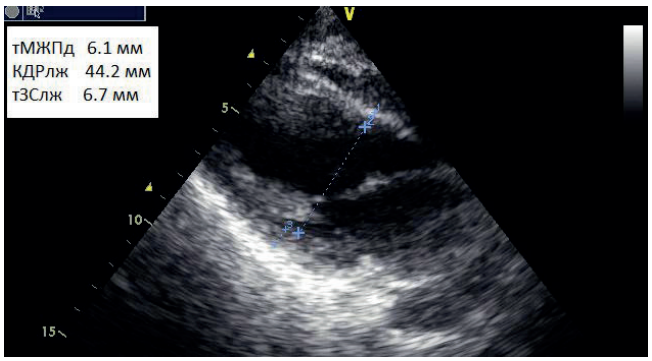


Рис. 3А. ЭхоКГ пациентки Р. 21 года в момент поступления. Парастернальный доступ, длинная ось ЛЖ.
Сокращения: КДРлж — конечный диастолический размер левого желудочка, тЗСлж — толщина задней стенки левого желудочка, тМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

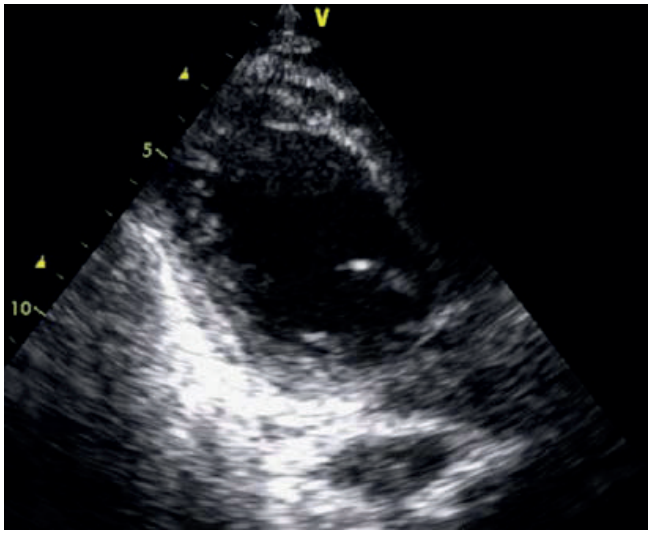


Рис. 3Б. ЭхоКГ, апикальная двухкамерная (скошенная) позиция. В области верхушки ЛЖ и срединных сегментах нижней стенки добавочные трабекулы.

риях, артериальное давление не определялись. Был незамедлительно начат комплекс расширенной сердечно-легочной реанимации.

На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался ритм ФЖ (рис. 1), в связи с чем проводились дефибрилляции, в/в инфузии амиодарона, также параллельная интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких системой "Drager Oxylog", наложение аппарата "Lucas II" для осуществления непрерывного непрямого массажа сердца.

Была выполнена экстренная имплантация системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). На фоне проводимой интенсивной терапии на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП) с частотой сокращений желудочков 83 уд./мин, RR: 0,72 сек; QRS: 0,07 сек. Отклонение электрической оси сердца вправо, переходная зона между V4 и V5, ненарастание зубца "r" с V1 по V4 (rS). Диффузные изменения процессов реполяризации по типу слабо отрицательных и слабо положительных зубцов Т. Обращало внимание снижение вольтажа комплекса QRS (рис. 2).

При кардиомониторировании зарегистрировано преходящее удлинение интервала QT до 0,440 сек. При пересчете по формуле Базетта ($QT/\sqrt{RR}$) $QT_{корр}$ составил 0,518 сек.

Качественное изображение при эхокардиографии (ЭхоКГ) получить не удалось из-за технических трудностей (экстракорпоральная мембранная оксигенация). В момент поступления значимых структурных изменений сердца выявлено не было (рис. 3А), была отмечена повышенная трабекулярность ЛЖ (рис. 3Б). При повторном исследовании, выполненном в терминальном периоде, зарегистрировано значительное снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 20%) за счет выраженной диффузной гипокинезии, асинхронное сокращение ЛЖ. Тяжесть состояния не позволила провести магнитно-резонансное исследование сердца.

По данным лабораторных исследований, обращало на себя внимание значимое повышение уровня тропонина I в венозной крови (33,9 нг/мл и выше) [22]. Это послужило основанием для предположения об ИМ. Проведенная коронарная ангиография (КАГ) не выявила значимой патологии. Ангиография легочной артерии и ее ветвей также не выявила структурных изменений со стороны легочного ствола, обеих легочных артерий. Давление в стволе легочной артерии — в пределах нормальных значений (13-15/1-3 мм рт.ст.). При ангиографии сонных и мозговых артерий: сонные, позвоночные артерии и их интракраниальные ветви проходимы на всем протяжении, без анатомических особенностей.

Отсутствие значимого атеросклеротического поражения эпикардиальных коронарных артерий по данным КАГ не противоречило предположению о наличии у пациентки ИМ 2 типа в рамках КМП неясного генеза [23-25].

Тяжесть состояния пациентки определялась развитием постреанимационной болезни, нарастанием полиорганной недостаточности: печеночной, почечной, дыхательной, церебральной (аноксическое повреждение головного мозга), острой сердечной недостаточности по Killip IV ст. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, спустя 4 дня пациентка скончалась не приходя в сознание.

Патоморфологическое исследование

Основные изменения были обнаружены в сердечно-сосудистой системе. Состояние других систем и органов без существенной патологии.

Сердце конусовидной формы с заостренной верхушкой размерами 12,0x10,0x6,5 см, массой 220 г, сердечный индекс — 0,003 (рис. 4А).

Эпикард неравномерной толщины с участками истончения или разрастания жировой клетчатки.

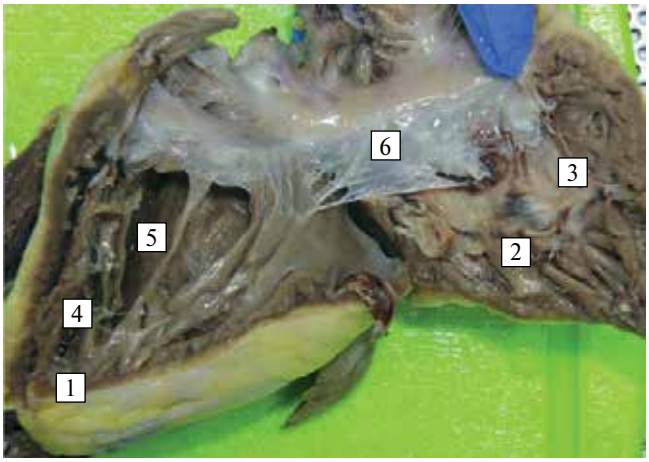
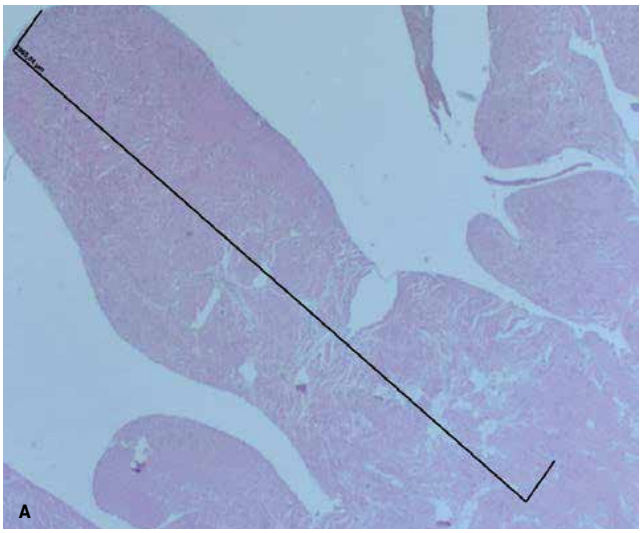


Рис. 4А. Макропрепарат. Заостренная верхушка сердца (1), субэндокардиальный фиброз (2), пристеночный смешанный тромб (3), дополнительные хорды (4), повышенная трабекулярность (5). Неотчетливая структура клапанного эндокарда с нарушением анатомической формы (6).

Рис. 4Б. Макропрепарат. Выраженная трабекулярность и субэндокардиальная пестрота сердечной мышцы.



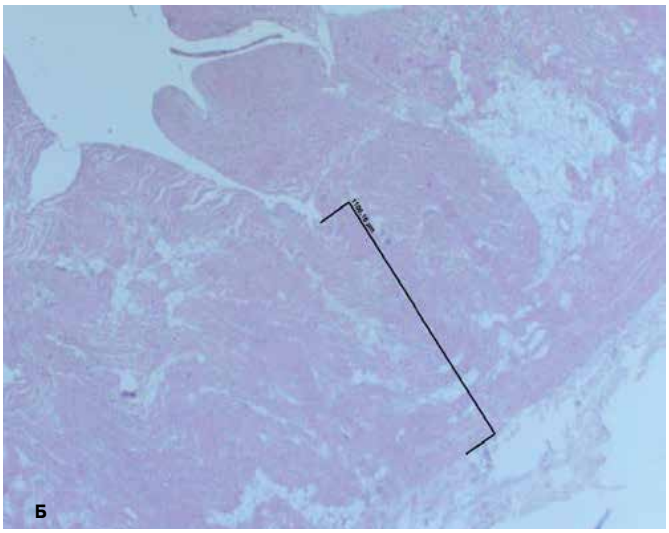


Рис. 5А, Б. Гистологический препарат миокарда: соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ 3:1. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

Клапанный эндокард. *Створки митрального клапана* миксоматозно изменены, куполообразно "выпячиваются" в левое предсердие, *желеобразной* консистенции, грязно-белого цвета, неравномерно утолщены с единичными мелкими узелковыми утолщениями диаметром ~3 мм. Створки митрального клапана с разрастаниями белесоватой плотной ткани, распространяющейся на подклапанный эндокард. Хордальные нити белесоватые, часть из них с локальным утолщением до 3 мм, часть истончена и удлинена. Определяются множественные добавочные хорды: продольные, диагональные и поперечные, — в некоторых участках создающие сетчатую структуру. *Створки аортального клапана* гладкие, блестящие, подвижные, неравномерно утолщены преимущественно в области фиброзного кольца за счет разрастания белесоватой плотной волокнистой ткани. В области перехода в луковицу аорты выявлены желтоватые не выступающие пятна и бело-желтые слегка выступающие бляшки.

Створки клапана легочной артерии гладкие, блестящие, незначительно неравномерно утолщены за счет разрастания соединительной ткани. *Папиллярные мышцы увеличены*, с разрастаниями белесоватой плотной блестящей ткани, особенно выраженными в ЛЖ. Часть папиллярных мышц имеет поперечное прикрепление. В полости ЛЖ, преимущественно в области верхушки, имеются дополнительные трабекулы, формирующие густую сеть, часть из них перпендикулярны длинной оси сердца. Аномальные трабекулы наиболее выявлены в апикальной, срединно-латеральной и нижней частях ЛЖ (рис. 4А, 4Б). Между трабекулами в полости обоих желудочков, а также в ушке правого предсердия определяются множественные плотные сухие серо-красные тусклые с гофрированной поверхностью *тромботи-*

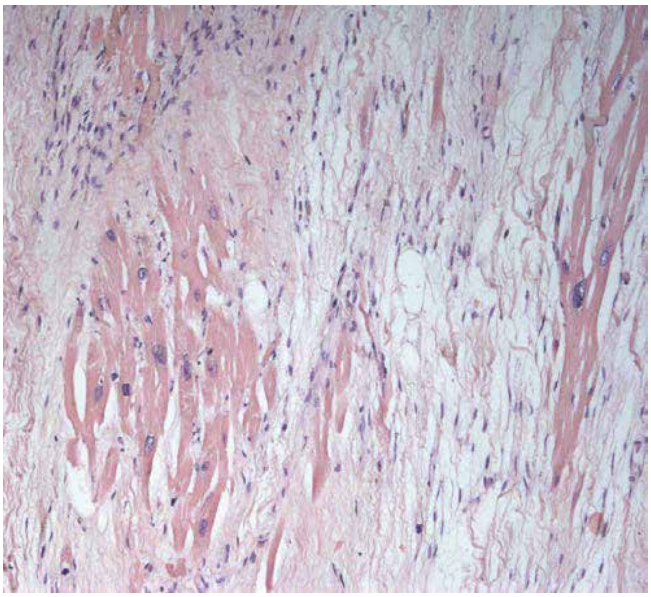


Рис. 6А. Миокард ЛЖ: очаговый и интерстициальный фиброз, ангиоматоз и поля КМЦ с полиморфными ядрами, очагами фрагментации и миоцитолиза. Окраска гематоксилином и эозином, х240

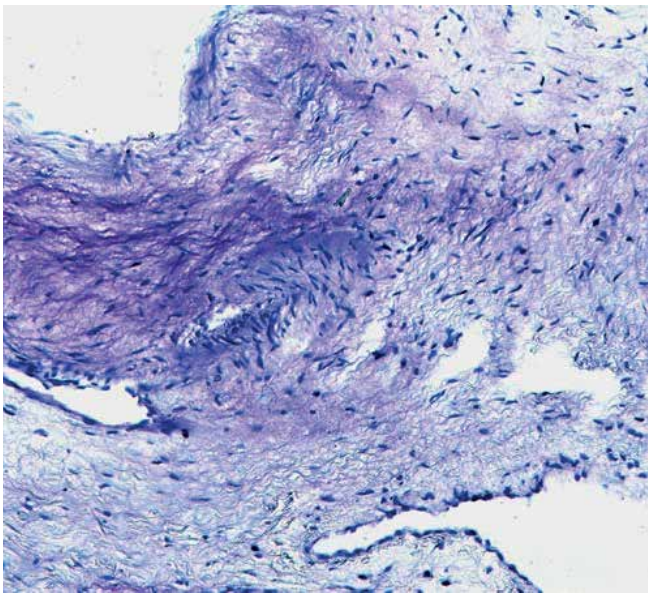


Рис. 6Б. Митральный клапан: миксоматоз и поверхностная дезорганизация соединительной ткани (мукоидное набухание). Окраска толуидиновым синим, х200.

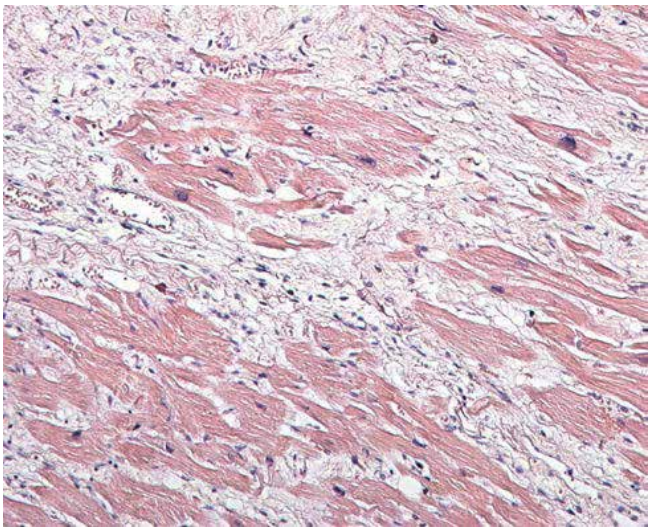


Рис. 6В. Гистологическое исследование миокарда ЛЖ: очаги клеточной стромы с базофилией. Окраска гематоксилином и эозином, х240.

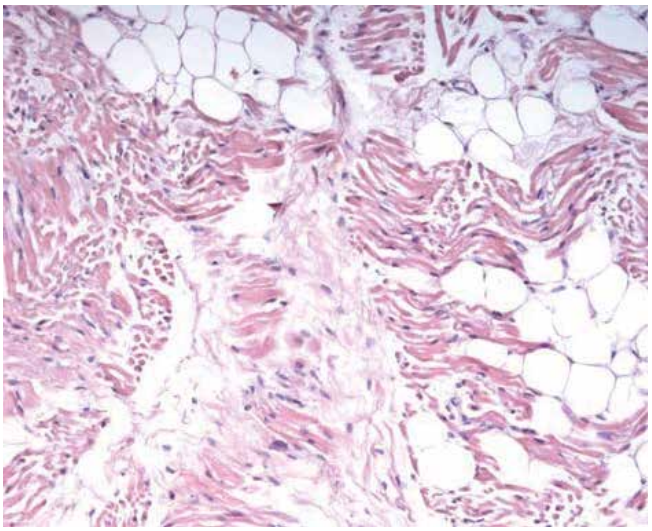


Рис. 6Г. Гистологическое исследование миокарда ПЖ: очаговый липоматоз и волнообразная деформация КМЦ. Окраска гематоксилином и эозином, х240.

ческие массы, с трудом отделяющиеся от эндокарда (рис. 4А).

Миокард дряблой консистенции красного цвета с диффузными разрастаниями белесоватой плотной ткани и участками нарушения волокнистой структуры мелкоячеистого вида. В области верхушки и межжелудочковой перегородки (МЖП) ткань миокарда пестрого цвета с чередованием желтоватых и темно коричневых участков. В остальных участках миокард дряблый с желтоватыми бесструктурными прослойками. В миокарде соотношение некомпактного и компактного слоев составило 3:1 (рис. 5А, Б).

Выявлена аномалия строения коронарного русла: просвет коронарных артерий на всем протяжении узкий (до 2 мм), интима желто-серого цвета, блестящая с единичными липидными пятнами.

Просвет устьев правой и левой коронарной артерии сужен за счет циркулярно расположенных липидных пятен и фиброзных бляшек, суживающих просвет сосудов до 50%. В интрамиокардиальных сосудах признаки острых дисциркуляторных изменений и пристеночные тромбы. *В стенке сосудов артериального типа дезорганизация коллагеновых волокон, очаговый эластолиз, эластофиброз.* В просвете мелких интрамуральных сосудов сердца и дистальных отделах передней межжелудочковой и огибающих ветвей левой коронарной артерии выявлены темно-красные тусклые массы

с шероховатой поверхностью, обтурирующие просвет сосудов.

В области верхушки и МЖП ткань миокарда пестроватая с чередованием желтоватых и темно-коричневых участков. На передней стенке ЛЖ с переходом на МЖП располагаются сливающиеся неоднородные пестрые очаги, слегка западающие над поверхностью разреза. В этой зоне чередуются бледные, желтоватые, белесоватые и розово-красные участки и местами теряется волокнистая структура миокарда. В ЛЖ были обнаружены диффузно расположенные и местами сливающиеся очаги ишемии и некроза различной давности, в т.ч. с участками организации. В цитогенной строме с новообразованными сосудами определяются единичные лимфоцитарные скопления (не более 3-4 лимфоцитов в одном поле зрения*)*.

Макроскопически общая площадь очагов составляет ~28 см^2. В средней трети МЖП обнаружен очаг аналогичного вида площадью 10,5 см^2. Встречались участки волнообразной деформации, фрагментации, диссоциации, миоцитолиза мышечных волокон, а также обширные поля фиброза (рис. 6Г).

При микроскопическом исследовании определялись изменения в левых и правых отделах сердца. Максимально выраженные изменения выявлялись в миокарде ЛЖ, в котором встречались поля достаточно правильного хода мышечных волокон и участки с липоматозом, очагового преимущественно клеточного фиброза, ангиоматоза, среди которых находились группы кардиомиоциты (КМЦ) с полиморфными ядрами, очагами фрагментации и миоцитолиза, участки базофилии стромы (рис. 6А, 6В). В правом желудочке (ПЖ) были выявлены разрастания жировой ткани, максимально выраженные субэпикардиально. Липоматоз был локальным или диффузным и представлен либо в виде мелких вкраплений, либо мелких очагов, замещающих группы КМЦ. Остаточная площадь КМЦ в ПЖ на фоне фиброзно-жирового замещения миокарда свободной стенки ПЖ в 1 образце составила ~70%. В части полей зрения ПЖ доля жировой ткани составляет >3%, а фиброзной — ~40%.

В пристеночном и клапанном эндокарде признаки дезорганизации соединительной ткани с преобладанием мукоидного набухания, в клапанах сердца наблюдается очаговый миксоматоз различной степени выраженности (рис. 6Б). Разрастания фиброзной ткани обнаружены и в эндокарде ПЖ. В строме миокарда единичные (1-3) лимфоциты без признаков кардиотропности (рис. 6Г).

Генетический анализ

Для уточнения генетической природы заболевания проводилось посмертное генетическое исследование методом секвенирования нового поколения на приборе “Illumina MiSeq” с последующим подтверждением методом секвенирования по Сенгеру.

Была обнаружена мутация в гене десмоплакина *DSP*: uc021yle.1:exon23:c.C3300G:p.C1100W, которая, в соответствии с классификацией American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015г, является вариантом неопределенной значимости, однако с учетом клинической картины заболевания может являться причинным в отношении наблюдаемой патологии [26].

Также обнаружен вариант в гене *KCNH2* (uc003wic.3:exon13:c.C3133T:p.L1045F), который, в соответствии с базой данных ClinVar и классификацией ACMG, в настоящее время трактуется как доброкачественный [26].

Таким образом, у молодой женщины

- диагностирована остановка сердечной деятельности на фоне электрической нестабильности миокарда — ФЖ;
- зарегистрированы ФП и синдром удлиненного QT после прерванной остановки сердечной деятельности ввиду ФЖ;
- при ЭхоКГ выявлены добавочные трабекулы в области верхушки ЛЖ и срединных сегментах нижней стенки;
- семейный анамнез ВСС в двух поколениях (смерть отца в возрасте до 35 лет по невыясненным причинам);
- при патоморфологическом исследовании обнаружены:

— гипертрабекулярность/некомпактность миокарда ЛЖ;

— уменьшение площади КМЦ преимущественно в миокарде ПЖ, миоцитолиз, очаги фиброза и липоматоза;

— пристеночные тромбы в полостях сердца, обтурирующие тромбы и тромбоэмболы в интрамиокардиальных сосудах;

— аномалии строения коронарного русла;

— повторные ИМ эмболического генеза различной давности.

Обсуждение

На основании сопоставления макро- и микроскопических изменений, а именно: дизэмбриогенеза (наличие малых аномалий сердца: множественные папиллярные мышцы, дополнительные хорды ЛЖ и ПЖ), соотношения некомпактного и компактного слоев 3:1 — можно констатировать наличие у пациентки молодого возраста НКМП [27].

Клиническая и морфологическая картина в данном случае также соответствует критериям АКМП (1 большой + 2 малых: уменьшение площади КМЦ, фиброз, липоматоз в ПЖ по данным аутопсии + анамнез ВСС в возрасте до 35 лет у родственников первой линии родства + низкий вольтаж ЭКГ в сочетании с желудочковыми тахиаритмиями) [6]. Выявленные в ПЖ начальные морфологические проявления АКМП также могли способствовать электрической нестабильности сердца и ВСС.

Рис. 7. Подходы к пониманию общих конечных путей и генетических вариантов у пациентов с различной вовлеченностью желудочков сердца при АКМП. Адаптировано из Towbin JA , et al. (2019) [6].

Примечание: * — амилоидоз, саркоидоз, фенокопии КМП (болезнь Фабри и др.).

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

И АКМП, и НКМП могут проявляться в виде симптомов и/или документации ФП, нарушения проводимости, тахиаритмий из ПЖ и/или ЛЖ [28]. Нарушения процессов реполяризации, регистрируемые у пациентов с НМЛЖ и у пациентов АКМП, также предрасполагают к возникновению злокачественных желудочковых тахиаритмий и ВСС [27, 29]. Наиболее характерными нарушениями реполяризации при НМЛЖ являются ранняя реполяризация, которая встречается с частотой ~40%, и синдром удлиненного QT (у 50% больных) [30-32].

В классическую триаду осложнений некомпактного миокарда ЛЖ входят: аритмии, включая ВСС, сердечная недостаточность, системные эмболии. Заболевание длительное время может протекать бессимптомно [33-37].

Наличие тромбов в полостях сердца, описанных у пациентки, может быть самостоятельным проявлением НКМП. Тромбоэмболические события встречаются в 5-38% случаев некомпактного миокарда ЛЖ [38]. Крайне редко встречается НКМП и ассоциированный с ней первичный антифосфолипидный синдром, который в данном конкретном случае ни подтвердить, ни опровергнуть не представляется возможным [39, 40].

ИМ был заподозрен клинически (уровень тропонина I в венозной крови 33,900 и >50,000 нг/мл в динамике) и подтвержден при патологоанатомическом исследовании. В литературе представлены описания сочетания НМЛЖ и подострого или острого ИМ 1 типа атерогенного генеза у пациентов старше 45 лет [41-45]. Güvenç TS, et al. (2012) описывают клинический случай эмболического ИМ при интактных коронарных артериях по данным КАГ у 20-летнего мужчины с НМЛЖ [46]. Описание эмболического ИМ у 67-летней женщины с НМЛЖ и тромбом ЛЖ приводят также Pulignano G, et al. (2015) [47]. Несмотря на это, ассоциация НМЛЖ с ишемической болезнью сердца и ИМ считается редким явлением [48]. В данном случае, с одной стороны, имеет место аномальное строение коронарного русла (узкие коронарные артерии), что создает предпосылки для ишемии миокарда в рамках MINOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). С другой, просвет устьев правой и левой коронарной артерии был сужен за счет циркулярно расположенных липидных пятен и фиброзных бляшек до 50%. Нельзя исключить, что, с учетом основного диагноза (КМП смешанного генеза), данное обстоятельство может иметь клиническое и гемодинамическое значение.

Таким образом, очаги повреждения в миокарде ЛЖ в описываемом нами случае являются следствием сочетания некоронарогенных и коронарогенных механизмов. Вместе с тем это, в первую очередь, результат хронических и острых дисциркуляторных нарушений в интрамиокардиальных артериях с образованием обтурирующих тромбов и тромбоэмболов, источником которых могли быть пристеночные тромбы полостей сердца.

Десмоплакин является ключевым элементом десмосом в сердечной и эпителиальной тканях, который играет роль структурного компонента, обеспечивающего механическую целостность, а также является одним из основных белков десмоплакин-цитоскелетного комплекса, участвуя в реализации ряда внутриклеточных сигнальных путей [49]. В международных и отечественных обзорах ассоциация мутаций гена *DSP* и некомпактного миокарда ЛЖ была описана рядом авторов [50-54]. Li S, et al. (2018) выявили, что развитие НМЛЖ среди китайских пациентов (n=100) наиболее часто ассоциировано с генами *TTN*, *MYH7*, *MYBPC3* и *DSP* (>60% всех выявленных патогенетических вариантов). Авторы также подчеркивают, что пациенты с НМЛЖ и генетическими вариантами в *DSP* имеют высокий риск развития желудочковых нарушений ритма [55]. Arbustini E, et al. в обзорной статье 2016г упоминают мутацию *DSP*, манифестирующую следующими кардиальными фенотипами: НМЛЖ, НМЛЖ и дилатационная КМП, НМЛЖ и АДЛЖ [50].

Текущий системный анализ генетических вариантов и общих финальных путей при АКМП приведен в работе Towbin JA, et al. (2019) (рис. 7) [6]. В 80% случаев подтвержденной АКМП, имеют место мутации в генах плакофиллина-2 (*PKP2*), *DSP* и десмоглеина-2 (*DSG2*) [56, 57]. АКМП с преимущественным поражением ЛЖ связывают с дефектами гена

DSP, а также *KCNH2* и многих других генов (рис. 7) [6, 58].

В представленном нами случае описанные генетические варианты могут свидетельствовать не только об универсальной роли структуры вставочных дисков и десмосом в генезе КМП, подтверждая гипотезу "общих финальных путей", но и о существовании неизвестного звена патогенеза, "направляющего" развитие КМП в тот или иной морфофункциональный фенотип [21].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение еще раз иллюстрирует, что независимо от уникального патомеханизма, затрагивающего этап эмбрионального развития миокарда, генетический спектр НМЛЖ существенно перекрывается со спектром других типов КМП и включает в себя саркомерные и структурные гены, гены ионных каналов и гены внутриклеточных метаболических путей. Независимо от генетической природы заболевания семейный анамнез внезапной смерти требует повышенного внимания клиницистов к членам семьи пробанда именно с целью ранней диагностики КМП и профилактики ВСС.

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при поддержке гранта РНФ 20-15-00271.

Литература/References

1. Berger S, Utech L, Fran Hazinski M. Sudden death in children and adolescents. Pediatric Clinics of North America. 2004;51(6 SPEC. ISS.):1653-77. doi:10.1016/j.pcl.2004.07.004.
2. Shlyakhto EV, Arutiunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for the risk stratification and the prevention of sudden cardiac death (second edition). M.: ID "Medpraktika-M"; 2018 p. 247. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД "Медпрактика-М"; 2018 p. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
3. Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al. Screening for sudden cardiac death in the young: Report from a national heart, lung, and blood institute working group. Circulation. 2011;123(17):1911-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.017228.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
6. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Hear Rhythm. 2019;16(11):e301-72. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
7. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. Eur Heart J. 2015;36(46):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
8. Smith W, Members of CSANZ Cardiovascular Genetics Working G. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Hear Lung Circ. 2011;20(12):757-60. doi:10.1016/j.hlc.2011.07.019.
9. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia- associated mutations from background genetic noise. J Am Coll Cardiol. 2011;57(23):2317-27. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.036.
10. Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A disease of cardiac stem cells. Pediatr Cardiol. 2011;32(3):360-5. doi:10.1007/s00246-011-9890-2.
11. Lutokhina YuA, Blagova OV, Nedostup AV, et al. Clinical types (classification) of the right ventricle arrhythmogenic dysplasia: specifics of diagnostics and management. Russ J Cardiol. 2018;(2):19-31. (In Russ.) Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В. и др. Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения. Российский кардиологический журнал. 2018;(2):19-31. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-19-31.
12. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. N Engl J Med. 1988;318(3):129-33. doi:10.1056/NEJM198801213180301.
13. Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AV, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. J Arrhythmology. 2012;(69):38-48. (In Russ.) Гордеева М. В., Митрофанова Л. Б., Пахомов А. В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей. Вестник аритмологии. 2012;(69):38-48.
14. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: Clinical forms and main differential diagnoses. Circulation. 1998;97(16):1532-5. doi:10.1161/01.CIR.97.16.1532.
15. Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F, et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 cases. Arch Mal Coeur Vaiss. 1995;88(7):973-9.
16. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(22):2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
17. Aras D, Ozeke O, Cay S, et al. Arrhythmogenic noncompaction cardiomyopathy: Is there an echocardiographic phenotypic overlap of two distinct cardiomyopathies? J Cardiovasc Ultrasound. 2015;23(3):186-90. doi:10.4250/jcu.2015.23.3.186.
18. Poliakova A, Krutikov A, Semernin E, et al. The clinical use of the MOGE(S) classification in the differential diagnosis between idiopathic hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):35-41. (In Russ.) Полякова А. А., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н. и др. Клиническое применение классификации MOGE(S) при проведении дифференциального диагноза между идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и ее фенокопиями. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):35-41. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-35-41.
19. Melnik OV, Gudkova AY, Vershinina TL, et al. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. Cons Medicum. 2017;19(12):100-4. (In Russ.) Мельник О. В., Гудкова А. Я., Вершинина Т. Л. и др. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. Cons Medicum. 2017;19(12):100-4. doi:10.26442/2075-1753_19.12.100-104.
20. Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients with Left Ventricular Noncompaction. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
21. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a composite anatomical syndrome? Kardiologiia. 2018;58(11S):33-45. (In Russ.) Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В. и др. Некомпактность левого желудочка: самостоятельная кардиомиопатия или сопутствующий анатомический синдром? Кардиология. 2018;58(11S):33-45. doi:10.18087/cardio.2558.
22. Galaktionov AA. Troponin: reference range for blood tests, kinds of tests, causes of its elevation in myocardial infarction. (In Russ.) Галактионов А. А. Тропонин: норма в крови, виды тестов, причины повышения при инфаркте. https://cardiogid.com/troponin/. (24 Aug 2020).
23. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). Clin Cardiol. 2018;41(2):185-93. doi:10.1002/clc.22894.
24. Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russ J Cardiol. 2019;(6):7-21. (In Russ.) Аверков О. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019;(6):7-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21.
25. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. Eur Hear journal Acute Cardiovasc care. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
27. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Updated review. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013;7(5):260-73. doi:10.1177/1753944713504639.
28. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. Circulation. 2010;121(13):1533-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.

29. Mavrogeni SI, Bacopoulou F, Apostolaki D, et al. Sudden cardiac death in athletes and the value of cardiovascular magnetic resonance. Eur J Clin Invest. 2018;48(7):e12955. doi:10.1111/eci.12955.
30. Miyake CY, Kim JJ. Arrhythmias in Left Ventricular Noncompaction. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2015;7(2):319-30. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.007.
31. Caliskan K, Ujvari B, Bauernfeind T, et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(9):938-44. doi:10.1111/j.1540-8167.2012.02325.x.
32. Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Prolonged QTc indicates the clinical severity and poor prognosis in patients with isolated left ventricular non-compaction. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(12):2013-20. doi:10.1007/s10554-017-1209-9.
33. Lahmiti S, Aboussad A. Isolated non-compaction of the right ventricular myocardium: two cases report. Ann Cardiol d'Angeiol. 2012;61(4):299-302. doi:10.1016/j.ancard.2010.12.001.
34. Stöllberger C, Gerecke B, Finsterer J, Engberding R. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. Int J Cardiol. 2013;165(3):463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
35. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. J Am Coll Cardiol. 1999;34(1):233-40. doi:10.1016/S0735-1097(99)00170-9.
36. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003;348(17):1639-46. doi:10.1056/NEJMoa021737.
37. Lilje C, Rázek V, Joyce JJ, et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: A prospective study. Eur Heart J. 2006;27(15):1855-60. doi:10.1093/eurheartj/ehl112.
38. Paterick TE, Jamil Tajik A. Left ventricular noncompaction: A diagnostically challenging cardiomyopathy. Circulation Journal. 2012;76(7):1556-62. doi:10.1253/circj.CJ-12-0666.
39. Pugliatti P, Di Bella G, Recupero A, et al. Non compaction cardiomyopathy and Antiphospholipid syndrome: A catastrophic thromboembolic association. Int J Cardiol. 2008;128(1):126-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.043.
40. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac Manifestations in the Antiphospholipid Syndrome. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2006;32(3):491-507. doi:10.1016/j.rdc.2006.05.008.
41. Gabrielli FA, Lombardo A, Natale L, et al. Myocardial infarction in isolated ventricular non-compaction: Contrast echo and MRI. Int J Cardiol. 2006;111(2):315-7. doi:10.1016/j.ijcard.2005.09.054.
42. Swinkels BM, Boersma LVA, Rensing BJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction in a patient presenting with a subacute myocardial infarction. Netherlands Hear J. 2007;15(3):109-11. doi:10.1007/BF03085964.
43. Correia AF, Oliveira DC, Sanctos M. Coronary Artery Thromboses, Stent Thrombosis and Antiphospholipid Antibody Syndrome: Case Report. Cardiol Res. 2018;9(2):129-32.
44. Toufan M, Shahvalizadeh R, Khalili M. Myocardial infarction in a patient with left ventricular noncompaction: A case report. Int J Gen Med. 2012;(5):661-5. doi:10.2147/IJGM.S28902.
45. Fettouhi H, Tamdy A, Ellouali F, et al. Convulsives crisis revealing left-ventricular non-compaction with apical myocardial infarction. Ann Cardiol Angeiol. 2011;60(3):159-64. doi:10.1016/j.ancard.2010.12.008.
46. Güvenç TS, Erer HB, Altay S, et al. "Idiopathic" acute myocardial infarction in a young patient with noncompaction cardiomyopathy. Cardiol J. 2012;19(4):429-33. doi:10.5603/CJ.2012.0077.
47. Pulignano G, Tinti MD, Tolone S, et al. Noncompaction and embolic myocardial infarction: The importance of oral anticoagulation. Rev Port Cardiol. 2015;34(7-8):497.e1-497.e4. doi:10.1016/j.repc.2015.01.014.
48. Panduranga P, Mukhaini MK. Left-ventricular non-compaction with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2011;150(1):e37-e39. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.476.
49. Martherus R, Jain R, Takagi K, et al. Accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice in response to endurance exercise is associated with perturbed wnt/β-catenin signaling. Am J Physiol — Hear Circ Physiol. 2016;310(2):H174-87. doi:10.1152/ajpheart.00295.2015.
50. Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
51. Williams T, Machann W, Kühler L, et al. Novel desmoplakin mutation: juvenile biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma. Clin Res Cardiol. 2011;100(12):1087-93. doi:10.1007/s00392-011-0345-9.
52. Tufekcioglu O, Aras D, Sahin O, et al. Two cardiomyopathies in one heart. Echocardiography. 2006;23(6):519-21. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00253.x.
53. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, et al. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy — A study of nine patients. Int J Cardiol. 2010;145(1):107-11. doi:10.1016/j.ijcard.2009.05.062.
54. Streltsova AA, Gudkova AY, Kostareva AA. Left ventricular non-compaction: contemporary view of genetic background, clinical course, diagnostic and treatment.Terapevticheskii Arkhiv. 2019;91(12):90-7. (In Russ.) Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Костарева А. А. Некомпактный миокард: современные представления о генетических основах, клинической картине, диагностике и лечении. Терапевтический архив. 2019;91(12):90-7. doi:10.26442/00403660.2019.12.000142.
55. Li S, Zhang C, Liu N, et al. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2018;7(20):e009910. doi:10.1161/JAHA.118.009910.
56. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. Circulation Journal. 2014;78(10):2347-56. doi:10.1253/circj.CJ-14-0893.
57. Herren T, Gerber PA, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A not so rare "disease of the desmosome" with multiple clinical presentations. Clinical Research in Cardiology. 2009;98(3):141-58. doi:10.1007/s00392-009-0751-4.
58. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4115

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037)

Мясников Р. П.[1], Куликова О. В.[1], Мешков А. Н.[1], Мершина Е. А.[2], Киселева А. В.[1], Климушина М. В.[1], Дивашук М. Г.[1,3], Курилова О. В.[1], Пилюс П. С.[2], Харлап М. С.[1], Корецкий С. Н.[1], Ларина О. М.[2], Синицын В. Е.[2], Гандаева Л. А.[4], Барский В. И.[4], Басаргина Е. Н.[4], Бойцов С. А.[5], Драпкина О. М.[1]

В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований трех поколений семьи с генетически детерминированной кардиомиопатией, вызванной новым вариантом в гене *MYBPC3*. Особенностью данного случая является фенотипическая гетерогенность мутации в виде сочетания гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда левого желудочка у членов одной семьи. Кроме того, обращает на себя внимание разброс в тяжести клинических проявлений у родственников носителей патогенного варианта: от бессимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, семейные формы, тромбоэмболии, острое нарушение мозгового кровообращения, *MYBPC3*.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; [3]Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва; [4]ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, Москва; [5]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В.* — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Мершина Е. А. — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Курилова О. В. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3082-5161, Пилюс П. С. — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, ORCID: 0000-0001-7802-2734, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Ларина О. М. — к.м.н., н.с. отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-2484-5249, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики; зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Гандаева Л. А. — к.м.н., с.н.с., врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0890-7849, Барский В. И. — с.н.с., к.м.н врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1267-1517, Басаргина Е. Н. — г.н.с., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиологии; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, ORCID: 0000-0002-0144-2885, Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgakulikova2014@mail.ru

АВ — атриовентрикулярная, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГТ — гипертрофический тип, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДТ — дилатационный тип, ЖТ — желудочковая тахикардия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография, C-MYBPC3 — сердечный миозин-связывающий белок.

Рукопись получена 21.09.2020
Рецензия получена 30.09.2020
Принята к публикации 09.10.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Климушина М. В., Дивашук М. Г., Курилова О. В., Пилюс П. С., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Ларина О. М., Синицын В. Е., Гандаева Л. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4115. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115

The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037)

Myasnikov R. P.[1], Kulikova O. V.[1], Meshkov A. N.[1], Mershina E. A.[2], Kiseleva A. V.[1], Klimushina M. V.[1], Divashuk M. G.[1,3], Kurilova O. V.[1], Pilyus P. S.[2], Kharlap M. S.[1], Koretsky S. N.[1], Larina O. M.[2], Sinitsyn V. E.[2], Gandaeva L. A.[4], Barsky V. I.[4], Basargina E. N.[4], Boytsov S. A.[5], Drapkina O. M.[1]

The article presents the results of clinical, instrumental and molecular genetic tests of three generations of a family with inherited cardiomyopathy caused by a new variant in the *MYBPC3* gene. A specific feature of this case is the phenotypic heterogeneity of the mutation — a combination of hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction in family members. Attention is drawn to the various severity of clinical manifestations in relatives of carriers of mutation: from asymptomatic to severe heart failure and acute cerebrovascular accident.

Key words: left ventricular non-compaction, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure, sudden cardiac death, family forms, thromboembolism, acute cerebrovascular accident, *MYBPC3*.

Relationships and Activities: none.

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [2]Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; [3]All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Kurchatov Genomics Center, Moscow; [4]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; [5]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V.* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Kurilova O. V. ORCID: 0000-0003-3082-5161, Pilyus P. S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Larina O. M. ORCID: 0000-0002-2484-5249, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Gandaeva L. A. ORCID: 0000-0003-0890-7849, Barsky V. I. ORCID: 0000-0003-1267-1517, Basargina E. N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
olgakulikova2014@mail.ru

Received: 21.09.2020 **Revision Received:** 30.09.2020 **Accepted:** 09.10.2020

For citation: Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Klimushina M. V., Divashuk M. G., Kurilova O. V., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Koretsky S. N., Larina O. M., Sinitsyn V. E., Gandaeva L. A., Barsky V. I., Basargina E. N., Boytsov S. A., Drapkina O. M. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4115. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4115

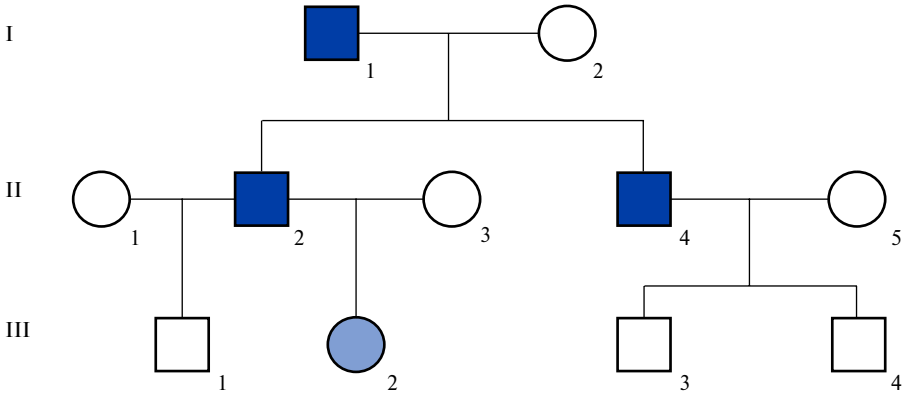
Некомпактный миокард (НМ) левого желудочка (НМЛЖ) характеризуется наличием двухслойной структуры миокарда, увеличением числа трабекул и межтрабекулярных пространств, сообщающихся с полостью левого желудочка (ЛЖ). Клиническая картина заболевания крайне разнообразна, но как правило превалируют следующие симптомы: сердечная недостаточность (СН), нарушения ритма сердца и тромбоэмболические осложнения. Выделяют семейные и спорадические случаи НМЛЖ. Особый интерес представляют семейные формы НМЛЖ, что обусловлено, в первую очередь, возможностью с большей вероятностью найти генетические причины заболевания в данной группе пациентов. В настоящее время идентифицированы гены, которые приводят к формированию некомпактной структуры миокарда. Наибольшее количество мутаций, связанных с НМЛЖ, локализуется в генах саркомерных белков. К этой категории относится также ген *MYBPC3*, мутация в котором чаще всего связана с развитием гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В данной статье мы представляем семью с выявленным патогенным вариантом в гене *MYBPC3* и развитием разных вариантов кардимиопатий в разных поколениях.

Цель нашего исследования — продемонстрировать семейный случай с различными фенотипами кардиомиопатий.

Материал и методы

На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ была выбрана семья (рис. 1) с семейной формой НМЛЖ в сочетании с ГКМП. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Всем участникам было проведено клинико-инструментальное обследование по протоколу описанному ранее [1]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании критериев НМ: эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3].

Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Экзомное секвенирование следующего поколения было проведено на приборе Nextseq550 (Illumina, США). Полноэкзомные библиотеки и обогащение были приготовлены с помощью IDT-Illumina TruSeq DNA Exome (Illumina, США). В результате секвенирования и биоинформатического анализа были получены файлы в форматах .fastq и .vcf. Для клинической интерпретации отбирались генетические варианты, имеющие частоты в базе данных gnomAD <0,5%. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии



Номер	Диагноз	Мутация в гене *MYBPC3*
I-1	57 лет. ГКМП. АВ-блокада 1 степени. АВ-блокада 2 степени. ЖТ. ХСН 2А стадии II ФК по NYHA. Имплантация ИКД.	+
I-2	57 лет, здорова. Повышенная трабекулярность ЛЖ.	-
II-1	30 лет, здорова.	нет данных
II-2	34 года. Сочетание гипертрофического и дилатационного типа НМЛЖ. ХСН 2А стадии II ФК по NYHA. Легочная гипертензия. Лизированный тромб в верхушке ЛЖ. Имплантация ИКД.	+
II-3	35 лет, здорова.	нет данных
II-4	36 лет. Сочетание гипертрофического и дилатационного типа НМЛЖ. ХСН 1 стадии I ФК по NYHA. ОНМК.	+
II-5	Не известно.	нет данных
III-1	2 года, здоров.	-
III-2	11 лет. Повышенная трабекулярность ЛЖ.	+
III-3	5 лет, не обследован.	+
III-4	2 года, не обследован.	-

Рис. 1. Родословная семьи.
Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

с рекомендациями ACMG/AMP2015. Валидация выявленных вариантов была выполнена методом секвенирования по Сенгеру. Нуклеотидная последовательность продуктов ПЦР определялась с помощью набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК Applied Biosystem 3500 DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Все этапы секвенирования проводились согласно протоколам производителей.

Результаты

Пробанд, 34 года, с детства наблюдался в связи с ГКМП, в возрасте 20 лет по данным ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) ЛЖ была 78%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составила 15 мм, после чего длительное время не наблюдался, терапию не принимал. В 31 год отметил нарастание одышки и появление отеков, что потребовало стационарного лечения. По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ — 35-40%, систолическое давление в легочной артерии — 60 мм рт.ст., гипоакинез верхушки, передне-перегородочной стенки ЛЖ, подвижный тромб в области верхушки ЛЖ. При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в полости ЛЖ определялся тромб, двусторонний гидроторакс, данных за тромбоэмболию легочной артерии получено не было. На фоне комплексной терапии СН антикоагулянтами явления СН регрессировали, тромб в верхушке ЛЖ лизирован. По данным экспертного ЭхоКГ в динамике левое предсердие — 5,4 см, конечный диастолический объем — 150 мл, ТМЖП — 1,4-1,9 см. В области верхушки, боковой стенки, задней стенки ЛЖ признаки НМ (критерии Jenni, Stollberger), ФВ ЛЖ — 41% (Simpson), гипокинез передне-перегородочной стенки на всем протяжении с вовлечением верхушки, систолическое давление в легочной артерии — 44 мм рт.ст. (табл. 1). Было выполнено МРТ

Таблица 1

Параметры ЭхоКГ-исследования

№	Критерии НМЛЖ			КДО	ТМЖП	ФВ
	Stollberger	Jenni	Chin			
I-1	-	-	+	121	2,5	69%
I-2	+	-	-	75	0,8	61%
II-2	-	+	+	150	1,6	41%
II-4	+	+	+	225	2,0	48%
III-2	-	+	-	51	0,5	70%

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

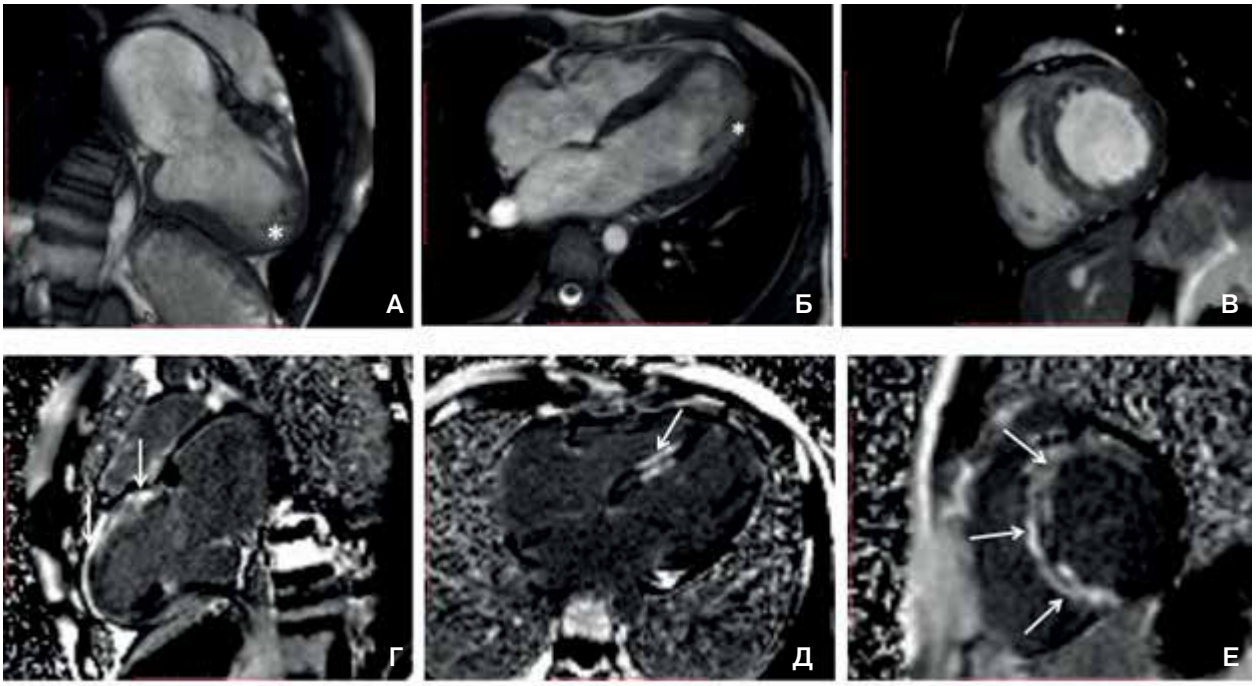


Рис. 2. (**А**-**В**) МРТ сердца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, **В** — короткая ось.
Примечание: * — слой НМ (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардиального и интрамиокардиального контрастирования (некоронарогенной природы) в средних перегородочных и переднем сегментах.

сердца с контрастированием: в области межжелудочковой перегородки (МЖП) отмечалась гипертрофия миокарда до 16 мм, признаки НМ в области верхушки, боковой стенки, задней стенки ЛЖ (рис. 2). Толщина компактного слоя в этих сегментах составляла 6 мм, некомпактного — 18 мм. Индексированная масса НМ 20 г/м^2, что составляет 20% от массы миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ — 48%. Обращали на себя внимание выраженные фиброзные изменения в миокарде ЛЖ.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) регистрировались неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) (максимально 7 комплексов). Учитывая высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС), с целью первичной профилактики ВСС была выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Несмотря на регулярный прием назначенной многокомпонентной терапии СН в виде бета-адреноблокаторов (БАБ), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), петлевых диуретиков у пациента отмечаются ежегодные декомпенсации явлений СН, требующие госпитализации. Учитывая выраженную степень НМЛЖ, тромбоз верхушки ЛЖ в анамнезе, наличие систолической дисфункции, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений пациенту были назначены антагонисты витамина К, на фоне чего признаков повторного внутрисердечного тромбоза по данным ЭхоКГ в динамике не отмечалось.

Отец пробанда 57 лет, в 35 лет при плановом обследовании верифицирована ГКМП. Тогда же отмечал редкие перебои в работе сердца. Медикамен-

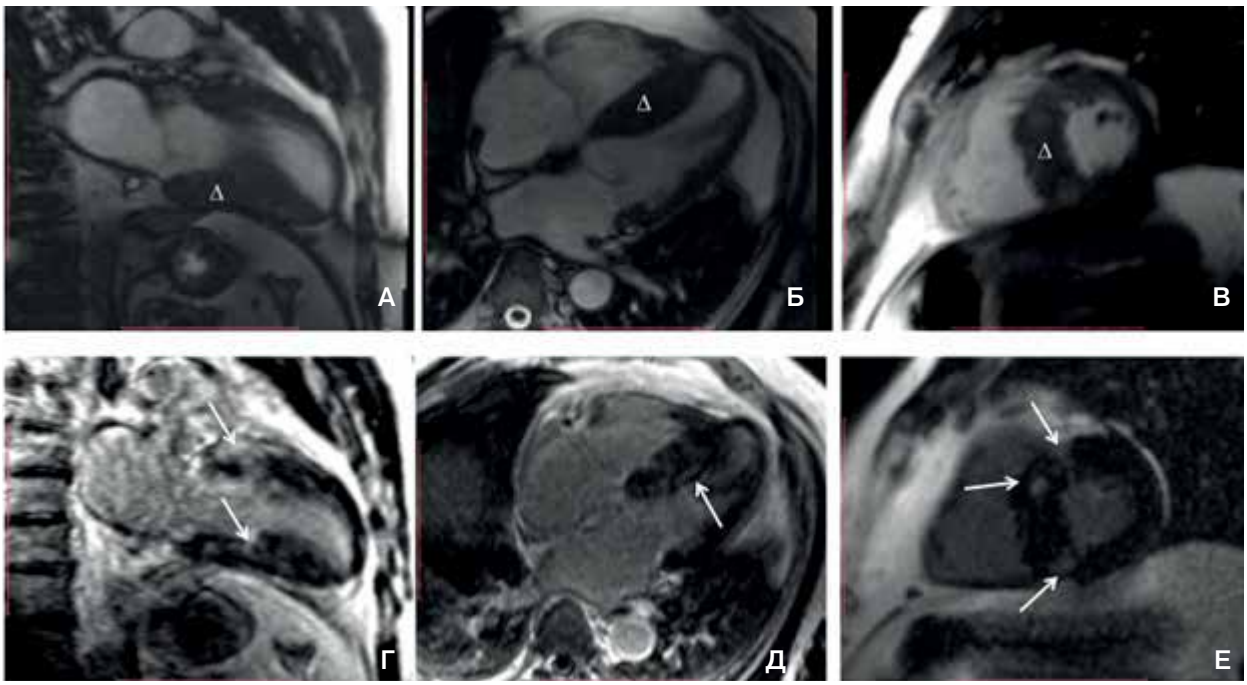


Рис. 3. (**А**-**В**) МРТ сердца отца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, **В** — короткая ось, (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование.
Примечание: Δ — асимметричная гипертрофия миокарда МЖП и нижней стенки ЛЖ, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на интрамиокардиальные очаги контрастирования (некоронарогенной природы) в гипертрофированных сегментах миокарда.

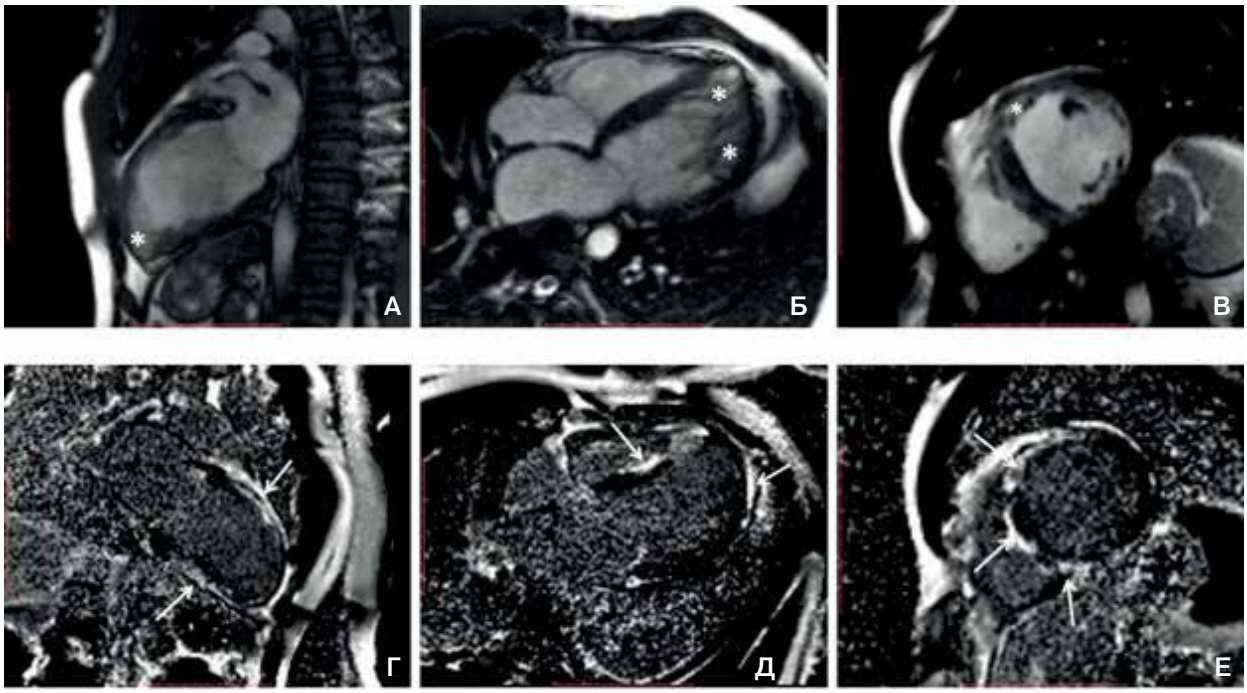


Рис. 4. (**А**-**В**) МРТ сердца брата пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, **В** — короткая ось.
Примечание: * — слой НМ (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Стрелки указывают на протяженные участки субэпикардиального и интрамиокардиального контрастирования (некоронарогенной природы) в средних перегородочных, переднем и нижнем сегментах.

тозная терапия не назначалась. С 50 лет стал отмечать появление одышки с постепенным снижением переносимости нагрузки. В 54 года в связи с болезнью сына был обследован в клинике центра. По данным ЭхоКГ сократимость не нарушена, ассиметричная гипертрофия ЛЖ, фиброзные изменения МЖП, умеренно выраженный слой НМЛЖ в области верхушки, боковой стенки, синдром НМ. “Ложные” хорды ЛЖ,

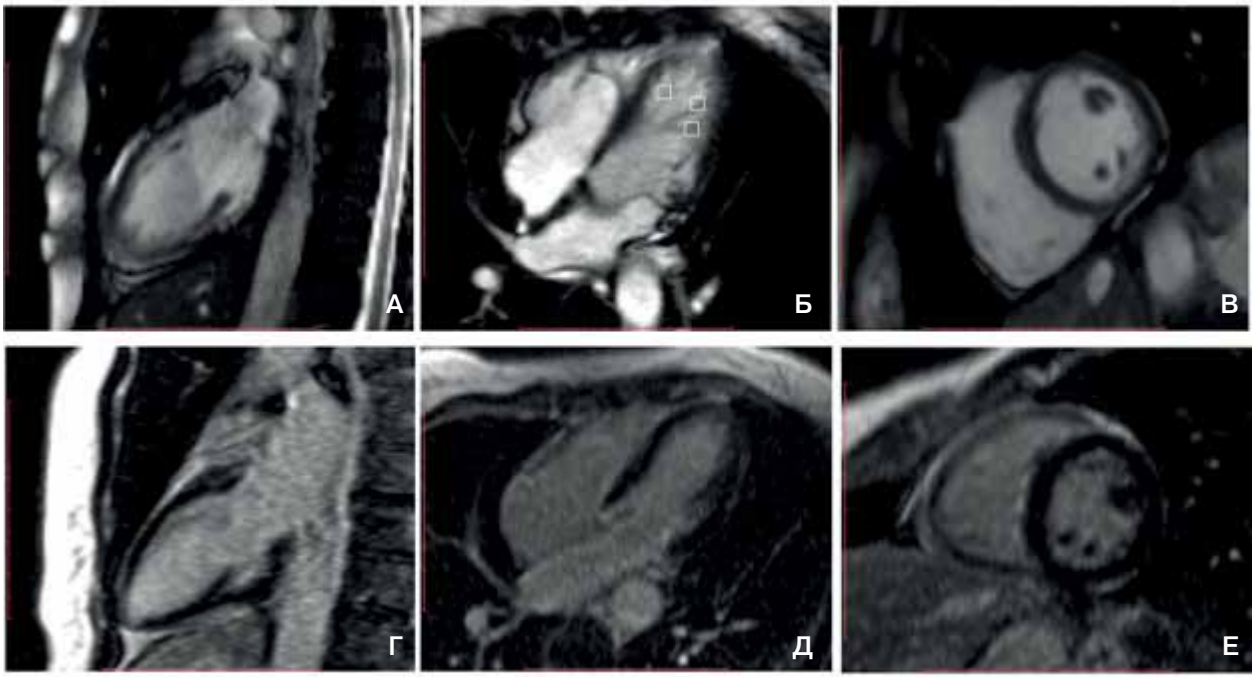


Рис. 5. (**А**-**В**) МРТ сердца матери пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, в — короткая ось, (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование.
Примечание: □ — дополнительные хорды в полости ЛЖ, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участков интрамиокардиального контрастирования не выявлено.

ФВ — 69%. По данным ХМ-ЭКГ на синусовом ритме нарушения проводимости сердца: атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени, преходящая АВ-блокада II степени с 16 паузами максимально до 4 сек, 1542 желудочковых экстрасистол, 5 эпизодов ЖТ максимально из 6 комплексов. Выполнена МРТ сердца с контрастированием (рис. 3), в результате которой были выявлены асимметричная необструктивная форма ГКМП с поражением обоих желудочков, интрамиокардильный фиброз, ФВ — 74%. Индексированная масса НМ составляла 10 г/м^2. Застойных явлений СН по большому кругу кровообращения не отмечалось, однако уровень мозгового натрийуретического пропептида составил 833 пг/мл при норме 125 пг/мл. Учитывая высокий риск ВСС, с целью первичной профилактики ВСС была выполнена имплантация двухкамерного ИКД. После выписки из стационара регулярно принимает БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), АМКР, петлевые диуретики, на фоне чего явления СН компенсированы, устойчивые пароксизмы ЖТ не регистрировались.

Брат пробанда 36 лет, в детстве одновременно с братом наблюдался по поводу ГКМП. Медикаментозные препараты не принимал, в дальнейшем не обследовался. В связи с болезнью брата был обследован в клинике центра. По данным ХМ-ЭКГ редкая желудочковая экстрасистолия, пробежек ЖТ не было. По данным ЭхоКГ дилатация левых отелов сердца. КДР — 6,4 см, ФВ — 48%, ТМЖП — 20 мм, признаки НМ в области верхушки, боковой и задней стенок ЛЖ (критерии Chin, Jenni, Stollberger). Рекомендованную терапию в виде БАБ, иАПФ, АМКР не принимал. При проведении МРТ сердца с контрастированием (рис. 4) через 18 мес. от момента проведения ЭхоКГ: гипертрофия миокарда МЖП до 14 мм, признаки НМ в области верхушки, передней, боковой и задней стенок ЛЖ. Толщина компактного слоя в этих сегментах составляла на уровне верхушки: 5 мм, некомпактного — 24 мм, на среднем уровне 6 мм и 12 мм, соответственно. Индексированная масса НМ 24 г/м^2, что составляет 22% от массы миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ — 35%. Изменения фиброзного характера в МЖП, в переднем, нижнем и верхушечных сегментах ЛЖ. Повторно была рекомендована терапия СН в виде БАБ, иАПФ, АМКР, а также, учитывая наличие систолической дисфункции и выраженной степени НМЛЖ, терапия антагонистами витамина К. Рекомендованную терапию пациент не принимал, на фоне чего в дальнейшем развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии как возможное тромбоэмболическое осложнение при НМЛЖ.

Мать пробанда, 57 лет, обследована в рамках семейного скрининга НМЛЖ. По данным ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, систолическая функция ЛЖ сохранена, при этом в области верхушки

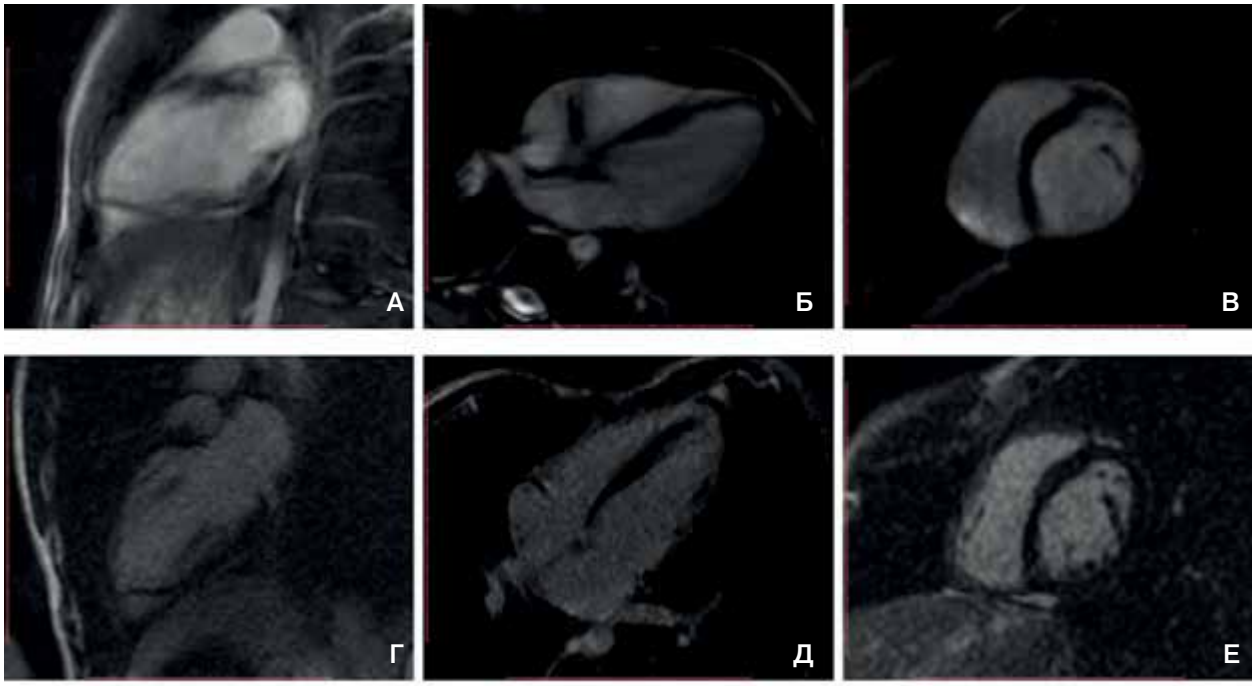


Рис. 6. (**А**-**В**) МРТ сердца дочери пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, **В** — короткая ось, камеры сердца в размерах не увеличены, гипертрофии миокарда нет, сократимость не снижена, (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участков интрамиокардиального контрастирования не выявлено.

и боковой стенки ЛЖ отмечалась повышенная трабекулярность ЛЖ, соответствующая критериям НМ (Stollberger), что потребовало проведения МРТ сердца, в результате которого данных за НМЛЖ не получено (рис. 5), визуализировалось значительное количество дополнительных ложных хорд в полости ЛЖ.

Дочь пробанда, 11 лет. Было проведено кардиологическое скрининговое обследование. По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены, признаков гипертрофии миокарда МЖП нет, отмечается повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ. По данным МРТ сердца повышенная трабекулярность ЛЖ, без критериев НМЛЖ (рис. 6).

Генетический анализ. У пробанда был выявлен гетерозиготный вариант rs397516037 в 33 экзоне гена *MYBPC3* (hg19:chr11:47353740) NM_000256.3:c.3697C>T, который привел к стоп-кодону NP_000247.2:p.Gln1233Ter. Этот вариант был выявлен у пробанда II-2, у отца пробанда I-1, брата пробанда II-4, у дочери пробанда III-2 и у племянника пробанда III-3. Не было выявлено у матери пробанда I-2, у сына пробанда III-1 и у второго племянника пробанда III-4.

Обсуждение

C-MYBPC3 (сердечный миозин-связывающий белок) расположен поперечно в саркомерных а-полосах и связывает тяжелую цепь миозина в толстых нитях и титин в эластичных нитях, что затем, вероятно, приводит к сокращению [4]. Previs MJ, et al. обнаружили, что C-MYBPC3 замедляет генерацию движения актомиозина в нативных сердечных толстых нитях. Этот механический эффект был локализован там, где C-MYBPC3 находится внутри толстой нити (в С-зонах) и модулировался фосфорилированием и сайт-специфической протеолитической деградацией. Из чего был сделан вывод, что C-MYBPC3 следует рассматривать в составе трехстороннего комплекса с актином и миозином, который, в свою очередь, обеспечивает правильное и точное сокращение сердечной мышцы [5].

Мутация в гене *MYBPC3* впервые была описана у пациентов с ГКМП в 1995г [6]. В дальнейшем мутации в данном гене были также описаны при ДКМП и НМЛЖ [7, 8].

В 2017г была опубликована работа Sedaghat-Hamedani F, et al., в которой было продемонстрировано наличие мутации в гене *MYBPC3* в большой семье из нескольких поколений с диагностированным НМЛЖ [9]. Также авторы задались вопросом, как разные аллели в одном и том же гене могут приводить к существенно различным фенотипам заболевания. Так был выявлен патогенный вариант в гене *MYH7*, который был описан при развитии ГКМП, однако фенотип у пробанда в данном исследовании был НМЛЖ. В исследовании Richard, et al. было обследовано 95 пациентов с НМЛЖ и им было проведено экзомное секвенирование, по результатам которого возможные генетические причины были найдены в 50% случаях и мутация в гене *MYBPC3* была

Таблица 2

Параметры МРТ-исследования сердца

№	КДО, мл/м^2	ФВ ЛЖ, %	Grothoff				Jacquier, %	Petersen
			Индекс массы НМ, г/м^2	Отношение массы НМ к общей массе миокарда, %	Отношение некомпактного и компактного слоев ⩾3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Отношение некомпактного и компактного слоев ⩾2:1 в 4-6 сегмент		
I-1	55	74	10	12	-	-	12	-
I-2	61	60	6	12	-	-	12	-
II-2	100	48	20	20	+	-	20	+
II-4	123	35	24	22	+	+	22	+
III-2	73	57	14	20	-	-	20	-

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, НМ — некомпактный миокард, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Результаты МРТ-исследования сердца по сегментам

№	Соотношение некомпактного и компактного слоев по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
I-1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,9	0,8	0,0	0,0	0,0	1,9	0,9	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
I-2	1,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	2,4	0,0	0,0	2,3	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	0,0
II-2	1,4	2,3	0,0	1,0	1,0	1,2	2,5	0,7	1,5	2,0	2,2	3,0	1,1	0,0	0,8	1,6	2,8
II-4	2,7	1,0	0,0	2,1	1,3	2,0	3,7	0,0	0,0	1,4	2,9	3,8	3,6	0,0	3,4	1,1	3,3
III-2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0

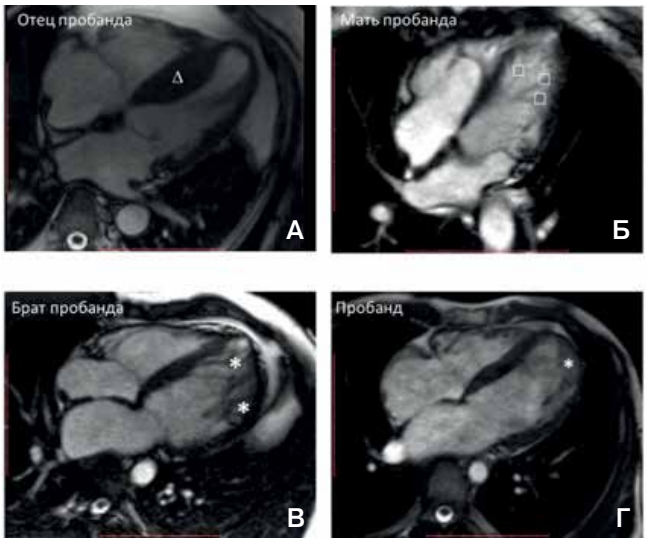


Рис. 7. (**А-Г**) МРТ сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность, длинная ось 4-камерная проекция.

Примечание: Δ — гипертрофированные сегменты миокарда, * — некомпактный слой миокарда, □ — дополнительные хорды в полости ЛЖ.

выявлена всего в 4% случаях [10], однако варианты ремоделирования миокарда в данной группе пациентов не указаны.

В исследовании Waning JI, et al. в 2019г были проанализированы данные 172 исследований и проведена корреляция генотипов и фенотипов НМЛЖ [11]. И варианты в генах *MYBPC3* и *TTN* были ассоциированы с развитием сердечных событий и имели более плохой прогноз. Также в 2019г этим же коллективом авторов были представлены данные работы, посвященной семейным случаям НМЛЖ [12]. Все пациенты были разделены на 4 типа НМЛЖ: дилатационный (ДТ), гипертрофический (ГТ), изолированный НМ, сочетание ДТ+ГТ. Сравнительный анализ типов ремоделирования при НМЛЖ продемонстрировал, что ГТ имел более благоприятный прогноз по сравнению с сочетанием ГТ+ДТ и ДТ. Важно отметить, что наличие мутации в гене *MYBPC3* усугубляло течение заболевания и также приводило к плохому прогнозу.

Представленный в данной статье случай семейной формы НМЛЖ является подтверждением описанных выше фактов фенотипической гетерогенности ремоделирования миокарда при наличии мутации в гене *MYBPC3*, а также более неблагоприятного прогноза у пациентов с признаками дилатации ЛЖ.

В одной семье мы видим у отца пробанда ГКМП без признаков обструкции, у пробанда и его родного брата гипертрофию МЖП и признаки НМЛЖ (сочетание ДТ+ГТ), при этом у дочери пробанда повышенная трабекулярность без критериев НМЛЖ, ГКМП и дилатации полости ЛЖ (рис. 7). Наиболее выраженная степень НМЛЖ у брата пробанда: 3 критерия НМЛЖ Grothoff, индексированная масса НМЛЖ 24 г/м^2, при этом критерий Grothoff относи-

тельной массы НМЛЖ у обоих братьев несколько ниже порогового значения (25%) за счет наличия выраженной гипертрофии МЖП (табл. 2). Кроме того, у брата пробанда количество сегментов с НМЛЖ значимо больше, чем у самого пробанда (табл. 3). Также обращает на себя внимание наличие у отца и братьев массивного фиброза миокарда как возможной причины ЖТ, при этом у брата пробанда фиброз присутствует практически во всех сегментах ЛЖ (рис. 4). Течение заболевания у братьев с НМЛЖ (ДТ+ГТ) значительно тяжелее, чем у отца с ГКМП как по возрасту дебюта клинических проявлений, так и по степени осложнений. У пробанда имеет место прогрессирующая СН с высоким риском ВСС, а у брата пробанда тяжелые последствия перенесенного ОНМК как элемент тромбоэмболических осложнений при НМЛЖ. Стоит отметить, что брат пробанда отказывался от приема терапии СН и антикоагулянтов.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, в пристальном внимании и динамическом наблюдении нуждается 11-летняя дочь пробанда, поскольку наличие незначительно выраженных в настоящее время морфологических изменений в миокарде, а также мутации в гене *MYBPC3*, возможно приведет к формированию патологических изменений в миокарде (фиброз, гипертрофия МЖП).

Заключение

Фенотипическая гетерогенность мутаций в генах, ассоциированных с развитием кардиомиопатий как в виде проявления ГКМП, ДКМП и НМЛЖ у членов одной семьи, так и в виде сочетания различных типов ремоделирования миокарда при НМЛЖ (ДТ, ГТ, изолированный НМ), размывает границы между патогенетическими и этиологическими аспектами генетически детерминированных кардиомиопатий, а также ставит вопрос о самостоятельности НМЛЖ как отдельной нозологии. При этом наличие НМЛЖ, несомненно, требует дополнительных мер терапии и профилактики.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. Des gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):9-16. (In Russ.) Мясников Р. П., Щербакова Н. В., Куликова О. В. и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):9-16. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
2. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
3. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. European Heart Journal. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
4. Luther PK, Winkler H, Taylor K, et al. Direct visualization of myosin-binding protein C bridging myosin and actin filaments in intact muscle. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(28):11423-8. doi:10.1073/pnas.1103216108.
5. Previs MJ, Beck Previs S, Gulick J, et al. Molecular mechanics of cardiac myosin-binding protein C in native thick filaments. Science. 2012;337(6099):1215-8. doi:10.1126/science.1223602.
6. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein–C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genetics. 1995;11(4):434-7. doi:10.1038/ng1295-434.
7. Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2002;298(1):116-20. doi:10.1016/S0006-291X(02)02374-4.
8. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. Circulation Cardiovascular genetics. 2011;4(4):367-74. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
9. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. European Heart Journal. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
10. Richard P, Ader F, Roux M, et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. Clinical Genetics. 2019;95(3):356-67. doi:10.1111/cge.13484.
11. van Waning JI, Moesker J, Heijsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. Journal of the American Heart Association. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
12. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(13):1601-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.085.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4087

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность

Головкин А. С.[1], Кудрявцев И. В.[2], Дмитриев А. В.[2], Калинина О. В.[1]

В феврале 2020г объявлена пандемия вирусной инфекции, возбудителем которой является новый коронавирус SARS-CoV-2. Количество людей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, во всем мире неуклонно увеличивается. Сопоставление данных о ее патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах с другими респираторными вирусными инфекциями, в первую очередь, вызываемыми возбудителями того же рода *Betacoronavirus*, дает основания ожидать в ближайшее время рост количества пациентов после перенесенной COVID-19 с отсроченными поражениями сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем. В патогенезе возможных осложнений ведущая роль будет принадлежать нарушениям функционирования иммунной системы, в первую очередь, адаптивного иммунного ответа. В данном обзоре рассматривается участие субпопуляций Т-хелперов и продуцируемых ими гуморальных факторов в патогенезе осложнений вирусных (коронавирусных) инфекций с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также известные данные о генетическом детерминировании цитокинпродуцирующей активности указанных клеток.

Ключевые слова: COVID-19, фиброз, субпопуляции Т-хелперов, гуморальные факторы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

[1]Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; [2]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Головкин А. С.* — руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID: I-2583-2014, Кудрявцев И. В. — зав. лабораторий иммунорегуляции отдела иммунологии, ORCID: 0000-0001-7204-7850, ResearcherID: D-2124-2013, Дмитриев А. В. — директор института, ORCID: 0000-0002-6214-9770, Калинина О. В. — зав. кафедрой биологии института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1916-5705, ResearcherID: L-1822-2017.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
golovkin_a@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 — рецептор ангиотензинпревращающего фермента II, ИФН γ — интерферон γ, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФНО-α — фактор некроза опухолей α, Ang I — ангиотензин I, Ang II — ангиотензин II, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция (Corona Virus Infectious Disease-19), IL — интерлейкин, SARS-CoV-2 — новый коронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), TGFβ — трансформирующий фактор роста-β, Th — Т-хелпер.

Рукопись получена 04.09.2020
Рецензия получена 11.09.2020
Принята к публикации 15.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4087. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087

Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition

Golovkin A. S.[1], Kudryavtsev I. V.[2], Dmitriev A. V.[2], Kalinina O. V.[1]

In February 2020, a pandemic of a SARS-CoV-2 infection was declared. The number of people who have been exposed to the novel coronavirus infection is steadily increasing around the world. Comparison of data on pathogenesis, clinical course, complications and outcomes with other respiratory viral infections, primarily caused by *Betacoronavirus*, gives reason to expect an increase in the number of patients after COVID-19 with long-term cardiovascular, respiratory and other complications. In the pathogenesis of possible complications, the leading role will be played by impaired immune function, primarily the adaptive immunity. This review examines the involvement of T-helpers and the humoral factors they produce in the pathogenesis of complications of viral (coronavirus) infections with cardiovascular and respiratory injury, as well as the known data on the genetic determination of cytokine-producing activity of these cells.

Key words: COVID-19, fibrosis, T-helper subpopulations, humoral factors.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 19-75-20076).

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Golovkin A. S.* ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID: I-2583-2014, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, ResearcherID: D-2124-2013, Dmitriev A. V. ORCID: 0000-0002-6214-9770, Kalinina O. V. ORCID: 0000-0003-1916-5705, ResearcherID: L-1822-2017.

*Corresponding author:
golovkin_a@mail.ru

Received: 04.09.2020 **Revision Received:** 11.09.2020 **Accepted:** 15.09.2020

For citation: Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Dmitriev A. V., Kalinina O. V. Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4087. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4087

Впервые за последние 100 лет, в феврале 2020г была объявлена пандемия, возбудителем которой оказался новый коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), классифицированный в подсемейство *Orthocoronavirinae* род *Betacoronavirus* суброд *Sarbecovirus* [1]. Первый представитель рода *Betacoronavirus*, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром с летальностью 9,6% и, соответственно, получивший название SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), начал циркулировать в человеческой популяции в 2002г, случаи инфицирования были зарегистрированы в 29 странах в период с 1 ноября 2002 по 31 июля 2003гг, при этом общее количество инфицированных за весь период составило 8096 человек [2]. Второй представитель рода *Betacoronavirus*, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром с высокой летальностью 35% и получивший название MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) в соответствии с географическим регионом происхождения, появился в 2012г и до сих пор эпизодически регистрируется в различных странах. На 31 мая 2020г общее количество инфицированных достигло 2562 случая [3]. В отличие от перечисленных эпидемий, новым коронавирусом SARS-CoV-2 за полгода циркуляции в человеческой популяции в мире инфицировано уже >22 млн человек и зарегистрировано >790 тыс. летальных исходов [4], заболевание, вызываемое данным вирусом, получило название COVID-19 (новая коронавирусная инфекция 2019г, Corona Virus Infectious Disease-19) [5].

Острый период заболевания COVID-19 может протекать в 81% случаев в легкой степени, в 14% — в тяжелой степени с проявлениями дыхательной недостаточности (одышка, частота дыхания ⩾30 в мин, сатурация крови кислородом ⩽93%, парциальное давление артериального кислорода к фракции вдыхаемого кислорода <300 и/или инфильтраты легких >50% в течение 24-48 ч) или в 5% случаев в крайне тяжелой степени с проявлениями дыхательной недостаточности, нуждающейся в применении дополнительных средств вентиляционной поддержки, с системными проявлениями, множественными органными дисфункциями и полиорганной недостаточностью [6].

Острый период COVID-19 может быть ассоциирован с развитием интерстициальной пневмонии, в тяжелых случаях с формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспалительного ответа, “цитокинового шторма”, вовлечением в процесс факторов адаптивного и врожденного иммунитета. Опыт наблюдения за пациентами, перенесшими атипичную пневмонию, вызванную близкородственным вирусом — SARS-CoV, демонстрирует, что в отдаленном периоде у 27-45% пациентов, перенесших инфекцию, развиваются явления фиброза со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, с которыми могут быть связаны большинство неблагоприятных последствий перенесенной коронавирусной инфекции [7-9].

Формирование системного воспалительного ответа, индуцированного вирусной инфекцией, повреждением тканей и реализуемого в числе прочего посредством “цитокинового шторма”, также может иметь неблагоприятные исходы и осложнения в отсроченном и отдаленном периоде. В частности, у большинства пациентов сохраняется стойкое, в течение нескольких недель, нарушение функционирования как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. В дальнейшем возможно формирование синдрома хронического критического заболевания, который часто (до 40%) прогрессирует с формированием синдрома персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS)) [10].

Кроме того, триггерами отдаленных осложнений могут быть проводимые терапевтические мероприятия. В частности, длительное проведение механической респираторной поддержки с использованием кислорода или кислородно-воздушной смеси может вызывать негативные эффекты и провоцировать развитие фиброза легких [11, 12].

Таким образом, даже в случае успешного лечения и клинического выздоровления после COVID-19, в отдаленном периоде возможно развитие осложнений, связанных с перенесенным местным и системным воспалением, сформировавшейся иммуносупрессией, затрагивающей как врожденный, так и адаптивный иммунитет, усиленным катаболизмом. Возможными отсроченными осложнениями следует считать поражение нижних дыхательных путей с формированием фиброза и интерстициальной болезни легких, миокардит, кардиомиопатию, поражение почек, печени и т.д. Лидирующим патогенетическим механизмом этих поражений будет фиброз — патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией фибробластов и повышенным отложением компонентов внеклеточного матрикса, приводящее к изменению архитектуры и функции пораженного органа [13].

Биология SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 является оболочечным вирусом, который в качестве генома содержит одноцепочечную (+) РНК размером ~30 тыс. нуклеотидов. Две трети генома на 5’ конце кодируют неструктурные белки, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, одна треть генома ближе к 3’ концу — четыре структурных (S (шип), M (мембранный), N (нуклеокапсид), E (оболочечный)) белка [14]. Геном SARS-CoV-2 на 79,6% идентичен геному SARS-CoV [14].

S белок, расположенный на поверхности вириона и формирующий характерную “корону” вируса,

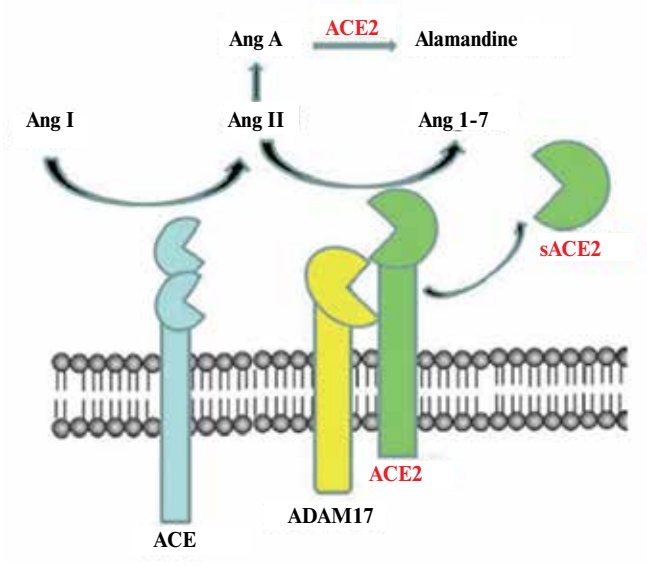


Рис. 1. Некоторые аспекты биологии и функции АПФ2 с модификациями, согласно Turner AJ [19].
Примечание: ангиотензин II (Ang II) индуцирует ADAM17-опосредованное слущивание АПФ2, обеспечивая механизм положительной обратной связи в РААС. Расщепление растворимого АПФ (sАПФ2) на плазматической мембране посредством его связывания с интегринами может регулировать передачу сигналов интегрина, модулирующую взаимодействия клетка-внеклеточный матрикс.

состоит из двух субъединиц S1 и S2, которые отвечают за прикрепление и проникновение вириона внутрь клетки [15]. Рецептор-связывающий домен субъединицы S1 (RBD-S1) имеет сродство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2) и является наиболее вариабельным регионом в геноме коронавирусов [14, 16]. Данный домен обладает большей аффинностью к АПФ2 по сравнению с таковым у SARS-CoV, что способствует успешному распространению вируса [17]. АПФ2 фермент является высокогликозилированным трансмембранным белком и близким структурным аналогом классического ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), наряду с АПФ участвует в метаболизме ангиотензина и реализации функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), экспрессируется в альвеолярных клетках и капиллярном эндотелии легких, а также во многих других органах, в т.ч. в сердце, сосудах, печени, почках и желудочно-кишечном тракте [18]. Несмотря на большое сходство нуклеотидных последовательностей генов *АПФ* и *АПФ2*, между этими ферментами существуют различия в субстратной специфичности: АПФ2 функционирует исключительно как карбоксипептидаза, отщепляя одну аминокислоту на С-конце и превращая ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1-7 (Ang-(1-7)), гораздо менее эффективно ангиотензин I (Ang I) в ангиотензин 1-9 (Ang-(1-9)); тогда как АПФ в основном действует как карбоксидипептидаза (пептидилдипептидаза), удаляя С-концевой дипептид и превращая Ang I в Ang II (рис. 1) [19]. АПФ2 играет различные биологические роли, в т.ч. может являться протективным фактором при развитии фиброза за счет снижения уровня Ang II или повышения уровня Ang-(1-7) [19]. Так, в эксперименте показана протективная роль АПФ2 и рецептора ангиотензина II типа 2 в отношении острого повреждения легких у мышей при аспирационном повреждении и сепсисе. Однако другие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, включая АПФ, ангиотензин II и рецептор ангиотензина II типа 1a, могут активно участвовать в патогенезе COVID-19, вызывая отек легких в остром периоде заболевания и способствуя развитию фиброзных осложнений [20]. Взаимодействие RBD-S1 SARS-CoV-2 вируса с АПФ2 может приводить к блокировке биологических функций АПФ2 в РААС системе и служить триггером для развития осложнений как в остром, так и в отдаленном периодах коронавирусной инфекции, в т.ч. за счет снижения локального противовоспалительного действия метаболитов Ang II.

S белок является высокогликозилированным белком, что дополнительно способствует успешной адгезии вируса на клеточной мембране и расширяет спектр его потенциальных рецепторов [21]. Одним из них является CD147 (Basigin), экспрессирующийся на поверхности многих типов клеток, в т.ч. эритроцитах, тромбоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках, а также Т-лимфоцитах. CD147 представляет собой высокогликозилированный трансмембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, который действует в качестве основного стимулятора матриксных металлопротеиназ, уровень его экспрессии может повышаться при диабете, обострениях астмы, воспалительных процессах и онкозаболеваниях [22, 23]. Другими потенциальными рецепторами SARS-CoV-2 могут являться гепарансульфат-протеогликаны, которые присутствуют на поверхности большинства клеток, а также во внеклеточном матриксе [24]. Гепарансульфаты, взаимодействуя с широким спектром белков, играют ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов, таких как клеточная адгезия, клеточная пролиферация, ангиогенез, воспалительные процессы, микробная инвазия.

Патогенез COVID-19

Очевидно, что именно легкие в первую очередь поражаются при COVID-19, т.к. верхние дыхательные пути являются главными входными воротами инфекции, а легкие — основным местом репликации вируса. Быстрая репликации вируса может вызвать массовую гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток и повышенную проницаемость сосудов, вызывая выработку большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов [25]. Дополнительным отягощающим фактором можно считать сравни-

тельно низкую скорость регенерации легочной ткани [25, 26]. Даунрегуляция АПФ2, а также увеличение концентрации его растворимой формы, могут приводить к дисфункции РААС, усиливать воспалительный ответ и повышать проницаемость сосудов.

После проникновения в клетки вирус может стимулировать выраженную местную воспалительную реакцию, выражающуюся увеличением уровней интерлейкинов (IL) IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцитарного колонии-стимулирующего фактора, интерферона γ (ИФНγ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, макрофагального воспалительного протеина (MIP-1), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и других медиаторов воспаления [27-31].

За исключением пациентов с легким течением инфекции, в подавляющем большинстве случаев на фоне COVID-19 отмечается выраженная лимфопения с резким снижением абсолютного количества CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток и натуральных киллеров [27, 32, 33]. При этом уровень CD3+ лимфоцитов обратно коррелирует с сывороточными концентрациями провоспалительных цитокинов IL6, IL10, ФНО-α, а снижение уровня данных цитокинов ассоциируется с улучшением состояния пациентов и восстановлением у них пула циркулирующих Т-лимфоцитов [34. Отмечено, что у пациентов с COVID-19 отмечается высокая экспрессия маркеров поздней или "хронической" активации на поверхности Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов [32]. Среди Th наблюдалась тенденция к снижению уровня ИФНγ-продуцирующих клеток у больных с тяжелой формой COVID-19 [35]. С другой стороны, отмечено, что относительное содержание Th периферической крови, способных синтезировать IL-6, гранулоцитарного колонии-стимулирующего фактора и ИФНγ в ответ на стимуляцию *in vitro*, при COVID-19 существенно повышено [36].

Цитокиновый шторм и ОРДС являются основой для формирования системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных расстройств и как следствие органных дисфункций и полиорганной недостаточности при COVID-19 [26]. Так, на фоне текущей системной воспалительной реакции в миокарде определяется умеренная инфильтрация интерстиция моноцитами, лимфоцитами и/или нейтрофилами, десквамированный эпителий сосудов, явления тромбоваскулита и тромбоза [37]. Сходные изменения, включая инфильтрацию лимфоцитами и моноцитами, очаговые некрозы и микротромбозы, наблюдаются и в других паренхиматозных органах, включая печень и почки [37]. Данные воспалительные изменения на фоне явлений цитокинового шторма являются субстратом для формирования диффузного мелкоочагового фиброза с последующим развитием ремоделирования миокарда. Таким образом, при тяжелой COVID-19 имеет место генерализованное поражение тканей и органов с нарушением процессов микроциркуляции и поражением интерстиция.

Клеточные факторы воспаления, цитокины и их генетические варианты в патогенезе фиброзных изменений при COVID-19

Иммунокомпетентные клетки являются непосредственными участниками регуляции фиброзного процесса. Так, наличие CD4+ Т-лимфоцитов в различных органах неизменно связывают с фиброгенезом, что подтверждается в исследованиях у людей и на животных моделях [38, 39]. Интерес к изучению функций CD4+ Т-клеток в развитии фиброза связан с их способностью продуцировать цитокины, хемокины и факторы роста, которые могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также выработку ими коллагена [40-42]. Ряд исследований продемонстрировал, что определенные субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов играют ключевую роль в фиброгенезе миокарда и легких [43]. В настоящее время в качестве регуляторов процессов фиброза рассматривают субпопуляции CD4+ Т-клеток: Th1, Th2, Th17 и Th22.

Так, Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФНγ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов [44, 45]. Показано, что одним из рецепторов распознавания образов патогенов, в частности, репликативной формы вирусной РНК в клетке, является IFIH1 (InterFeron-Induced Helicase 1, иначе MDA5 — melanoma differentiation associated gene-5), который индуцирует выработку интерферона для запуска клеточно-опосредованного гуморального иммунитета и регулирует выработку цитокинов в ответ на вирусную инфекцию, активируя MAVS (mitochondrial antiviral system) [46, 47]. Полиморфные варианты гена *IFIH1* rs1990760 (C>T, aaA946T) могут быть ассоциированы не только с развитием ряда аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1 типа, витилиго и др.), но также с резистентностью к вирусным инфекциям. В частности, выявлены статистически достоверные ассоциации между наличием минорного аллеля T rs1990760 и риском развития болезни Грейвса, рассеянного склероза и LADA диабета (latent autoimmune diabetes in adults) [48]; проведенный метаанализ показал, что генотип rs1990760A/A в бразильской популяции связан с уменьшением риска развития артериальной гипертензии [49]. Предполагается, что низкая частота встречаемости минорного аллеля T rs1990760 гена *IFIH1* в афро-американской и китайской популяциях могут являться одним из генетических факторов, обуславливающих более высокую уязвимость этих популяций для COVID-19 [50].

Многочисленные исследования указывают на то, что в процессе формирования фиброзной ткани Th2 также играют важную роль, и что каждый из Th2-про-

дуцируемых цитокинов (IL-4, IL-13 и IL-5) имеет значение при регуляции тканевого ремоделирования. Рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов, и в исследованиях *in vitro* было показано, что синтез белков внеклеточного матрикса [44] и дифференцировка миофибробластов индуцируются стимуляцией IL-4 или IL-13. Суперэкспрессия IL-13 в легких вызывала значительный субэпителиальный фиброз дыхательных путей у мышей в отсутствие какого-либо дополнительного воспалительного стимула [51]. Эти результаты убедительно доказывают, что Th2-поляризация иммунного ответа связана с развитием патологического фиброза. Теоретически IL-4 и IL-13, подавляя провоспалительную активность макрофагов, могут противодействовать воспалению, связанному с COVID-19 в зависимости от фазы инфекции [52]. Несмотря на то, что IL-4 и IL-13 не участвуют напрямую в процессе воспаления в легких у пациентов с COVID-19, опосредованно они могут модулировать цитокиновый шторм и развитие фиброза в качестве медиаторов, регулирующих Th1 и Th17 иммунный ответы [52]. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов, кодирующих IL-4 или IL-13, с хроническими воспалительными заболеваниями [53-55], однако их возможная связь с вероятностью развития и тяжестью течения COVID-19 до настоящего времени не проанализирована. С учетом значения данных полиморфных вариантов для эффективности антицитокиновой терапии при таких заболеваниях, как атопический дерматит, периодонтит, бронхиальная астма, их влияние на эффективность антицитокиновой терапии при COVID-19 и лекарственное взаимодействие требует дополнительного изучения [56].

Роль субпопуляций провоспалительных Th17-лимфоцитов в формировании фиброза продемонстрирована в экспериментальных исследованиях. Так, блокада IL-17 может снижать выраженность фиброза миокарда при сердечной недостаточности и фиброза печени на холестатической и гепатотоксической моделях [57-59]. IL-17A не только усиливает продукцию цитокинов (CCL2, IL-6, IL-11 и VEGF) и хемокинов (IL-8, MIP-2 и хемотрактантов кератиноцитов) фибробластами [60, 61], но также вызывает их пролиферацию и дифференцировку, а также стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса и металлопротеиназ посредством возможного трансформирующего фактора роста-β (TGFβ)-зависимого механизма [59, 62]. Эпителиальные клетки также представляют собой важную мишень для IL-17A. Этот цитокин значительно увеличивает синтез и секрецию коллагена, уменьшает деградацию коллагена и стимулирует процесс эндотелиально-мезенхимного перехода в культурах эпителиальных клеток [63, 64], что убедительно доказывает прямую профибротическую активность Th17 клеток и IL-17A [13].

Для MERS, SARS и COVID-19 показано, что тяжесть заболевания положительно коррелирует с уровнями IL-17 и другими провоспалительными цитокинами, такими как IL-1, IL-6, IL-15, ФНО и ИФНγ [57]. В небольшой выборке пациентов с COVID-19 повышение уровня IL-17 в дополнение к 14 другим цитокинам положительно коррелировало со степенью тяжести повреждения легких согласно шкале Мюррея [57]. Полиморфизм гена *IL17A* rs1974226 в татарской популяции ассоциирован с риском развития хронической обструктивной болезни легких [65], а исследования вариантов *IL-17* у китайских пациентов с ОРДС определили два функциональных полиморфизма rs2275913 и rs8193036, связанные с риском и прогнозом ОРДС [66]. Гомозиготный генотип TT и гетерозиготный генотип CT rs8193036 были ассоциированы с повышенным риском развития ОРДС и 30-дневным риском летальности ($p<0,05$), а T аллель rs8193036 — с повышенным уровнем IL-17. Снижение 30-дневного риска летальности и пониженный уровень выработки IL-17 были обнаружены среди носителей A аллеля rs2275913 [66].

Клетки Th22 представляют собой четко обособленную от Th17 субпопуляцию Т-клеток, продуцирующих IL-22, IL-26, IL-13, причем именно IL-22 является наиболее важным с точки зрения реализации функций этих клеток в очаге воспаления [67]. Профиль транскриптома Th-клеток, продуцирующих IL-22, включает гены, кодирующие белки, участвующие в ремоделировании ткани, такие как FGF (fibroblast growth factor), и хемокины, участвующие в ангиогенезе и репарации [68]. Показано, что полиморфные варианты IL-22 ассоциированы с развитием таких хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, как рассеянный склероз и системная красная волчанка [69, 70], однако связь полиморфных вариантов данного гена с риском развития и тяжестью течения COVID-19 требует дополнительного анализа. Антифибротический эффект IL-22, вероятно, опосредуется высвобождением хемокинов, участвующих в заживлении ран кожи, в индукции старения фибробластов в печени и регенерацией эпителиальных клеточных барьеров в легких [58, 71, 72]. В целом IL-22 является потенциальным антифибротическим цитокином и повышение его уровня может быть прогностически благоприятным фактором при фиброзе легких и миокарда, особенно, связанном с воспалением [68, 73].

В процессы развития фиброза легких и миокарда также вовлечены иммуносупрессорные Tregs (Т-регуляторные) клетки, экспрессирующие ключевой фактор фиброза TGFβ. CD4+ Foxp3+ Tregs могут способствовать развитию фиброза путем стимуляции пролиферации фибробластов посредством секреции PDGF-B (platelet-derived growth factor) [74], а также могут увеличивать выработку и отложение коллагена

после вирусных инфекций через TGFβ и активность хитиназы в фибробластах [75]. Показано, что клеточные инфильтраты в миокарде, легких, печени, лимфатической системе, поджелудочной железе и почечной ткани содержат большое количество Tregs *in situ* [76, 77] или периферической крови. У пациентов с идиопатическим фиброзом легких и саркоидозом, а также с прогрессирующим фиброзом, отмечается массивная инфильтрация тканей Т-лимфоцитами, секретирующими большое количество IL-10 и TGFβ [78, 79]. Вместе с тем, в других исследованиях было показано, что у пациентов с идиопатическим фиброзом легких или с силикозом уровень Tregs был снижен в легких, бронхоальвеолярном лаваже или в крови [80, 81].

Генетическая предрасположенность и спектр полиморфных вариантов генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины, тесно ассоциированы с возникновением системной воспалительной реакции и ОРДС [82], однако данные о значении полиморфных вариантов этих генов в патогенезе COVID-19 до настоящего времени крайне ограничены и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Количество людей, переболевших COVID-19, во всем мире неуклонно увеличивается. Сопоставление данных о ее патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах с другими вирусными инфекциями, в первую очередь, вызываемыми возбудителями того же рода *Betacoronavirus*, дает основания ожидать в ближайшее время рост количества пациентов после перенесенной COVID-19 с отсроченными поражениями сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем. В патогенезе возможных осложнений ведущая роль будет принадлежать нарушениям функционирования иммунной системы, в первую очередь, адаптивного иммунного ответа. Поскольку функционирование клеток адаптивного иммунитета и продукция гуморальных факторов оказывается в высокой степени генетически детерминированной, целесообразно оценивать вклад генетических факторов в патогенез развивающихся осложнений перенесенной COVID-19.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

Литература/References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. World Health Organization (WHO). Emergencies preparedness, response Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. Vol. 9, World Health Organization. 2020. p. 2003-5. Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
3. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — Saudi Arabia. [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: https://www.who.int/csr/don/02-jul-2020-mers-saudi-arabia/en/.
4. WHO. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Who. 2020. Available from: https://covid19.who.int/region/amro/country/br.
5. World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. World Health Organization. 2020. p. 1. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA — J Am Med Assoc. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
7. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antiviral Res. 2017;143:142-50. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.022.
8. Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. J Virol. 2017;91(12): 2017;91(12):e00182-17. doi:10.1128/JVI.00182-17.
9. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Res. 2020;8(1). doi:10.1038/s41413-020-0084-5.
10. Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(1):21-30. doi:10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5.
11. Graney BA, Wamboldt FS, Baird S, et al. Looking ahead and behind at supplemental oxygen: A qualitative study of patients with pulmonary fibrosis. Hear Lung J Acute Crit Care. 2017;46(5):37-93. doi:10.1016/j.hrtlng.2017.07.001.
12. Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. Int J Med Sci. 2019;16(7):967-80. doi:10.7150/ijms.32752.
13. Lo Re S, Lison D, Huaux F. CD4 + T lymphocytes in lung fibrosis: diverse subsets, diverse functions. J Leukoc Biol. 2013;93(4):499-510. doi:10.1189/jlb.0512261.
14. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
15. Li F. Evidence for a Common Evolutionary Origin of Coronavirus Spike Protein Receptor-Binding Subunits. J Virol. 2012;86(5):2856-8. doi:10.1128/JVI.06882-11.
16. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-8. doi:10.1126/science.abb2762.
17. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260-3. doi:10.1126/science.abb2507.
18. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, et al. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. Cells. 2020;9(4):924. doi:10.3390/cells9040924.
19. Turner AJ. ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions. In: The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS): Functional Aspects and Therapeutic Implications. 2015:185-9. doi:10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0.
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005;436(7047):112-6. doi:10.1038/nature03712.
21. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):601-4. doi:10.1080/22221751.2020.1739565.
22. Kong LM, Liao CG, Zhang Y, et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis. Cancer Res. 2014;74(14):3764-78. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3555.
23. Huang W, Luo WJ, Zhu P, et al. Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: Role of CD147 N-glycosylation. Biochem J. 2013;449(2):437-48. doi:10.1042/BJ20120343.
24. Liu J, Li J, Arnold K, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(4):518-23. doi:10.1002/rth2.12353.
25. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. (January 29, 2020). doi:10.2139/ssrn.3527420.
26. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin. 2020;35(3):266-271 doi:10.1007/s12250-020-00207-4.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
29. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. Aging Dis. 2020;11(2):216-28. doi:10.14336/AD.2020.0228.

30. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. Viruses. 2020;12(4):372. doi:10.3390/v12040372.
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. J Infect. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
34. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol. 2020;11:827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827.
35. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-9. doi:10.1172/JCI137244.
36. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041/5804736.
37. Version T. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 6). Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1087-95. doi:10.1097/CM9.0000000000000819.
38. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. 2011;10(5):276-81. doi:10.1016/j.autrev.2010.09.016.
39. Falta MT, Bowerman NA, Dai S, et al. Linking genetic susceptibility and T cell activation in beryllium-induced disease. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(2):126-9. doi:10.1513/pats.201002-022RM.
40. Niedermeier M, Reich B, Gomez MR, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(42):17892-7. doi:10.1073/pnas.0906070106.
41. Parra ER, Kairalla RA, Ribeiro De Carvalho CR, et al. Inflammatory cell phenotyping of the pulmonary interstitium in idiopathic interstitial pneumonia. Respiration. 2007;74(2):159-69. doi:10.1159/000097133.
42. Papiris SA, Kollintza A, Kitsanta P, et al. Relationship of BAL and lung tissue CD4+ and CD8+ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2005;128(4):2971-7. doi:10.1378/chest.128.4.2971.
43. Gilani SR, Vuga LJ, Lindell KO, et al. CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One. 2010;5(1):e8959. doi:10.1371/journal.pone.0008959.
44. Huaux F, Liu T, McGarry B, et al. Eosinophils and T Lymphocytes Possess Distinct Roles in Bleomycin-Induced Lung Injury and Fibrosis. J Immunol. 2003;171(10):5470-81. doi:10.4049/jimmunol.171.10.5470.
45. Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, et al. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. Respir Res. 2011;12(1):131. doi:10.1186/1465-9921-12-131.
46. Sprokholt JK, Kaptein TM, van Hamme JL, et al. RIG-I–like Receptor Triggering by Dengue Virus Drives Dendritic Cell Immune Activation and T H 1 Differentiation. J Immunol. 2017;198(12):4764-71. doi:10.4049/jimmunol.1602121.
47. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
48. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Gościk J, Chorąży M, et al. The interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 gene variant (rs1990760) as an autoimmune-based pathology susceptibility factor. Immunobiology. 2020;225(1):151864. doi:10.1016/j.imbio.2019.10.013.
49. Gorman JA, Hundhausen C, Errett JS, et al. The A946T variant of the RNA sensor IFIH1 mediates an interferon program that limits viral infection but increases the risk for autoimmunity. Nat Immunol. 2017;18(7):744-52. doi:10.1038/ni.3766.
50. Maiti AK. The African-American population with a low allele frequency of SNP rs1990760 (T allele) in IFIH1 predicts less IFN-beta expression and potential vulnerability to COVID-19 infection. Immunogenetics. 2020; doi:10.1007/s00251-020-01174-6.
51. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. J Clin Invest. 1999;103(6):779-88. doi:10.1172/JCI5909.
52. Schön MP, Berking C, Biedermann T, et al. COVID-19 and immunological regulations — from basic and translational aspects to clinical implications. JDDG — J Ger Soc Dermatology. 2020;18(8):795-807. doi:10.1111/ddg.14169.
53. Tanaka K, Yamamoto-Fukuda M, Takizawa T, et al. Association analysis of non-synonymous polymorphisms of interleukin-4 receptor-α and interleukin-13 genes in canine atopic dermatitis. J Vet Med Sci. 2020;82(9):1253-1259. doi:10.1292/jvms.20-0301.
54. Zheng Y, Chai L, Fan Y, et al. Th2 cell regulatory and effector molecules single nucleotide polymorphisms and periodontitis. J Leukoc Biol. 2020. doi:10.1002/JLB.4MA0720-698RR.
55. Aarafi H, Yadegari A, Dastgheib SA, et al. Association of +1923C > T, -1112C > T and +2044A > G Polymorphisms in IL-13 Gene with Susceptibility to Pediatric Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Fetal Pediatr Pathol. 2020;1-19. doi:10.1080/15513815.2020.1783406.
56. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G, et al. Dupilumab and COVID-19: what should we expect? Dermatol Ther. 2020;e13502. doi:10.1111/dth.13502.
57. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? Nat Rev Immunol. 2020;20(6):345-6. doi:10.1038/s41577-020-0328-z.
58. Feng W, Li W, Liu W, et al. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure. Exp Mol Pathol. 2009;87(3):212-8. doi:10.1016/j.yexmp.2009.06.001.
59. Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exorbates liver fibrosis in mice. Gastroenterology. 2012;143(3):765-776.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.049.
60. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(3):430-8. doi:10.1067/mai.2001.117929.
61. Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor-α-induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. Immunol Lett. 2004;93(1):39-43. doi:10.1016/j.imlet.2004.01.014.
62. Lo Re S, Dumoutier L, Couillin I, et al. IL-17A–Producing gammadelta T and Th17 Lymphocytes Mediate Lung Inflammation but Not Fibrosis in Experimental Silicosis. J Immunol. 2010;184(11):6367-77. doi:10.4049/jimmunol.0900459.
63. Mi S, Li Z, Yang H-Z, et al. Correction: Blocking IL-17A Promotes the Resolution of Pulmonary Inflammation and Fibrosis Via TGF-β1-Dependent and -Independent Mechanisms. J Immunol. 2014;193(10):5345-6.
64. Bellini A, Marini MA, Bianchetti L, et al. Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients. Mucosal Immunol. 2012;5(2):140-9. doi:10.1038/mi.2011.60.
65. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova O V, et al. Inflammatory and Immune Response Genes Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Tatars Population from Russia. Biochem Genet. 2016;54(4):388-412. doi:10.1007/s10528-016-9726-0.
66. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF-κB gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181987. doi:10.1042/BSR20181987.
67. Kumar P, Rajasekaran K, Palmer JM, et al. IL-22: An evolutionary missing-link authenticating the role of the immune system in tissue regeneration. J Cancer. 2013;4(1):57-65. doi:10.7150/jca.5048.
68. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. J Clin Invest. 2009;119(12):3573-85. doi:10.1172/JCI40202.
69. Gómez-Fernández P, Lopez de Lapuente Portilla A, Astobiza I, et al. The Rare IL22RA2 Signal Peptide Coding Variant rs28385692 Decreases Secretion of IL-22BP Isoform-1, -2 and -3 and Is Associated with Risk for Multiple Sclerosis. Cells. 2020;9(1):175. doi:10.3390/cells9010175.
70. Wang R, Zeng YL, Qin HM, et al. Association of interleukin 22 gene polymorphisms and serum IL-22 level with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. Clin Exp Immunol. 2018;193(2):143-51. doi:10.1111/cei.13133.
71. Gasse P, Riteau N, Vacher R, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. PLoS One. 2011;6(8):e23185. doi:10.1371/journal.pone.0023185.
72. Oh K, Park HB, Byoun OJ, et al. Epithelial transglutaminase 2 is needed for T cell interleukin-17 production and subsequent pulmonary inflammation and fibrosis in bleomycin-treated mice. J Exp Med. 2011;208(18):1707-19. doi:10.1084/jem.20101457.
73. Paget C, Ivanov S, Fontaine J, et al. Interleukin-22 is produced by invariant natural killer T lymphocytes during influenza A virus infection: Potential role in protection against lung epithelial damages. J Biol Chem. 2012;287(12):8816-29. doi:10.1074/jbc.M111.304758.
74. Re S Lo, Lecocq M, Uwambayinema F, et al. Platelet-derived growth factor-producing CD4 + foxp3 +regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(11):1270-81. doi:10.1164/rccm.201103-0516OC.
75. Zeng M, Smith AJ, Wietgrefe SW, et al. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. J Clin Invest. 2011;121(3):998-1008. doi:10.1172/JCI45157.
76. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2000;43:2455-63. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2455::AID-ANR12>3.0.CO;2-K.
77. Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, et al. Regulatory T cells in Type 1 autoimmune pancreatitis. Int J Rheumatol. 2012;2012:795026. doi:10.1155/2012/795026.
78. Rappl G, Pabst S, Riemann D, et al. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. Clin Immunol. 2011;140(1):71-83. doi:10.1016/j.clim.2011.03.015.
79. Feghali-Bostwick CA, Tsai CG, Valentine VG, et al. Cellular and Humoral Autoreactivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Immunol. 2007;179(4):2592-9. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2592.
80. Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(12):1121-30. doi:10.1164/rccm.200812-1936OC.
81. Hayashi H, Miura Y, Maeda M, et al. Reductive alteration of the regulatory function of the CD4(+)CD25(+) T cell fraction in silicosis patients. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23(4):1099-109. doi:10.1177/039463201002300414.
82. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(4):459-74. doi:10.1055/s-0033-1351121.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4081

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения

Великонивцев Ф. С., Головкин А. С.

Внеклеточные везикулы — биологические мембранные объекты, имеющие размеры <1000 нм, транспортирующие многие биологически активные молекулы (белки, микроРНК, мРНК, ДНК и т.д.), а также способные выполнять многие биологические функции и обеспечивать межклеточные взаимодействия. В настоящее время активно изучаются возможности их терапевтического применения при различных патологических состояниях и заболеваниях. В большинстве случаев в качестве клеточного источника внеклеточных везикул рассматриваются мезенхимальные стволовые клетки, а реализуемые терапевтические эффекты связывают с переносимыми микроРНК. В *in vitro* исследованиях показано, что внутриклеточные везикулы могут стимулировать регенерацию и ангиогенез, оказывать противовоспалительное, противоапоптотическое действие. Проводимые исследования, рассмотренные и структурированные нами в данном обзоре, демонстрируют перспективы клинического применения внеклеточных везикул в терапии таких патологических состояний, как окислительный стресс, ишемическое и реперфузионное повреждение тканей и органов, опухолевый рост и т.д.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, терапевтическое применение, микроРНК.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Великонивцев Ф. С. — студент Института Медицинского образования Центра Алмазова, ORCID: 0000-0002-1830-8340, ResearcherID: AAY-4886-2020, Головкин А. С.* — руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID: I-2583-2014.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): golovkin_a@mail.ru

ВВ — внеклеточные везикулы, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, ФНОα — фактор некроза опухоли α, αSMA — гладкомышечный актин, BDNF — нейротрофический фактор мозга, CNTF — цилиарный нейротрофический фактор, IFNγ — интерферон-γ, NGF — фактор роста нервов, TGFβ — трансформирующий фактор роста-β, Th — Т-хелпер.

Рукопись получена 01.09.2020
Рецензия получена 07.09.2020
Принята к публикации 15.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Великонивцев Ф. С., Головкин А. С. Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4081. doi:10.15829/1560-4071-2020-4081

Extracellular vesicle therapy: effectiveness, mechanisms and application potentials

Velikonivtsev F. S., Golovkin A. S.

Extracellular vesicles are biological membrane objects sized <1000 nm, transporting many biologically active molecules (proteins, microRNA, mRNA, DNA, etc.) and performing many biological functions and providing intercellular interactions. At present, the possibilities of their therapeutic use in various pathological conditions and diseases are being actively studied. In most cases, mesenchymal stem cells are considered as a cellular source of extracellular vesicles, and the realized therapeutic effects are associated with the transferred microRNAs. *In vitro* studies have shown that intracellular vesicles can stimulate regeneration and angiogenesis, have antiinflammatory and antiapoptotic effects. The studies considered I current review demonstrate the prospects for the clinical use of extracellular vesicles in the treatment of pathological conditions such as oxidative stress, ischemia-reperfusion injury, tumor growth, etc.

Key words: extracellular vesicles, therapeutic use, microRNA.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 19-75-20076).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Velikonivtsev F. S. ORCID: 0000-0002-1830-8340, ResearcherID: AAY-4886-2020, Golovkin A. S.* ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID: I-2583-2014.

*Corresponding author: golovkin_a@mail.ru

Received: 01.09.2020 **Revision Received:** 07.09.2020 **Accepted:** 15.09.2020

For citation: Velikonivtsev F. S., Golovkin A. S. Extracellular vesicle therapy: effectiveness, mechanisms and application potentials. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4081. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4081

Внеклеточные везикулы (ВВ) — биологические мембранные объекты, имеющие размеры <1000 нм, транспортирующие многие биологически активные молекулы (белки, микроРНК, мРНК, ДНК и т.д.), а также способные выполнять многие биологические функции и обеспечивать межклеточные взаимодействия [1]. Известно, что часто их биологическая активность может оказываться очень высокой. В настоящее время ведется поиск новых подходов к использованию ВВ в качестве маркера и критерия диа-

гностики патологических состояний и заболеваний, индикатора заболеваний и/или эффективности проводимой терапии. Вместе с тем, все больше внимания уделяется изучению возможностей терапевтического применения ВВ. Количество сообщений об экспериментальных моделях применения ВВ с терапевтической целью в условиях *in vivo* увеличивается с каждым годом. Анализ исследований в этой области, а также определение перспектив дальнейших разработок и клинического применения, стали целью настоящего обзора.

Потенциальные цели терапевтического применения ВВ

Ранее в многочисленных работах было показано, что ВВ могут принимать участие во многих биологических процессах, в частности, в ангиогенезе, межклеточных взаимодействиях, регуляции выживания клеток, воспалении, иммунном ответе, коагуляции, утилизации продуктов жизнедеятельности клеток [1]. Вместе с тем накапливаются результаты экспериментальных исследований о патологических состояниях и заболеваниях, при которых применение ВВ демонстрировало свою терапевтическую эффективность (табл. 1). В частности, имеются указания на стимулирующие регенерацию эффекты при ишемическом и ишемическом/реперфузионном повреждении клеток миокарда [2-12], на противоопухолевую эффективность внутриклеточных везикул [13-17], а также эффективность при терапии осложнений сахарного диабета [18-20]. Имеются данные о проостеогенном потенциале внутриклеточных везикул, что может найти применение при замещении костных дефектов [21-24]. Регенераторный потенциал рассматривается также и при повреждении печени [25-27], лёгких [28, 29], нервной ткани [30-35], кожных покровов [36, 37] и микроциркуляторного русла [38]. Перспективными могут оказаться свойства везикул оказывать стимулирующие пролиферацию действия [39-41], угнетать воспаление [42-44], снижать оксидативный стресс [45].

Таблица 1

Животные модели исследования терапевтического эффекта ВВ

Модель патологического состояния или заболевания	Животная модель	Путь введения	Эффект
Инфаркт миокарда [2-10]	Крыса [2-7, 9]	По периферии инфаркта [2-4] в/в [5-7, 9]	Увеличение фракции выброса [3, 5, 6], уменьшение КСО ЛЖ [2, 5, 6] Подавление апоптоза [3-4, 6, 7-9] Индукция ангиогенеза [3-5] Уменьшение фиброза [7, 9] Альтернативная поляризация макрофагов [7] Усиление АОС [9]
	Мышь [8, 10]	Интрамиокардиально [8, 10]	Подавление апоптоза [8] Уменьшение воспаления, альтернативная активация макрофагов [10]
Оксидативный стресс [45]	Крыса	Инъекция в орган [45]	Подавление апоптоза и стимуляция пролиферации [45]
Баллон-индуцированное повреждение сосудов [39]	Крыса	в/в [39]	Подавление пролиферации и миграции клеток, уменьшение экспрессии миозина 1Е — уменьшение формирования неоинтимы [39]
Ишемия нижних конечностей [48]	Крыса	в/м [48]	Индукция ангиогенеза — улучшение перфузии [48]
Остеоартрит [42]	Крыса	Интраартикулярно [42]	Уменьшение зоны разрушения хряща Уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов [42]
Ревматоидный артрит [43]	Крыса	Интраартикулярно [43]	Подавление дифференцировки Т-лимфоцитов [43]
Остеогенез [21-24]	Крыса [21, 24]	Имплантация коллагеновых губок с везикулами [21]	Индукция генов остеосинтеза [21, 24]
	Мышь [22, 23]	в/в [22] п/к имплантация на коллагеновых мембранах [23]	Увеличение пролиферации хондробластов [22] Усиление васкуляризации, накопление кальция и фосфора [23]
Дегенерация сетчатки [38]	Крыса	Интраорбитально [38]	Ингибирование апоптоза фоторецепторов Альтернативная активация микроглии [38]
Диабетическая ретинопатия [19]	Крыса	Интраконъюнктивально [19]	Подавление сигнального каскада HMGB1 — подавление воспаления [19]
Венозный шунт [40]	Крыса	в/в [40]	Замедление гиперплазии неоинтимы, улучшение реэндотелизации [40]
Травма головного мозга [32, 33]	Крыса	в/в [32] Интраназально [33]	Индукция ангиогенеза, нейрогенеза [32] Блокада NFκB-пути [33]
Перерезка седалищного нерва [35]	Крыса	Пропитывание шовного материала [35]	Восстановление атрофированного нерва, аксональная регенерация, миелинизация [35]
Травма позвоночника [34]	Крыса	в/в [34]	Увеличение выживаемости нейронов, подавление апоптоза (микроРНК-21) [34]
Лёгочная гипертензия [28]	Крыса	в/в [28]	Уменьшение сосудистых перестроек и гипертрофии правого желудочка [28]

Таблица 1. Продолжение

Кожные раны [18, 36, 37]	Крыса	п/к [18]	Стимуляция ангиогенеза [18]
	Мышь	п/к [36] [37]	Уменьшение экспрессии αSMA [36] Ускорение реэпителизации и неоваскуляризации, увеличение количества кератина [37]
Трансплантация печени [44]	Крыса	в/в [44]	Замедление пролиферации клеток воспаления, уменьшение уровня IFNγ [44]
Рассеянный склероз [30]	Мышь	в/в [30]	микроРНК-146b и другие противовоспалительные агенты — уменьшение степени демиелинизации [30]
Ишемический инсульт [12]	Мышь	в/в [12]	Уменьшение зоны инфаркта, подавление апоптоза [12]
Бронхолёгочная дисплазия [41]	Мышь	в/в [41]	Альтернативная активация макрофагов, индукция ангиогенеза [41]
Рассеянный склероз [31]	Мышь	в/в [31]	Уменьшение атрофии коры, уменьшение уровня провоспалительных цитокинов и активации микроглии [31]
Ранение лёгкого [29]	Мышь	в/в [29]	Подавление сигнальных путей воспаления, уменьшение экспрессии SAA3 — уменьшение отёка [29]
Фиброз печени [25]	Мышь	Интраперитонеально [25]	Уменьшение экспрессии коллагена и активности Smad2 — противофибротический и противовоспалительный эффекты [25]
Острое поражение печени [26, 27]	Мышь	в/в [26, 27]	Уменьшение уровня NLRP3, каспазы-1, противовоспалительных цитокинов [26, 27]
Колит [47]	Мышь	Интраперитонеально [47]	Уменьшение выработки про- и увеличение противовоспалительных цитокинов [47]
Диабетическая нейропатия [20]	Мышь	в/в [20]	Уменьшение повреждения канальцев, экспрессии αSMA, ММП, Коллагена-I [20]
Апластическая анемия [46]	Мышь	в/в [46]	Увеличение гематопоэтической ткани и регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшение Th17 [46]
Карциномы [15-17]	Мышь	в/в [16] Внутрь опухоли [15, 17]	Уменьшение размеров опухоли [15, 16] Увеличение апоптоза опухолевых клеток [15-17] Замедление ангиогенеза [16] Подавление миграции [16, 17] и пролиферации [17]
Глиобластома [13]	Мышь	в/в [13]	Увеличение апоптоза, миграции, инвазии, чувствительности к химиопрепаратам [13]
Глиома [14]	Мышь	в/в [14]	Облегчение прохождения через ГЭБ — повышение эффективности химиотерапии [14]
Рак молочной железы [51]	Мышь	в/в [50]	Увеличение доли покоящихся клеток — замедление пролиферации [50]

Сокращения: АОС — антиоксидантная система, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, КСО ЛЖ — конечный систолический объём левого желудочка, ММП — матриксные металлопротеиназы, п/к — подкожно, αSMA — гладкомышечный актин, Th — Т-хелпер.

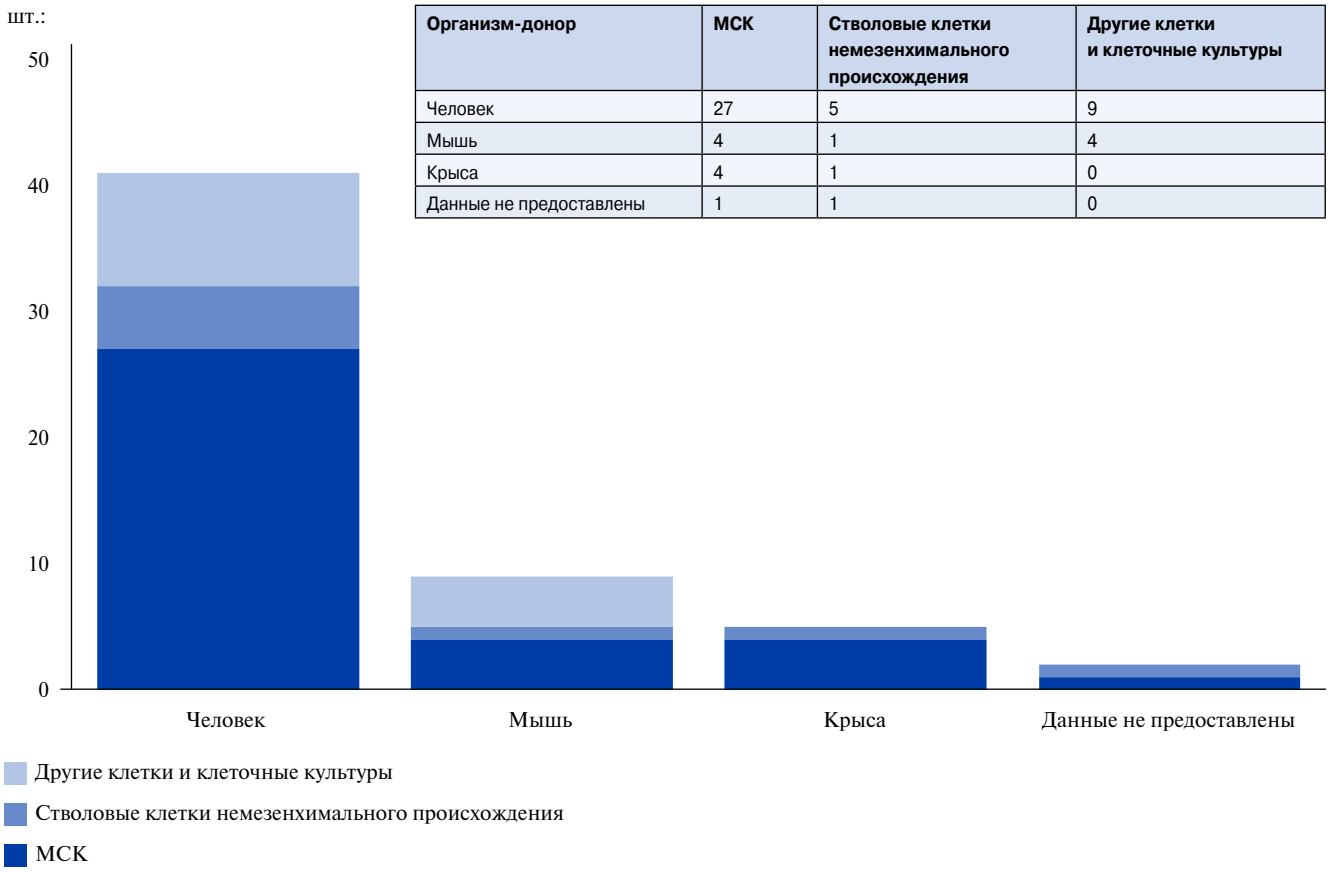
Источники ВВ для терапевтического применения

При выборе стратегии использования ВВ в терапевтических целях в первую очередь необходимо определиться с их клеточным источником. Очевидно, что целесообразно использовать культуру клеток как стабильный источник материала. При этом клеточная культура должна достаточно легко культивироваться, обладать известными биологическими свойствами, продуцировать большое количество ВВ.

Видовая принадлежность получаемых для экспериментального терапевтического применения ВВ представлена материалом от человека, крысы, мыши. В настоящее время в большинстве работ рассматриваются именно клетки человека в качестве источника биологического материала (рис. 1). Чаще всего это мезенхимальные стволовые клетки (МСК) костного мозга [23, 24, 30, 32, 46], пуповины [5, 9, 17, 19, 25-28, 33, 36, 40, 41, 45, 47] и жировой ткани [31, 42]. В ряде случаев источник МСК не был конкретизирован [6, 10, 22, 23, 29, 30, 39, 32, 46]. Стволовые клетки немезенхимального происхождения выделяли из жировой ткани [8, 35, 37], использовали стволовые клетки-предшественники нервной ткани [4, 38], резидуальные стволовые клетки печени [16, 20], а также индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPS cells) [48]. Иные клеточные источники: предшественники кардиомиоцитов [2, 3, 49], макрофаги [12, 14, 15, 50, 51], Т-лимфоциты [44] и гранулоциты [43]. В ряде случаев ВВ получали не из клеточных культур, а из биологических жидкостей, например, семенной жидкости [52] и плазмы крови [14, 52]. Важно отметить, что все экспериментальные работы, оценивающие терапевтический потенциал ВВ, проводились на лабораторных животных, в т.ч. и в тех случаях, когда источниками ВВ были клетки человека. Вместе с тем, ни в одной из работ не было отмечено побочных эффектов, связанных с реакциями отторжения.

***In vitro* исследования**

In vitro эксперименты, проведенные на культурах клеток, позволяют не только провести скрининговые ис-



Организм-донор	МСК	Стволовые клетки немезенхимального происхождения	Другие клетки и клеточные культуры
Человек	27	5	9
Мышь	4	1	4
Крыса	4	1	0
Данные не предоставлены	1	1	0

Рис. 1. Источники ВВ для терапевтического применения.
Примечание: по оси ординат — количество литературных источников.
Сокращение: МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

следования, но также более детально изучить активные компоненты, в частности, переносимые микроРНК, а также механизмы реализации эффектов ВВ.

В условиях гипоксии кардиомиоцитов добавление ВВ приводило к увеличению выживаемости клеток [2, 6, 7, 9, 11, 49]. Входящая в состав микроРНК-21 ингибирует ген *PDCD4*, тем самым уменьшая уровень каспазы-3 [49], микроРНК-125b-5p подавляет транскрипцию *p53* и *BAKI* [6], микроРНК-486-5p подавляет апоптоз путём сайленсинга *PTEN* и активации каскада PI3K/AKT [11]. МикроРНК-132, микроРНК-210, микроРНК-146a-3p и микроРНК-181, входящие в состав ВВ, подавляли апоптоз кардиомиоцитов [3]. МикроРНК-214 увеличивала экспрессию *Bcl2l11* и *Slc8a1* в кардиомиоцитах мыши, подавляя апоптоз, и способствовала выживанию клеток [8]. Кроме того, использование ВВ может приводить снижению уровня окислительного стресса посредством активации пути Akt/Sfrp2 [9].

Действие ВВ на эндотелиоциты пупочной вены человека HUVEC проявлялось усилением пролиферации [2, 4, 7, 37, 40], миграции [4, 9, 37, 40] и ангиогенеза [2, 3, 9, 18, 37]. Данная совокупность эффектов обусловлена регуляцией белка RasGap-p120 (микроРНК-132) [3], увеличением синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [37, 40], тромбоцитарного фактора роста (PDGFA), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2) [37] и активацией сигнальных путей PI3K/AKT [18], MAPK/ERK1/2 [37, 40]. Усиление ангиогенной активности эндотелиоцитов обусловлено также усилением пролиферации и миграции, стимулированными везикулярными микроРНК-143-3p, микроРНК-291b, микроРНК-20b-5p, инсулиноподобным фактором роста [48]. На эксперименте с линией эндотелиоцитов PAEC показан противоапоптотический эффект ВВ через активацию каскада Wnt5a, увеличение экспрессии *BCL*-2 и уменьшение — *каспазы-3* и *Bax* [28]. Интересно, что МСК отреагировали на введение ВВ уменьшением апоптоза за счёт увеличение экспрессии *Bcl2* при активации каскада Wnt5a [28]. На МСК действие ВВ оказалось схожим: ангиогенный эффект обусловлен индукцией генов ангиогенеза (*VEGF*, *ANG1*, *ANG2*) и остеосинтеза (*COL-I*, *ALP*, *OCN*, *OPN*) [21], а пролиферативный — экспрессией *ACAN*, *SOX-9*, *COL2A1* [53].

Пролиферативный эффект наблюдался у кератиноцитов HaCat через стимуляцию AKT и ERK сиг-

Таблица 2

Клеточные модели исследования терапевтических эффектов внутриклеточных везикул

Клеточная культура	Эффект при введении	Эффектор, механизм реализации
Кардиомиоциты H9C2 [2, 6, 7, 9, 11, 49]	Увеличение выживаемости [2, 6, 7, 9, 11, 50]	микроРНК-21 [49], микроРНК-125b-5p [6], микроРНК-486-5p [11] Сигнальный путь Akt/Sfrp2 [9]
Кардиомиоциты HL-1 [3]	Подавление апоптоза [3]	микроРНК-132, микроРНК-210, микроРНК-146a-3p, микроРНК-181 [3]
Кардиомиоциты мыши [8]	Подавление апоптоза [8]	микроРНК-214 [8]
Эндотелиоциты пупочной вены человека HUVEC [2-4, 9, 18, 37, 40]	Увеличение пролиферативной активности [2, 4, 9, 37, 40] Индукция ангиогенеза [2, 3, 9, 18, 37] Увеличение миграции [4, 9, 37, 40]	микроРНК-132 [3], микроРНК-126 [18] VEGF [37, 40], PDGFA, EGF, FGF2 [37] Сигнальные пути PI3K/AKT и MAPK/ERK1/2 [40] Сигнальный путь AKT, ERK [37]
Эндотелиоциты лёгочной артерии PAEC [28]	Антиапоптотический эффект Увеличение ангиогенеза Увеличение миграции [28]	Каскад Wnt5a [28]
Эндотелиоциты CMVECs [48]	Ангиогенный эффект [48]	микроРНК-143-3p, микроРНК-291b, микроРНК-20b-5p, ИФР [48]
Кератиноциты HaCat [37]	Пролиферативный эффект [37]	AKT, ERK сигнальный путь [37]
МСК жировой ткани свиньи PAMSC [28]	Уменьшение роста мышечной стенки [28]	Каскад Wnt5a [28]
МСК [21, 53]	Ангиогенный эффект Остеогенный эффект [21] Усиление пролиферации [53]	Индукция генов остеосинтеза и ангиогенеза (*VEGF*, *ANG1*, *ANG2*) [21] Экспрессия маркеров пролиферации [53]
Мононуклеары периферической крови PBMCs [5, 30]	Противовоспалительный эффект [5]	Изменение баланса цитокинов [5], подавление активации и пролиферации Т-клеток макрофагами, обработанными везикулами [30]
Классически активированные макрофаги [10, 41]	Противовоспалительный эффект [41] Поляризация в М-2 макрофаги [10]	Изменение баланса цитокинов [41] микроРНК-182 [10]
Макрофаги RAW264.7 [26, 27]	Противовоспалительный эффект [26, 27]	микроРНК-299-3p [26, 27]
Микроглия BV2 [33, 38], SV40 [38], HAPI [7]	Подавление активации и противовоспалительный эффект [7, 33, 38]	Изменение баланса цитокинов [33, 38] Подавление экспрессии провоспалительных веществ Сигнальный каскад S1P/SK1/S1PR1 [7]
Эпителиоциты почечных канальцев крысы (NRK-52E) [45]	Подавление апоптоза и увеличение пролиферации при оксидативном стрессе [45]	Каскад ERK1/2 [45]
Эпителиоидные клетки печени человека HL7702 [25]	Уменьшение дифференцировки в фибробласты [25]	Увеличение экспрессии Е-кадгерина [25]
Альвеолоциты MLE 12 [29]	Увеличение выживаемости Противоапоптотический эффект Увеличение пролиферации [29]	микроРНК-30b [29]
CD8+-цитотоксические Т-лимфоциты [44]	Ингибирование активности [44]	Замедление пролиферации [44]
CD4+Th1, Th17 [6]	Подавление дифференциации [6]	микроРНК-29a-3p, микроРНК-93-5p [6]
Хондроциты доноров с остеоартритом [42]	Противовоспалительный эффект [42]	Уменьшение уровня ММП и увеличение коллагена [42]
Гладкие миоциты сосудов VSMC [51]	Увеличение пролиферации и миграции [51]	микроРНК-222 [51]
Фибробласты [36]	Увеличение пролиферации и миграции [36]	микроРНК-21, микроРНК-23a, микроРНК-125b, микроРНК-145 [36]
Клетки фоторецепторов 661W [38]	Увеличение выживаемости [38]	Подавление апоптоза [38]
Эндотелиоциты сетчатки HRECs [19]	Противовоспалительный эффект [19]	микроРНК-126 [19]
Нейроны [12]	Увеличение выживаемости [12]	микроРНК-124 [12]
Шванновские клетки [35]	Увеличение пролиферации, миграции, миелинизации [35]	Нейротрофические факторы [35]
Клетки глиобластомы SH-SY5Y и U251 [34]	Увеличение выживаемости нейронов [34]	микроРНК-21 [34]
Клетки гепатоцеллюлярной карциномы MHCC97H, MHCC97L, HepG2, Huh7 [15]	Уменьшение инвазивности [15]	микроРНК-335-5p [15]
Клетки глиобластомы HepG2, MHCC97L, MHCC97H, Huh7 [15], T-98G, LN229 and A-172 [13]	Уменьшение роста и инвазивности опухолевых клеток [13, 15]	микроРНК-335-5p [15], микроРНК-34a [13]
Клетки аденокарциномы протока поджелудочной железы (PDAC) (Capan-1, CFPAC-1, BxPC3, Panc-1) [17]	Уменьшение роста и инвазивности [17]	микроРНК-145-5p [17]

Сокращения: ИФР — инсулиноподобный фактор роста, ММП — матриксные металлопротеиназы, МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

нальных путей [37]. Активированный внеклеточный каскад ERK1/2 приводил к подавлению апоптоза и увеличению пролиферации эпителиоцитов почечных канальцев крысы NRK-52E — уменьшалась экспрессия каспазы-3 и p38-MAP-киназы [45]. Снижение экспрессии гена *SAA3*, индуцированное везикулярной микроРНК-30b, способствовало уменьшению апоптоза и увеличению выживаемости альвеолоцитов [29].

МикроРНК-222 подавляла синтез циклин-зависимых киназ CDKN1B и CDKN1C в гладкомышечных клетках сосудов, что приводило к увеличению их пролиферации и миграции [51], а микроРНК-21, микроРНК-23a, микроРНК-125b, микроРНК-145 вызывали тот же эффект у фибробластов [36].

Клетки фоторецепторов 661W [38] и нейроны [12] показали лучшую выживаемость именно благодаря ВВ, когда в результате введения уменьшался уровень апоптоза, а в случае с нейронами была найдена ответственная за эти эффекты микроРНК-124 (снижение уровня каспазы 3) [12]. Наблюдения повторялись на шванновских клетках, в которых после воздействия ВВ увеличивался синтез нейротрофических факторов (нейротрофический фактор мозга (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста нервов (NGF)) и, помимо пролиферации и миграции, увеличивалась степень миелинизации [35].

Мононуклеары периферической крови (PBMCs) продемонстрировали снижение синтезируемых интерферона γ (IFNγ), фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина (ИЛ)-1β и увеличение — трансформирующего фактора роста 1β (TGF1β) и ИЛ-10 при взаимодействии с ВВ [5]. У классически активированных макрофагов снижалась экспрессия РНК провоспалительных цитокинов [41], а микроРНК-182 ингибировала активность TLR4 [10]. Применение ВВ приводило к снижению экспрессии *NLRP3*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-6*, *ИЛ-18* и ингибированию формирования инфламмасомы [26, 27]. Эффект обусловлен микроРНК-299-3p [26].

На клетках микроглии также продемонстрирован противовоспалительный эффект ВВ — уменьшалась экспрессия *ФНОα*, *ИЛ-1β*, *ИЛ-6*, *ЦОГ-2*, *CCL3* и увеличивалась экспрессия противовоспалительных *Ym1* и *Fizz1* [33, 38]. Активация сигнального каскада S1P/SK1/S1PR1 приводила к поляризации микроглиоцитов в альтернативное (M2) состояние [7].

ВВ подавляли активность CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, замедляя пролиферацию и блокируя клеточный цикл в фазе G0. Наблюдалось уменьшение уровня экспрессии IFNγ и перфорина [44]. МикроРНК-29a-3p угнетала ген *T-bet* (у Т-хелпера (Th)1), а микроРНК-93-5p — *STAT3* (у Th17), что приводило к изменению поляризации CD4+Th [6].

Введение ВВ в культуру хондроцитов пациентов с остеоартритом уменьшало продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) и увеличивало экспрессию мРНК коллагена II типа [42]. В эндотелиоцитах сетчатки HREC воздействие везикулярной микроРНК-126 приводило к уменьшению содержания каспазы-1, ИЛ-1β, ИЛ-18, а также к снижению активности NLRP3-инфламмасомы [19].

ВВ богатые микроРНК-125b, уменьшали экспрессию миозина в клетках гладких мышц сосудов, что приводило к уменьшению пролиферации, миграции и как следствие замедлению формирования неоинтимы [39]. Интересно, что в данной работе осуществляли наработку ВВ, обогащенных микроРНК-125b, посредством предварительной ее трансфекции в клетки-продуценты.

ВВ могут быть использованы для направленной дифференцировки клеток. Например, добавление везикул МСК костного мозга к среде с остеобластами приводило к индукции генов остеосинтеза — *ALP*, *OCN*, *OPN*, *RUNX2*. Главным индуктором этого эффекта оказалась микроРНК-196a [24].

При внесении ВВ в культуру эпителиоидных клеток печени человека HL7702 снижалась экспрессия мРНК *N-кадгерина* и увеличивалась — *E-кадгерина*, тем самым участвуя в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода [25].

В одном из экспериментов на культуре клеток TZM-bl**,** заражённой вирусом иммунодефицита человека, было показано, что везикулы здоровых доноров способны ингибировать репликацию вирусов в клетках. Кроме того, везикулы из плазмы пациентов с вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, также ингибируют репликацию вируса [52].

Отдельного упоминания достойны эксперименты на опухолевых клеточных линиях. Многими исследователями были приведены доказательства антиапоптотического, положительного пролиферативного действия везикул на клетки различных тканей. Однако в случае воздействия на опухолевые клетки возможны обратные эффекты (табл. 2). На клетках гепатоцеллюлярной карциномы [15], глиобластомы [13, 15], глиомы [14], а также аденокарциномы [17], показано, что ВВ способны переносить агенты, подавляющие рост и инвазивность клеток опухолей. Таковыми являются: микроРНК-335-5p [15], микроРНК-34a [13], микроРНК-145-5p (сайленсинг Smad3) [17], микроРНК-145, микроРНК-200b и микроРНК-200c [16]. Добавление везикул к клеточным линиям глиобластомы увеличивало их чувствительность к темозоломиду, т.к. он действует на фракцию покоящихся клеток [13].

Таким образом, в *in vitro* исследованиях показано, что внутриклеточные везикулы могут стимулировать регенерацию и ангиогенез, оказывать противовоспалительное, противоапоптотическое действие. Многие исследователи подчёркивают роль микроРНК, переносимых ВВ, как главных действующих агентов.

Таблица 3

Подходы к расчёту количества используемого препарата ВВ

Объём раствора	Масса везикул	Количество везикул	Автор и год
Объём раствора и абсолютное количество частиц			
30 мкл	-	1×10^{8}	Woo CH, et al. (2020) [42]
500 мкл	-	3×10^{9}	Zhang , et al.(2018) [32]
500 мкл	-	$2,5\times10^{12}$	Deng, et al. (2019) [7]
15×2 мкл*	-	$0,5\times10^{4}$ 5×10^{4} 50×10^{4}	Eguchi, et al. (2019) [8]
1 мкл	-	1,09e+0,11±4,99e+0,09	Bian, et al. (2020) [38]
-	-	$1,0\times10^{7}$ -$1,0\times10^{10}$	Harane El, et al. (2018) [2]
-	-	1×10^{10}, 50×10^{3}	Brossa A, et al. (2020) [16]
-	-	1×10^{10}	Grange C, at al. (2019) [20]
Масса растворенных частиц			
330 мкл	250 мкг	-	Li T, et al. (2013) [25]
200 мкл	400 мкг	-	Qu Q, et al. (2020) [40]
100 мкл	30 мкг	-	Johnson TK, et al. (2019) [48]
250 мкл	100 мкг	-	Jiang L, et al. (2019) [27]
100 мкл	20 мкг	-	Li Y, et al. (2019)[46]
25 мкл	50 мкг	-	Zhao J, et al. (2019) [10]
200 мкл	400 мкг	-	Sun XH, et al. (2019) [11]
50 мкл	100 мкг	-	Zhang S, et al. (2020) [26]
-	25 мкг	-	Laso-Garcia F, et al. (2018) [31]
-	30 мкг	-	Takeuchi R, et al. (2019) [21]
-	200 мкг	-	Ma ZJ, et al. (2019) [47]
-	30-300 мкг	-	Barile L, et al. (2014) [3]
-	400 мкг	-	Ma J, et al. (2017) [5]
Масса и количество везикул			
-	150 мкг	$1,06\times10^{9}$	Riazifar M, et al. (2019) [30]
Подход 3. Получение препарата из известного количества клеток в культуре			
500 мкл	Количество выращиваемых клеток 6×10^{7}		Chen L, et al. (2019) [44]

Примечание: * — 2 инъекции.

Дозирование ВВ

Следующим важным вопросом, возникающим при использовании ВВ в терапевтических целях, является проблема нормирования вводимой дозы биопрепарата. Оказалось, что нормирование и, соответственно, стандартизация дозы используемого вещества выполняется далеко не во всех работах, а там, где она проводилась, наблюдалось разнообразие подходов, из которых можно выделить 3 основных (табл. 3).

Первый — подсчёт абсолютного количества ВВ, взятых на одно введение. Так, например, поступили в работе Woo CH, et al. (2020), взяв в растворе объёмом 30 мкл 1×10^{8} везикул, подсчитанных с использованием NTA (анализ траектории наночастиц) [42], а в исследовании Grange C, et al. (2019) взято — 1×10^{10} частиц [20]. Второй способ — нормирование массы растворенных частиц, как сделали в своём исследовании Zhang S, et al. (2020), взяв 100 мкг везикул и растворив их в 50 мкл раствора [26], а в работе Barile L, et al. (2014) даны только массы везикул — соответственно, 30 или 300 мкг [3]. Вместе с тем возможна комбинация первого и второго подхода. Например, в публикации Riazifar M, et al. (2019) использовали 150 мкг везикул, которых в данной пробе было $1,06\times10^{9}$ [30]. Третий подход — получение препарата ВВ из известного количества клеток в культуре. Примером в данной группе служит работа Chen L, et al. (2019), где использовали 500 мкл раствора везикул, полученных от 6×10^{7} клеток [44]. Точность и, следовательно, утилитарность данного подхода вызывает сомнения, т.к. условия культивирования, пассажи клеток, наличие индукторов и стресс-факторов могут существенно отличаться, что в итоге не позволяет гарантировать получение стандартного препарата ВВ. По-видимому, возможность применения разных методов подсчета ВВ напрямую зависит от возможностей каждой конкретной лаборатории.

Вопрос дозы и концентрации вводимых везикул становится тем интереснее, чем больше встречается работ, рассматривающих зависимость регистрируемого эффекта от дозы вводимого вещества. Так, в некоторых работах [2, 3, 5, 8, 16, 40] сравнивали разные концентрации вводимых везикул и отмечали дозозависимое изменение эффекта — увеличение концентраций приводило к его усилению. Например, в работе El Harane N, et al. (2018) было произведено сравнение активности ангиогенеза на модели эндотелиальных клеток пупочной вены при использовании нескольких доз везикул ($1{,}0\times10^{7}$, $3{,}0\times10^{8}$, $1{,}0\times10^{9}$, $3{,}0\times10^{9}$, $5{,}0\times10^{9}$, $1{,}0\times10^{10}$), полученных от iPS клеток. При этом максимальная прибавка к скорости роста стенки сосуда и миграции эндотелиоцитов была достигнута при концентрации $1{,}0\times10^{10}$ везикул [2].

Таким образом, учет дозы и концентрации используемых ВВ проводится не всеми исследователями, а если осуществляется, то подходы могут быть различны. Вместе с тем появляется все больше работ, в которых рассматривается взаимосвязь терапевтического эффекта вводимых ВВ и используемой дозы препарата.

***In vivo* исследования**

Важным аспектом для определения эффектов ВВ является выбор животной модели, пути введения препарата. Чаще всего патологические состояния и заболевания моделировали на крысах и мышах, а путями введения были подкожные, внутривенные или внутриорганные инъекции (табл. 1). Однако встречались и неординарные подходы, например, раствором везикул пропитывали шовный материал [35] и коллагеновые мембраны перед имплантацией в костные дефекты для усиления остеогенеза [23].

Введение везикул может приводить к изменению показателей гемодинамики, например, уменьшению среднего артериального давления, уменьшению систолического и конечного диастолического давления левого желудочка (ЛЖ) [4], уменьшению внутреннего объема ЛЖ, конечно-диастолического объёма ЛЖ, повышению фракции выброса [5] при сердечной недостаточности. У животных, которым вводились везикулы, повышалось количество рецепторов к PDGF-D, что положительно влияло на формирования сосудов в области инфаркта [5]. Подтверждением терапевтического эффекта также можно считать снижение уровня мозгового и предсердного натрийуретических пептидов [8].

При терапии моделированного инфаркта миокарда в результате введения ВВ уменьшается зона инфаркта [4], размер рубца [3], площадь фиброза [7]. Интересно, что экзосомы, полученные от МСК, подвергшихся воздействию гипоксии, оказывают более сильные кардиопротективные эффекты при инфаркте, чем полученные от клеток без воздействий [6]. А везикулы, модифицированные специфическим MIT-пептидом (ischemic myocardium-targeted peptide), показали более высокую таргетность [6].

Введение везикул может стимулировать реэндотелизацию, уменьшать уровень ММП-2 и ММП-9, ингибировать гиперплазию неоинтимы в случае их местного применения при протезировании сосудов. Совокупность всех эффектов приводила к увеличению просвета сосуда и пиково-систолической скорости [40].

Влияние вводимых ВВ на формирование неоинтимы было показано в эксперименте с моделированием повреждения эндотелия. Было показано, что содержащаяся во ВВ микроРНК-125b уменьшает экспрессию миозина-1Е, что подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в сосуде [39]. Эффекты от использования ВВ не всегда могут быть позитивными. Например, везикулярная микроРНК-222 увеличивала пролиферацию эндотелиоцитов (путём действия на ингибиторы CDK CDKN1B и CDKN1C), вследствие чего усиливалась гиперплазия интимы сонной артерии после её перевязки [51].

Введение везикул животным с лёгочной гипертензией приводило к уменьшению эндотелиально-мезенхимальной трансформации (выше уровень CD31+ клеток и ниже уровень гладкомышечного актина (αSMA)) и увеличению устойчивости к апоптозу через Wnt5a-каскад. Следствием этого являлось уменьшение систолического давления правого желудочка, его фиброза и гипертрофии, а также уменьшение толщины стенок артерий [28].

Интересно, что везикулы, полученные из культуры МСК, при культивировании которых моделировался трёхмерный внеклеточный матрикс, в эксперименте с повреждением головного мозга оказались эффективнее в отношении индукции ангиогенеза, усилении нейрогенеза (увеличены маркеры BrdU и NeuN) и супрессии воспаления (меньше CD68+ клеток) [32]. Это наблюдение может говорить о важности микроокружения и вообще условий культивирования клеток, генерирующих везикулы.

В дополнение к неординарным методам терапевтического применения ВВ можно привести пример использования раствора экзосом, которым пропитывали шовный материал, использующийся при восстановлении пересеченного седалищного нерва. В данном эксперименте были отмечены положительные нейротрофические эффекты, связанные с выделением факторов роста (BDNF, CNTF, NGF). Эффекты заключались в усилении аксональной регенерации и миелинизации и обратном развитии невротической атрофии икроножной мышцы, по состоянию которой судили об эффекте терапии [35].

Экзосомы способны подавлять воспалительную реакцию за счёт переноса как противовоспалительных цитокинов, так и микроРНК. Так, например, на модели рассеянного склероза показано, что

микроРНК-146b, противовоспалительные цитокины, белок теплового шока-70, галектин-1, ингибиторный цитокин макрофагов-1, латентный-трансформирующий фактор роста бета-связывающего белка 1 приводили к уменьшению макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации в головном мозгу, где аналогично уменьшилась демиелинизация и как следствие улучшились моторные навыки по сравнению с контрольной группой [30].

Аналогичные результаты относительно подавления активности микроглии получены для рассеянного склероза — уменьшался уровень провоспалительных цитокинов, из которых ключевым в патогенезе является ИЛ-17А, а также IFNγ, ФНОα. Как следствие, отмечались снижение воспаления и регресс клинических симптомов. Противовоспалительный эффект был достигнут путём угнетения синтеза генов каскада IFNγ [41], а также путём прямой супрессии транскрипции данного цитокина [44]. Также возможно накопление IκBα (за счёт подавления её инактивации) — ингибирующей субъединицы каскада NFκB, что приводило к уменьшению нейровоспаления, индуцированного микроглией [33]. Противовоспалительный эффект может быть обусловлен уменьшением синтеза ИЛ-1β, ММП (в частности, ММП-13) [42].

Добавление везикул при терапии экспериментальной дегенерации сетчатки приводило как к подавлению активности микроглии, так и к подавлению апоптоза фоторецепторов, что проявлялось более высокими показателями остроты зрения. В данном случае терапевтический эффект везикул связан с наличием специфических микро-РНК, которые обусловливают внутриклеточные эффекты: репрессию генов *ЦОГ-2*, *CCL-3*, прерывание каскадов NF-κB, ФНО, МАРК, ИЛ-17 [38]. МикроРНК-30b-3p ответственна за супрессию гена *SAA3* и как следствие за уменьшение фосфорилирования важных белков воспаления: NF-κB, IκB-α, ERK, MEK1/2, p38MARK, JNK. Это приводило к подавлению воспаления при модуляции острого повреждения лёгкого [29].

При диабетической нефропатии наблюдалось уменьшение уровня ММП, отложение коллагена в интерстиции и клубочке, подавление экспрессии генов коллагена-I, TGFβ, αSMA, лиганда (FAS-рецептора) FAS-L, хемокинового лиганда 3 (CCL3), IFNγ, опосредованное введением ВВ [20]. Однако применение ВВ не снизило гипергликемию и потерю веса, что говорит о том, что факторы, содержащиеся в них, не способны влиять на регуляцию метаболизма глюкозы в целом. Однако, в свою очередь, при диабетической ретинопатии микроРНК-126 уменьшала глюкозо-опосредованную активацию экспрессии *HMGB1* и угнетала активацию NLRP3-инфламмасомы [19]. Это приводило к уменьшению воспаления и улучшению общего состояния, что указывает на потенциальную их применимость в качестве симптоматической терапии.

Перспективным может оказаться применение ВВ в терапии хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных с фиброзом. Так, их введение в организм мыши с фиброзом печени приводило к ингибированию каскада TGFβ за счёт уменьшения фосфорилирования Smad2, как следствие — к уменьшению воспаления, снижению образования коллагена I и III, падению уровня маркеров фиброза и маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также к нормализации уровня аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови [25].

Использование ВВ в терапии повреждения печени выявило противовоспалительное действие микроРНК-299-3p, заключающееся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов, NLRP3, каспазы-1, что уменьшает повреждение клеток и увеличивает их выживаемость [26]. В дополнение к этому, снижаются уровни ИЛ-1β и ИЛ-6 [27]. Подавление воспаления выражается в уменьшении размера очага некроза органа и уменьшении цитолиза (снижение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) [25, 27]. Противовоспалительный эффект при колите проявляется снижением синтеза провоспалительных цитокинов (IFNγ, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-17) и увеличением противовоспалительных (ИЛ-10, TGFβ1) [47].

Баланс Т-лимфоцитов зачастую является показателем, позволяющим мониторировать течение заболевания. Например, при апластической анемии введение везикул увеличивало соотношение Treg/Th17, действуя через сфингозиновый рецептор S1P, а также приводило к увеличению гематопоэтической ткани и уменьшению жировой в костном мозге [46]. При ревматоидном артрите подавление дифференцировки Th1 и Th17 ассоциировалось с улучшением состояния. Этот эффект реализовался посредством микроРНК-29a-3p, действующей на T-bet (для Th1), и микроРНК-93-5p, действующую на STAT3 (для Th17) [43].

Увеличение выживаемости клеток при окислительном стрессе при введении везикул обусловлено подавлением апоптоза (через репрессию каспаз и сигнальных MAP-киназ) и индукцией пролиферации (через активацию сигнального каскада ERK1/2) [45], а также усилением действия антиоксидантной системы за счёт индукции синтеза супероксиддисмутазы (через активацию пути Akt/Sfrp2) [9]. ВВ, обогащенные микроРНК-21 и PTEN-siRNA (малая интерферирующая РНК), оказывают также противоаптотический эффект и приводят к повышению выживаемости нейронов и улучшению локомоторных функций [34]. Подавление апоптоза нейронов при ишемическом инсульте приводило к улучшению общего состояния и было связано с ингибирующим действием микроРНК-124 на убиквитин-специфическую протеазу-14 (USP-14) [12].

Регенераторный потенциал везикул находит свое применение при индукции остеогенеза. Доказано, что везикулярная микроРНК-196a способствовала индукции генов, ответственных за остеосинтез: *ALP*, *OCN*, *OPN*, *Runx2* [24]. В других исследованиях установлено, что под действием везикул происходит усиление экспрессии остеогенных факторов — *OCN* — и ангиогенных — *VEGF* [21, 23], а также увеличиваются концентрации кальция и фосфора и фосфорилированных белков [23].

Индукция ангиогенеза — важный фактор, стимулирующий заживление ран. Это было проиллюстрировано в экспериментах по регенерации кожных повреждений, где введение везикул способствовало ускорению заживления за счёт индукции ангиогенеза [36, 37], а также ускорения эпителизации и усиленному отложению кератина в ткани [37]. Кроме того, на модели кожных ран при сахарном диабете показано, что микроРНК-126, содержащаяся в везикулах, оказывала эффект за счёт увеличения фосфорилирования AKT и активации каскада PI3K/AKT [18]. При ишемии нижних конечностей эффект роста сосудов, обусловленный действием микроРНК-143-3p, микроРНК-291b, микроРНК-20b-5p, улучшал трофику тканей [48].

При экспериментальной терапии злокачественных новообразований показано потенциальное противоопухолевое действие везикул. Так, на модели почечно-клеточной карциномы показано, что везикулы влияют на несколько механизмов: замедление роста, подавление миграции и индукция апоптоза. Также происходит повышение микроРНК-Let7b, микроРНК-200b, микроРНК-200c, микроРНК-223. Эффекты угнетения опухолевого роста были опосредованы снижением экспрессии целого ряда генов под воздействием везикулярных микроРНК: *EGFR* (микроРНК-145), *ZEB2* (микроРНК-200c), *ММП1* (микроРНК-145 и микроРНК-200b) [16].

МикроРНК-335-5p ингибировала рост гепатоцеллюлярной карциномы за счёт уменьшения пролиферации её клеток и увеличения апоптоза [15]. При терапии аденокарциномы поджелудочной железы найдена схожая роль микроРНК-145-5p — снижение экспрессии *Smad3*, что блокировало клеточный цикл и также замедляло пролиферацию, индуцировало апоптоз и уменьшало миграцию, и как результат — уменьшало темп роста опухоли [17].

При эксперименте с глиобластомой выявлены дополнительные эффекты — везикулы, нагруженные микроРНК-34a, увеличивали чувствительность клеток опухоли к химиопрепаратам [13]. Это может быть связано как с сайленсингом онкогена *MYCN*, так и с уменьшением пролиферации клеток опухоли — против таких клеток наиболее эффективен применявшийся темозоламид. Другие исследователи пришли к выводу, что доставка к клеткам глиомы через гематоэнцефалический барьер улучшалась, а период циркуляции препарата, заключённого в везикулы, увеличивался [14]. Везикулы M1-макрофагов увеличивают чувствительность опухолевых клеток рака молочной железы к химиопрепаратам путём активации NFκB-пути, а M2-макрофагов — оставляют клетки в покоящемся состоянии, не давая им пролиферировать [50].

Заключение

Таким образом, экспериментальные разработки терапевтического применения ВВ демонстрируют их потенциальную эффективность. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтверждена возможность регуляторного влияния ВВ на такие процессы, как апоптоз, пролиферация, дифференцировка и т.д., что открывает перспективы их клинического применения в терапии таких патологических состояний, как окислительный стресс, ишемическое и реперфузионное повреждение тканей и органов, опухолевый рост и т.д.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

Литература/References

1. Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions. Blood Rev. 2013;27(1):31-9. doi:10.1016/j.blre.2012.12.002.
2. El Harane N, Kervadec A, Bellamy V, et al. Acellular therapeutic approach for heart failure: In vitro production of extracellular vesicles from human cardiovascular progenitors. Eur Heart J. 2018;39(20):1835-47. doi:10.1093/eurheartj/ehy012.
3. Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles fromhuman cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function aftermyocardial infarction. Cardiovasc Res. 2014;103(4):530-41. doi:10.1093/cvr/cvu167.
4. Bian S, Zhang L, Duan L, et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. J Mol Med. 2014;92(4):387-97. doi:10.1007/s00109-013-1110-5.
5. Ma J, Zhao Y, Sun L, et al. Exosomes Derived from Akt-Modified Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improve Cardiac Regeneration and Promote Angiogenesis via Activating Platelet-Derived Growth Factor D. Stem Cells Transl Med. 2017;6(1):51-9. doi:10.5966/sctm.2016-0038.
6. Zhu LP, Tian T, Wang JY, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction. Theranostics. 2018;8(22):6163-77. doi:10.7150/thno.28021.
7. Deng S, Zhou X, Ge Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SK1/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization. Int J Biochem Cell Biol. 2019;114(May):105564. doi:10.1016/j.biocel.2019.105564.
8. Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, et al. Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction. J Biol Chem. 2019;294(31):11665-74. doi:10.1074/jbc.RA119.007537.
9. Ni J, Liu X, Yin Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/SFRP2 pathway. Oxid Med Cell Longev. 2019; doi:10.1155/2019/1958941.
10. Zhao J, Li X, Hu J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization. Cardiovasc Res. 2019;115(7):1205-16. doi:10.1093/cvr/cvz040.
11. Sun XH, Wang X, Zhang Y, Hui J. Exosomes of bone-marrow stromal cells inhibit cardiomyocyte apoptosis under ischemic and hypoxic conditions via miR-486-5p targeting the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. Thromb Res. 2019;177:23-32. doi:10.1016/j.thromres.2019.02.002.

12. Song Y, Li Z, He T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124. Theranostics. 2019;9(10):2910-23. doi:10.7150/thno.30879.
13. Wang B, Wu ZH, Lou PY, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted exosomes overexpressing microRNA-34a ameliorate glioblastoma development via down-regulating MYCN. Cell Oncol. 2019;42(6):783-99. doi:10.1007/s13402-019-00461-z.
14. Bai L, Liu Y, Guo K, et al. Ultrasound Facilitates Naturally Equipped Exosomes Derived from Macrophages and Blood Serum for Orthotopic Glioma Treatment. ACS Appl Mater Interfaces. 2019;11(16):14576-87. doi:10.1021/acsami.9b00893.
15. Wang F, Li L, Piontek K, et al. Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018;67(3):940-54. doi:10.1002/hep.29586.
16. Brossa A, Fonsato V, Grange C, et al. Extracellular vesicles from human liver stem cells inhibit renal cancer stem cell-derived tumor growth in vitro and in vivo. Int J Cancer. 2020;1-13. doi:10.1002/ijc.32925.
17. Ding Y, Cao F, Sun H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells deliver exogenous miR-145-5p to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma progression. Cancer Lett. 2019;442:351-61. doi:10.1016/j.canlet.2018.10.039.
18. Ding J, Wang X, Chen B, et al. Exosomes Derived from Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Stimulated by Deferoxamine Accelerate Cutaneous Wound Healing by Promoting Angiogenesis. Biomed Res Int. 2019; doi:10.1155/2019/9742765.
19. Zhang W, Wang Y, Kong Y. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(1):294-303. doi:10.1167/iovs.18-25617.
20. Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. Sci Rep. 2019; doi:10.1038/s41598-019-41100-9.
21. Takeuchi R, Katagiri W, Endo S, Kobayashi T. Exosomes from conditioned media of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote bone regeneration by enhancing angiogenesis. PLoS One. 2019;14(11):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0225472.
22. Otsuru S, Desbourdes L, Guess AJ, et al. Extracellular vesicles released from mesenchymal stromal cells stimulate bone growth in osteogenesis imperfecta. Cytotherapy. 2018;20(1):62-73. doi:10.1016/j.jcyt.2017.09.012.
23. Narayanan R, Huang CC, Ravindran S. Hijacking the Cellular Mail: Exosome Mediated Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells Int. 2016; doi:10.1155/2016/3808674.
24. Qin Y, Wang L, Gao Z, et al. Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation in vitro and promote bone regeneration in vivo. Sci Rep. 2016;6. doi:10.1038/srep21961.
25. Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. Stem Cells Dev. 2013;22(6):845-54. doi:10.1089/scd.2012.0395.
26. Zhang S, Jiang L, Hu H, et al. Pretreatment of exosomes derived from hUCMSCs with TNF-α ameliorates acute liver failure by inhibiting the activation of NLRP3 in macrophage. Life Sci. 2020;246(January):117401. doi:10.1016/j.lfs.2020.117401.
27. Jiang L, Zhang S, Hu H, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate acute liver failure by reducing the activity of the NLRP3 inflammasome in macrophages. Biochem Biophys Res Commun. 2019;508(3):735-41. doi:10.1016/j.bbrc.2018.11.189.
28. Zhang S, Liu X, Ge LL, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve pulmonary hypertension through inhibition of pulmonary vascular remodeling. Respir Res. 2020;21(1):1-12. doi:10.1186/s12931-020-1331-4.
29. Yi X, Wei X, Lv H, et al. Exosomes derived from microRNA-30b-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting SAA3. Exp Cell Res. 2019;383(2):111454. doi:10.1016/j.yexcr.2019.05.035.
30. Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders. ACS Nano. 2019;13(6):6670-88. doi:10.1021/acsnano.9b01004.
31. Laso-García F, Ramos-Cejudo J, Carrillo-Salinas FJ, et al. Therapeutic potential of extracellular vesicles derived from human mesenchymal stem cells in a model of progressive multiple sclerosis. PLoS One. 2018;13(9):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0202590.
32. Zhang Y, Chopp M, Zhang ZG, et al. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury. Neurochem Int. 2017;111:69-81. doi:10.1016/j.neuint.2016.08.003.
33. Thomi G, Surbek D, Haesler V, et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells reduce microglia-mediated neuroinflammation in perinatal brain injury. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1). doi:10.1186/s13287-019-1207-z.
34. Kang J, Li Z, Zhi Z, et al. MiR-21 derived from the exosomes of MSCs regulates the death and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury. Gene Ther. 2019;26(12):491-503. doi:10.1038/s41434-019-0101-8.
35. Chen J, Ren S, Duscher D, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function. J Cell Physiol. 2019;234(12):23097-110. doi:10.1002/jcp.28873.
36. Fang S, Xu C, Zhang Y, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor-β/SMAD2 Pathway During Wound Healing. Stem Cells Transl Med. 2016;5(10):1425-39. doi:10.5966/sctm.2015-0367.
37. Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1). doi:10.1186/s13287-019-1152-x.
38. Bian B, Zhao C, He X, et al. Exosomes derived from neural progenitor cells preserve photoreceptors during retinal degeneration by inactivating microglia. J Extracell Vesicles. 2020;9(1). doi:10.1080/20013078.2020.1748931.
39. Wang D, Gao B, Yue J, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells expressing miR-125b inhibit neointimal hyperplasia via myosin IE. J Cell Mol Med. 2019;23(2):1528-40. doi:10.1111/jcmm.14060.
40. Qu Q, Pang Y, Zhang C, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit vein graft intimal hyperplasia and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):1-14. doi:10.1186/s13287-020-01639-1.
41. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(1):104-16. doi:10.1164/rccm.201705-0925OC.
42. Woo CH, Kim HK, Jung GY, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived stem cells attenuate cartilage degeneration. J Extracell Vesicles. 2020;9(1). doi:10.1080/20013078.2020.1735249.
43. Zhu D, Tian J, Wu X, et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses. Biochim Biophys Acta — Mol Basis Dis. 2019;1865(12):165540. doi:10.1016/j.bbadis.2019.165540.
44. Chen L, Huang H, Zhang W, et al. Exosomes derived from t regulatory cells suppress CD8+ cytotoxic t lymphocyte proliferation and prolong liver allograft survival. Med Sci Monit. 2019;25:4877-84. doi:10.12659/MSM.917058.
45. Zhou Y, Xu H, Xu W, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. Stem Cell Res Ther. 2013;4(2):34. doi:10.1186/scrt194.
46. Li Y, Wang F, Guo R, et al. Exosomal sphingosine 1-phosphate secreted by mesenchymal stem cells regulated Treg/Th17 balance in aplastic anemia. IUBMB Life. 2019;71(9):1284-92. doi:10.1002/iub.2035.
47. Ma ZJ, Wang YHY, Li ZG, et al. Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis. Int J Stem Cells. 2019;12(3):440-8. doi:10.15283/ijsc18139.
48. Johnson TK, Zhao L, Zhu D, et al. Exosomes derived from induced vascular progenitor cells promote angiogenesis in vitro and in an in vivo rat hindlimb ischemia model. Am J Physiol — Hear Circ Physiol. 2019;317(4):H765-76. doi:10.1152/ajpheart.00247.2019.
49. Xiao J, Pan Y, Li XH, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. Cell Death Dis. 2016;7(6):1-10. doi:10.1038/cddis.2016.181.
50. Walker ND, Elias M, Guiro K, et al. Exosomes from differentially activated macrophages influence dormancy or resurgence of breast cancer cells within bone marrow stroma. Cell Death Dis. 2019;10(2). doi:10.1038/s41419-019-1304-z.
51. Wang Z, Zhu H, Shi H, et al. Exosomes derived from M1 macrophages aggravate neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice through miR-222/CDKN1B/CDKN1C pathway. Cell Death Dis. 2019;10(6). doi:10.1038/s41419-019-1667-1.
52. Welch JL, Kaddour H, Winchester L, et al. Semen Extracellular Vesicles from HIV-1-Infected Individuals Inhibit HIV-1 Replication in Vitro, and Extracellular Vesicles Carry Antiretroviral Drugs in Vivo. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83(1):90-8. doi:10.1097/QAI.0000000000002233.
53. Lu K, Li H yin, Yang K, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2017;8(1). doi:10.1186/s13287-017-0563-9.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца

Николаева А. М.[1], Бабушкина Н. П.[2], Рябов В. В.[1,3,4]

Влияние молекулярно-генетических факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уже на протяжении ряда лет является предметом активного изучения. У пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью в детерминации общего воспалительного фона и персистенции воспалительных медиаторов в миокарде очевидно наличие генетической компоненты. Генетический фон в комбинации с традиционными факторами риска ССЗ определяет характер клинического течения болезни, степень тяжести и ее исход. В настоящем обзоре обобщены данные ассоциативных исследований генов про- и противовоспалительных цитокинов с ишемической болезнью сердца и ее клиническими проявлениями.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, полиморфизм генов, цитокины, ангиогенные факторы роста, постинфарктное ремоделирование сердца.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [3]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; [4]ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Николаева А. М.* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1632-6342, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Рябов В. В. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tonya_nikolaeva93@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПРС — постинфарктное ремоделирование сердца, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α –фактор некроза опухоли-α, IL — интерлейкин, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism), TNF-α — трансформирующий фактор роста-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Рукопись получена 09.07.2020
Рецензия получена 29.08.2020
Принята к публикации 11.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling

Nikolaeva A. M.[1], Babushkina N. P.[2], Ryabov V. V.[1,3,4]

The role of molecular genetic factors in cardiovascular disease (CVD) development has been actively studied in recent years. In patients with acute myocardial infarction and heart failure, the genetic component contributes to the determination of inflammation and persistence of inflammatory mediators in the myocardium. The genetic component in combination with traditional CVD risk factors determines the clinical course of the disease, the severity and its outcome. This review summarizes the data on relationship of pro- and anti-inflammatory cytokines with coronary artery disease and its clinical manifestations.

Key words: myocardial infarction, heart failure, genetic polymorphism, cytokines, angiogenic growth factors, postinfarct cardiac remodeling.

Relationships and Activities: none.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [3]National Research Tomsk State University, Tomsk; [4]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Nikolaeva A. M.* ORCID: 0000-0002-1632-6342, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:
tonya_nikolaeva93@mail.ru

Received: 09.07.2020 **Revision Received:** 29.08.2020 **Accepted:** 11.09.2020

For citation: Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabov V. V. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4007

Широкое внедрение в рутинную клиническую практику современных методов воздействия на атеротромбоз позволило значимо снизить как раннюю, так и отдаленную летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1]. Однако сохраняется высокий остаточный риск повторных клинических событий: повторного инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти, в основе которых лежит ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [2].

Постинфарктное ремоделирование сердца (ПРС) — сложный процесс структурно-функциональной, молекулярной перестройки сердца, характеризующейся гипертрофией миокарда, расширением камер и изменением геометрии сердца, а также прогрессирующей систолической дисфункцией ЛЖ. Доказано, что в основе ПРС лежит иммунное воспаление, направленное на утилизацию некротизированных клеток и создание необходимых условий для регенерации ткани сердца [3]. Воспалительный ответ при остром повреждении сердца на молекулярном и клеточном уровне опосредован действием множества цитокинов и хемокинов [4]. В инициации воспалительного процесса и последующего цитотоксического повреждения кардиомиоцитов большая роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкины (IL) — IL-6, IL-1β. Нарушение регуляции, дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов и чрезмерное воспаление может способствовать развитию неблагоприятного ремоделирования сердца [5].

Большой интерес представляют генетические факторы молекулярно-клеточной и структурно-функциональной перестройки сердца. Полиморфные варианты генов цитокинов могут выступать в качестве одного из факторов, определяющих их двойственную роль в развитии дезадаптивного ремоделирования сердца. Однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP, single nucleotide polymorphism) в регуляторных участках генов влияют на уровень экспрессии и, соответственно, опосредуют различия биологических эффектов кодируемых протеинов. Изучение SNP-маркеров в кодирующих и регуляторных регионах генов цитокинов и ангиогенных факторов роста может иметь важное значение для выявления индивидуальной предрасположенности к разным вариантам развития ПРС. Исследования, направленные на изучение связи клинических особенностей различных вариантов ПРС с полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов, малочисленны. Однако имеется большое количество исследований, в которых показаны ассоциации полиморфных вариантов генов воспалительных медиаторов с развитием как ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, так и с ее разными клиническими формами (табл. 1).

Клеточно-молекулярные основы постинфарктного повреждения сердца

Постинфарктное ремоделирование миокарда является сложным процессом, в основе которого лежат некроз и апоптоз кардиомиоцитов, митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление, фиброз, оксидативный стресс и ишемия [6]. Вследствие острой гипоксии происходит необратимое повреждение ткани сердца, что, в свою очередь, запускает при участии внутриклеточных сигнальных путей каскад изменений геномной экспрессии. В результате происходят изменения как на молекулярно-клеточном уровне, так и на тканевом, что приводит к нарушению структуры и геометрии сердца (дилатация камер и истончение стенок, сферификация ЛЖ, увеличение массы миокарда), а также — внутрисердечной и центральной гемодинамики [7, 8]. На сегодняшний день известно, что хроническое иммунное воспаление является не только универсальной биологической реакцией в ответ на повреждение клеток, но и молекулярно-клеточной основой для ПРС. При ИМ некроз кардиомиоцитов и деградация межклеточного матрикса сопровождаются высвобождением эндогенных молекул (митохондриальная ДНК, белки группы высокой мобильности, внеклеточная РНК, IL-1α и др.), действующих как сигналы опасности (DAMP — danger-associated molecular patterns), которые привлекают иммунные клетки в зоне инфаркта, формируя физиологический воспалительный ответ [9, 10]. Инициация данного процесса происходит посредством согласованного действия нескольких механизмов и включает активацию врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы, системы комплемента и продукцию активных форм кислорода. Таким образом, данный механизм приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов (цитокины и хемокины), вызывая интенсивную воспалительную реакцию, направленную на утилизацию инфарцированного участка сердца от погибших клеток, фрагментов межклеточного матрикса, тем самым создавая необходимые условия для регенерации миокарда [10, 11]. Вместе с тем, при переходе от фазы воспаления к фазе репарации множество иммунных клеток начинают принимать участие в подавлении и сдерживании воспалительной реакции путем секреции противовоспалительных медиаторов, таких как IL-10, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и сосудистого эндотелиального фактора роста [10-12]. Все этапы ПРС, начиная с гибели кардиомиоцитов, воспаления (характеризующегося активацией макрофагов, рекрутированием нейтрофилов, моноцитов, тучных клеток) и последующей деградации внеклеточного матрикса с формированием грануляционной ткани, строго регулируются цитокинами, хемокинами и факторами роста. При этом нарушение регуляции и дисбаланс про- и противовоспалительных

Таблица 1

Наиболее изученные функциональные полиморфные варианты в генах про- и противовоспалительных цитокинов и их ассоциация с клиническими проявлениями ИБС

Ген	Полиморфный локус	Аллельная замена	Год исследования	N случай/контроль	Авторы/Страна	Функциональный эффект SNP	Ассоциация SNP с фенотипами ИБС
TNFα	rs1800629	-308 G/A	2011	143/213	Zeybek, et al./Turkey	Риск ИМ	увеличивает
TNFα	rs1800629	-308 G/A	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
TNFα	rs1800629	-308 G/A	2016	6037/7262 метаанализ	Hua, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
TNFα	rs1800629	-308 G/A	2017	17375/15375 метаанализ	Zhang P, et al./China	Риск СН	увеличивает
TNFα	rs1800629	-308 G/A	2016	59/75	Аймагамбетова, и др /Израиль	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs1800795	-174 G/C	2008	129	Manginas, et al./Greece	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs1800795	-174 G/C	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs1800795	-174 G/C	2014	5429/4823 метаанализ	Jin Y, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs11556218	-572 C/G	2014	5429/4823 метаанализ	Jin Y, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
IL6	rs1800795	-174 G/C	2015	1090/612	Buraczynska, et al./Poland	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs1800795	-174 G/C	2016	6778/5879	Zhou, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
IL6	rs1800795	-174 G/C	2016	29865 метаанализ	Ren, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs1800795	-174 G/C	2016	59/75	Аймагамбетова, и др /Израиль	Риск ИМ	увеличивает
IL6	rs11556218	-572 C/G	2017	4545/7720 метаанализ	Zhang, et al./China	Риск ИБС	увеличивает
IL1β	rs1143634	+3954 C/T	2015	260	Wang, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
IL1β	rs1143634	+3954 C/T	2018	2203/2290 метаанализ	Fang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL1β	rs16944	-511 T/C	2016	147/139	Yang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL1β	rs16944	-511 C/T	2016	204	Tabata, et al./Japan	Риск ИМ	увеличивает
IL-1β	rs16944	-511 C/T	2016	147/139	Yang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL-1β	rs16944	-511C / T	2018	251/200	Chen, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL-1β	rs16944	-511 C/T	2016	43/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
TGFβ1	rs1800471 rs1800469	G/C C/T	2011	900/900	Najar, et al./Iran	Риск ИМ	увеличивает
TGFβ1	rs1800471 rs1800469 rs1982073	G/C C/T T/C	2012	406/198	Barsova, et al./Russia	Риск ИМ	увеличивает
TGFβ1	rs1800469	-509 C/T	2019	5460/8413 метаанализ	Du, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
TGFβ1	rs1800471	-913 G/C	2019	530/651	Wu L/China	Риск ИМ	увеличивает
TGFβ1	rs1800471	-913 G/C	2019	57/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
IL4	rs2243250	-590 C/T	2014	43/139	Mahmoudi, et al./Iran	Риск СН	увеличивает
IL4	rs2243250	-589 C>T	2008	560/646	Paffen, et al./Netherlands	Риск ИМ	уменьшает
IL10	rs1800871	-819 C/T	2015	260/285	Wang, et al./China	Риск ИМ	нет влияния
IL10	rs1800896	-1082 A/G	2015	260/285	Wang, et al./China	Риск ИМ	увеличивает
IL10	rs1800896, rs1800871, rs1800972	-1082, -819, -592 ATA	2019	57/140	Mahmoudi, et al./Iran	Риск ИМ	увеличивает
IL10	rs1800896	-1082 G/A	2015	178/185	Бернс, et al./Russia	Другое	увеличивает
IL10	rs1800896	-1082 G/A	2014	500/500	Biswas, et al./India	Риск ИМ	увеличивает
IL10	rs1800896	-1082 G/A	2015	410/410	Yang, et al./China	Риск ИБС	увеличивает

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism).

медиаторов может также оказывать отрицательное влияние на процессы заживления поврежденного миокарда и последующего ремоделирования сердца, обуславливая дальнейшее течение и прогноз заболевания [13]. Дисрегуляция, пролонгированное и чрезмерное воспаление приводит к гибели жизнеспособных кардиомиоцитов, чрезмерной деградации межклеточного матрикса, усилению фиброза и развитию

неблагоприятного ремоделирования миокарда [7]. Данное состояние развивается у 30-35% пациентов, несмотря на полную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии, поскольку изменения в геометрии миокарда начинаются еще в острой фазе ишемии и характеризуются расширением и истончением зоны инфаркта в ответ на деградацию межклеточного матрикса и, как правило, могут привести к формированию аневризмы и разрыву сердца [9].

Цитокины продуцируются различными клетками организма и являются факторами взаимодействия между клетками всех органов и систем. Во многих случаях они проявляют себя как факторы аутокринной регуляции; их выработка обусловлена не только особенностями течения заболевания, но и генетически детерминирована. Считается доказанным, что риск развития как собственно острого коронарного события, так и его осложнений, опосредован дисбалансом между про- и противоспалительными цитокинами [5]. В индукции повреждения сосудистой стенки важная роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как IL-1β, IL-6, IL-8 и трансформирующий фактор роста-α (TNF-α), которые стимулируют продукцию кардиомиоцитами межклеточных молекул адгезии, направляя в атеросклеротическую бляшку клетки общевоспалительного назначения (макрофаги, нейтрофильные гранулоциты). При этом запускаются процессы дестабилизации атеросклероза коронарных артерий путем активации воспаления в атероме [11, 12]. Каскаду индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия, связанная с выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как TGF-β, IL-10, IL-4 [5]. Важно отметить, что при неблагоприятном течении ОИМ длительно сохраняются повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α и др.) и сниженная секреция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и др.) [13].

Провоспалительные цитокины

IL-6

IL-6 — плейотропный цитокин, обладающий про- и противовоспалительной активностью. IL-6 регулирует разные патофизиологические процессы, включая синтез белков острой фазы воспаления, в частности, С-реактивного белка, фибриногена в печени и С3 комплемента, действует на пролиферацию Т и В-лимфоцитов, регулирует экспрессию молекул адгезии и индуцирует секрецию хемотаксического белка моноцитов, важного медиатора для высвобождения других цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β, которые впоследствии усиливают воспалительную реакцию [14-17]. Также IL-6 активирует эндотелий, провоцирует рекрутинг лейкоцитов в сосудистой стенке и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, способствуя прогрессированию роста атеросклеротической бляшки и развитию ее нестабильности. Противовоспалительное действие заключается в том, что он может блокировать апоптоз кардиомиоцитов [18, 19]. Ген *IL-6* расположен в хромосомном сегменте 7p21, состоит из пяти экзонов. Изучению ассоциаций полиморфизма гена *IL6* с развитием и прогрессированием ИБС посвящено большое количество работ. Наиболее изученный генетический вариант *IL-6* представляет собой замену гуанина на цитозин в промоторе гена (-174 G/C, rs1800795). Данный вариант влияет на скорость транскрипции гена и на сывороточный уровень IL-6 в плазме крови. Известно, что rs1800795 связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в разных популяциях, ассоциирован с повышенной жесткостью сосудистой стенки, нарушением функции левого предсердия и более выраженными диастолической и систолической дисфункциями ЛЖ [20-22]. Ассоциации rs1800795 с ИБС показаны в работах китайских исследователей Mao L (2015), Li L (2015), Sun G (2014), Chen H (2018), Hou H (2015) и др. В исследовании ECTIM Georges J, et al. (2001) впервые показали наличие повышенного риска развития ИМ у носителей аллеля С rs1800795. В современной литературе имеются противоречивые результаты в отношении ассоциированности rs1800795 с ИМ. Bennermo M, et al. (2011) при изучении уровня IL-6 в плазме крови и его корреляции с традиционными факторами риска, генотипом по rs1800795, хронической персистирующей инфекцией у пациентов с ОИМ не выявили статистически значимой зависимости уровня IL-6 от генотипа -174 G/C [14]. Вместе с тем, в исследовании Vakili H, et al. (2011) выявлена корреляция сывороточного уровня IL-6 с генотипами по rs1800795: более высокий уровень регистрируется у пациентов с ИМ с генотипом CC. В этом же исследовании показан рисковый эффект генотипа CC для развития ИМ, а также прямая корреляция сывороточного уровня IL-6 и С-реактивного белка в крови у пациентов с ИМ [19]. Противоречивы также результаты метаанализов. Так, в работе Zhou J, et al. (2016), в которую было включено 9 исследований, ассоциация -174 G/C и ИМ не подтверждается [18]. В то же время в метаанализе 11 исследований Yuanzhe Jin (2014), наличие ассоциации подтверждается: полиморфизм -174 G/C связан с повышенным риском развития ИМ. Авторы предполагают, что генотип CC IL6 -174 G/C может выступать как потенциальный биомаркер раннего выявления ИМ. В данном исследовании также проанализирован полиморфизм -574 G/C, однако влияния аллеля С на повышение риска ИМ не найдено [16]. Показано преобладание генотипа -174 CC в группе пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и ИМ [15]. Biswas S, et al. изучали синергетическое действие генов *IL-6* (-174 G/C), *TNF-α* (-308 G/A) и *IL-10* (-592 C/A), их корреляцию с сывороточным уровнем данных цитокинов

и связь с ОИМ с подъемом сегмента ST. При проведении многомерного анализа исследователи выявили ассоциацию вариантов -174 CC (*IL6*), -308 AA (*TNF*) с повышенным уровнем IL-6, ФНО-α и ИМ с подъемом сегмента ST [21].

ФНО-α

ФНО-α — ключевой провоспалительный цитокин воспалительного и иммунного ответа является одним из основных медиаторов, участвующий в прогрессировании ИБС и СН. Чрезмерная экспрессия цитокина и активация его рецепторов приводит к морфологическим изменениям сердца (гипертрофия, фиброз, апоптоз), дилатации ЛЖ и его дисфункции, при этом более низкая концентрация является протективной [22, 23]. Доказано, что более высокий уровень ФНО-α в крови у здоровых пациентов, преимущественно у мужчин, является прогностическим признаком риска ССЗ и коррелирует с нарушением функции сердца, развитием СН и увеличением смертности у пациентов с тяжелой СН. ФНО-α может влиять на обмен липидов, приводя к атерогенной дислипидемии, вызывать инсулиновую резистентность, способствовать к гиперкоагуляции крови за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена. ФНО-α также контролирует функцию эндотелиальных клеток, индуцируя выработку и активацию факторов роста, хемоаттрактантов и молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и Е-селектин, которые играют важную роль в патогенезе атеросклероза или ИБС [24, 25].

Ишемия миокарда способствует повышению экспрессии гена *TNF* и, как правило, у пациентов с ОИМ сывороточный уровень ФНО-α выше нормы. ФНО-α индуцирует активацию лейкоцитов, а также секрецию тромбоцит-активирующих факторов и молекул эндотелиальной адгезии. Следовательно, он может оказывать значительное влияние на риск развития ИМ. Ген *TNF* расположен в локусе 6p21.3 в регионе генов главного комплекса гистосовместимости III класса. Уровень белка ФНО-α зависит от полиморфизма промоторного региона гена, наиболее часто изучаемыми вариантами являются G-238A (rs361525), G-308A (rs1800629) и C-857T (rs1799724) [26]. Самым изученным является rs1800629: установлена зависимость от генотипов -308 G/A экспрессии гена как на уровне мРНК, так и белкового продукта в плазме крови, что связано с изменением активности промотора [27]. Данный маркер (rs1800629) активно привлекается к ассоциативным исследованиям ССЗ, ассоциации выявлены с ИБС, ОИМ, неблагоприятным течением СН, повторными коронарными событиями и сахарным диабетом [21, 23-25]. Так, например, в работе Biswas S, et al. (2014) у носителей генотипа AA rs1800629 в гене *TNF* концентрация сывороточного уровня ФНО-α была значимо выше и ассоциировалось с ИМ с подъемом сегмента ST [21]. Тем не менее, результаты таких исследований в отношении ИМ в целом нередко противоречивы: в одних исследованиях ассоциация подтверждается [28], в других — нет [26]. В ряде исследований выявлено наличие ассоциаций только у мужчин, например, в исследовании Tian M, et al. (2015) показано, что генотип -308AA *TNF* является рисковым для развития ОИМ у мужчин, но не у женщин [23]. В метаанализе Hua XP, et al. (2015) показана значимость CC для риска развития одной из фаз ИМ — ОИМ [26].

IL-1β

IL-1β — плейотропный цитокин, регулирует множество биологических сигналов, которые являются важными составляющими воспалительной реакции, индуцируют выработку других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, способствуют агрегации моноцитов и лимфоцитов, ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток, а также участвуют в процессе роста клеток и восстановления тканей [29, 30]. Существуют данные о том, что IL-1β стимулирует синтез тканевого фактора моноцитами и эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, запускает активацию каскада коагуляции и тромбообразования [31]. IL-1β играет ключевую роль в атерогенезе и прогрессировании коронарной болезни сердца. Ген *IL1B* расположен в регионе 2q14.1, наиболее активно изучают три функционально значимых SNP -511C/T (rs16944), -31 и +3954 (rs1143634), от генотипов которых зависят уровень экспрессии мРНК и белка [32, 33].

В ассоциативном исследовании Mahmoudi M, et al. (2016) выявлена связь аллеля C и генотипа CC rs16944 с СН ишемического генеза в группе иранских пациентов [30]. Показано, что у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом моложе 45 лет уровень цитокина IL-1β выше у носителей генотипа CC по сравнению с носителями генотипа TT [34]. В некоторых исследованиях сообщается, что экспрессия IL-1β повышена в первые часы ИМ [29].

Данные о наличии ассоциации rs1143634 (+3954 C/T) с подверженностью к ИМ противоречивы, тем не менее, она подтверждается метаанализом 9 исследований (преимущественно в европейской популяции) [29]. Поиск ассоциаций -31 T/C (rs1143627), -511 C/T (rs16944), -1464 G/C (rs1143623) и -3737 C/T (rs4848306) в гене *IL1B* у датских пациентов не показал статистически значимых различий [35].

Японские исследователи показали, что для серопозитивных в отношении *Helicobacter pylori* индивидов риск развития ИМ с подъемом сегмента ST выше у носителей аллеля C. Необходимо отметить, что инфицирование *H. pylori* само по себе сопровождается выбросом про- и противовоспалительных цитокинов, при адгезии бактерии в слизистую оболочку происходит синтез ФНО-α, IL-6, IL-1β [32].

Противовоспалительные цитокины

IL-10

Одним из представителей группы противовоспалительных цитокинов является интерлейкин-10 (IL-10). Он секретируется Th2-лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками. Эффект его заключается в подавлении активности макрофагов, NK-kB и продукции макрофагами провоспалительных цитокинов, в стимуляции синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами, а также в угнетении биосинтеза фибриногена, адгезии липопротеинов низкой плотности к сосудистому эндотелию. Результаты многих исследований показывают, что более высокий уровень IL-10 в крови сопряжен с благоприятным (неосложненным) течением атеросклероза [17, 36]. Ген *IL-10* локализован в хромосоме 1 в регионе 1q31-32. В промоторном регионе гена наиболее изучены три маркера: -1082 G/A (rs1800896), -819 C/T (rs1800871) и -592 C/A (rs1800872). Аллель А в положении -592 ассоциирован с более низкой продукцией IL-10 [37]. За последние 10 лет поиску ассоциаций полиморфных вариантов *IL-10* с риском развития ИБС посвящено большое количество работ. В метаанализе 14 исследований "случай-контроль" (суммарно 5006 индивидов в группе "случай" и 3968 в группе "контроль") показано, что полиморфизм гена -1082 G/A может быть связан с повышенным общим риском развития ИБС, особенно у европеоидов [38], этот факт находит подтверждение и в более поздних метаанализах [39]. Olivieri F, et al., обобщая результаты более ранних исследований заключают, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) сывороточный уровень IL-10 ниже, чем в контроле и обратно коррелирует с будущими сосудистыми событиями. При этом повышение уровня IL-10 зависит от генотипов rs1800896 и носительство генотипа GG способствует лучшему контролю воспалительного ответа, вызванного хроническим повреждением сосудов и снижению риска атерогенных осложнений [17]. Итальянские исследователи, сравнивая группы долгожителей, лиц среднего возраста и пациентов с ОИМ, показали, что генотип GG (-1082 G/A) с наибольшей частотой регистрируется в группах долгожителей и, напротив, у пациентов с ОИМ частота генотипа АА значительно превышает таковую в других обследованных группах [40]. Biswas S, et al. (2014) показали, что при оценке отношения шансов методом χ^2 вариант -592 C/A в гене *IL-10* ассоциирован с развитием ИМ (p=0,014), но при использовании многомерного анализа эта ассоциация не подтверждается (p=0,373) [21].

Бернс С. и др. (2017) в своем исследовании ассоциации вариабельных сайтов *IL-10* -1082 G/A и -592 C/A с неблагоприятными исходами в течение одного года у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выявили, что носительство генотипа C/C rs1800872 (-592 C/A) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения заболевания, а гетерозиготный генотип по rs3024491 (-1082 G/A) ассоциирован с нежелательными исходами у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В этой же работе показано, что сывороточный уровень IL-10 у носителей генотипа A/A rs3024491 выше по сравнению с генотипами C/A и C/C [41]. Также в исследовании китайских ученых Wang S, et al. (2015) выявлена связь полиморфизма rs3024491 с предрасположенностью к ИМ [42].

IL-4

IL-4 представляет собой плейотропный цитокин, продуцируемый Th2-клетками, эозинофилами и тучными клетками. Он опосредует гуморальный иммунный ответ и оказывает противовоспалительное действие, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов Th1 моноцитами и активированными Т-клетками. IL-4 обладает цитотоксическим, противоопухолевым действием, ингибирует индукцию синтазы оксида азота и высвобождение супероксид-аниона макрофагами, а также обладает многочисленными противовоспалительными эффектами. Кроме того, IL-4 стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и, таким образом, участвует в прогрессировании фиброза [43, 44]. Ген *IL-4* картирован в хромосомном регионе 5q31.1. В работе Mahmoudi M, et al. в группе иранских пациентов показано наличие ассоциаций трех промоторных SNP rs2243248 (-1098 G/T), rs2243250 (-590 C/T) и rs2070874 (-33 C/T) с СН ишемического генеза [43].

TGF-β

TGF-β является одним из представителей противовоспалительных цитокинов с профибротической активностью. Данный цитокин ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию, усиливает синтез внеклеточного матрикса и регулирует активность местного воспаления посредством снижения активности ФНО-α и IL-1, тем самым имея немаловажное значение в течении ССЗ. Ген *TGF-β* расположен в хромосоме 19q13 и состоит из 7 экзонов и 6 интронов. Сообщается, что полиморфизм rs1800469 (509C/T), изменяя сродство транскрипционных факторов к промотору, подавляет экспрессию *TGF-β* и, таким образом, может способствовать прогрессированию ИБС. Ассоциативные исследования противоречивы: у немецких пациентов ассоциация 509C/T с ИБС не была выявлена [45]; в недавно проведенном метаанализе 8 исследований Li Y, et al. (2017) показали статистически значимую связь rs1800469 (TT) с повышенным риском развития ИБС [46]. В исследовании Wu L, et al. (2019) "случай-контроль" (530 индивидов в группе "случай" и 651 в группе "контроль") найдена ассоциация -913G/C с повышением риска ИМ и данный полиморфизм может быть прогностическим биомаркером для ИМ [47]. В метаана-

лизе результатов семи исследований подтверждено наличие ассоциации rs1800469 (509C/T) в гене *TGF-β* с развитием ИМ (по крайней мере, у представителей европеоидной расы), рисковый эффект показан для аллеля T [48].

Заключение

В последние годы имеет место повышенный интерес к молекулярно-генетическим факторам риска ССЗ, что привело к изучению полиморфизма генов, участвующих в патогенезе и развитии ИБС и прогрессировании ее клинических форм. Генетический полиморфизм также вносит свой вклад в формирование индивидуальных особенностей иммунитета, липидного метаболизма, эндотелиальной функции, ремоделирование сердца и сосудов. Информация о генетических особенностях индивидов повышает прогностическую ценность традиционных моделей расчёта риска развития ССЗ [17, 49]. Анализ литературы показывает, что предметом интереса многих исследователей является выявление связи генов-кандидатов цитокинов с риском развития ИМ, ИБС и СН. Результаты этих работ зачастую противоречивы, существуют межэтнические различия. Открытым остается вопрос влияния SNP-полиморфизмов генов на сывороточный уровень основных медиаторов воспаления у пациентов с ОИМ и их связь с разными вариантами ПРС. Поскольку профилактика сердечно-сосудистой смертности, улучшение качества и прогноза жизни пациентов имеет первостепенное значение в кардиологии, изучение генетических факторов индивидуальной предрасположенности к разным вариантам развития ПРС по-прежнему является чрезвычайно важной задачей, решение которой будет способствовать развитию персонализированного подхода в лечении пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Daubert M, White J, Al-Khalidi H, et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. American Heart Journal. 2020;223:87-97. doi:10.1016/j.ahj.2020.02.017.
3. Zarrouk-Mahjoub S, Zagdoudi M, Amira Z, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post infarction left ventricular remodeling. International Journal of Cardiology. 2016;221:632-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.073.
4. Mouton A, Rivera O, Lindsay M. Myocardial infarction remodeling that progression to heart failure: a signaling misunderstanding. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2018;315(1):71-9. doi:10.1152/ajpheart.00131.2018.
5. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. Nature Reviews Cardiology. 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
6. Azevedo P, Poletago B, Minicucci M. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2016;106(1):62-9. doi:10.5935/abc.20160005.
7. Tomoaia R, Beyer RS, Simu G, et al. Understanding the role of echocardiography in remodeling after myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. Medical Ultrasonography. 2019;21(1):69-76. doi:10.11152/mu-1768.
8. Bhatt A, Ambrosy A, Velazquez E. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction. Current Cardiology Reports. 2017;19(71). doi:10.1007/s11886-017-0876-4.
9. Chen D, Frangogiannis NG. Immune cell in repair of the infarcted myocardium. Microcirculation. 2017;24(1):e12305. doi:10.1111/micc.12305.
10. Frangogiannis NG. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response. Current Opinion in Physiology. 2018;1:7-13. doi:10.1016/j.cophys.2017.09.001.
11. Ong S-B, Hernandez-Resendiz S, Gustavo E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacology & Therapeutics. 2018;(186):73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
12. Yan W, Abu-El-Rub E, Saravanan S, et al. Inflammation in myocardial injury: mesenchymal stem as potential immunomodulators. American Journal of Physiology. 2019;317(2):213-25. doi:10.1152/ajpheart.00065.2019.
13. Konenkov VI, Shevchenko VF, Prokof'ev VN, et al. Association of combined genotype of polymorphic cytokine genes, endothelial growth factor and metalloproteases with myocardial infarction development in men. Russian Journal of Cardiology. 2014;(10):34-9. (In Russ.). Коненков В. И., Шевченко В. Ф., Прокофьев В. Н. и др. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, факторв роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин. Российский кардиологический журнал. 2014;(10):34-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-34-39.
14. Bennermo M, Nordin M, Lundman P, et al. Genetic and environmental influences on the plasma interleukin-6 concentration in patients with a recent myocardial infarction: a case-control study. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2011;31(2):259-64. doi:10.1089/jir.2010.0036.
15. Buraczynska M, Zukovski R, Drop D, et al. Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. Cytokine. 2016;79:7-11. doi:10.1016/j.cyto.2015.12.004.
16. Jin Y, Wang Q, Wang G, et al. Common polymorphism in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. Genetic testing and molecular biomarkers. 2014;18(5):330-40. doi:10.1089/gtmb.2013.0404.
17. Olivieri F, Antonicelli R, Cardelli M, et al. Genetic polymorphism of inflammatory cytokines and myocardial infarction in the elderly. Mechanisms of Ageing and Development. 2008;127(6):552-9. doi:10.1016/j.mad.2006.01.013.
18. Zhou J, Feng J, Li X. Association between the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2016;15(3). doi:10.4238/gmr.15038358.
19. Vakili H, Hossein Ghadeian SM, et al. Genetic polymorphism of inerleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction. Coronary Artery Disease. 2011;(22):299-305. doi:10.1097/mca.0b013e328346b848.
20. Smith A-JP, Humphries SE. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2009;20:43-59. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.11.006.
21. Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. Gene. 2014;544:145-51. doi:10.1016/j.gene.2014.04.065.
22. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease patients. Cytokines. 2013;61:856-61. doi:10.1016/j.cyto.2012.12.020.
23. Tian M, Yuan Yu-Ch, Li J-Y, et al. Tumor necrosis factor-α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. Chronic Disease and Translational Medicine. 2015;1(1):18-26. doi:10.1016/j.cdtm.2015.02.002.
24. Cho H-Ch, Yu G, Lee M-Yu, et al. TNF-α polymorphism and coronary artery disease; association study in the Korean population. Cytokine. 2013;62:104-9. doi:10.1016/j.cyto.2013.02.008.
25. Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, et al. Promoter variants of TNF-α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. Cytokine. 2018;110:131-6. doi:10.1016/j.cyto.2018.04.035.
26. Hua XP, Qian J, Cao CB, et al. Association between the TNF-α rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Genetics Molecular Research. 2016;15(3):gmr.15037292. doi:10.4238/gmr.15037292.
27. Pulido-Gomez K, Hernandez-Diaz Y, Tovilla-Zárate CA, et al. Association of G308A and G238A polymorphisms of the TNF-α gene with risk of coronary heart disease: systemic review and meta-analysis. Archive of Medical Research. 2016;47(7):557-72. doi:10.1016/j.arcmed.2016.11.006.
28. Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF-α and IL-1β genetics variants om the development of myocardial infarction in Torkish population. Molecular Biology Reports. 2011;38:5453-7. doi:10.1007/s11033-011-0701-x.
29. Fang Y, Xie H, Lin Z. Association between IL-1β +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk. A meta-analysis. Medicine. 2018;97(20):11645. doi:10.1097/md.0000000000011645.

30. Mahmoudi MJ, Taghvaei M, Harsini S, et al. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure. Bratisl Med J. 2016;117(7):367-70. doi:10.4149/bll_2016_072.
31. Lacoviello L, Castelnuovo D, Gattone M, et al. Polymorphism of the interleukin-1β gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25:222-7. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
32. Tabata N, Sueta D, Akasaka T, et al. Helicobacter pylori seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphism is significantly associated with ST-segment elevation myocardial infarction. PLOS ONE. 2016;11(11):e0166240. doi:10.1371/journal.pone.0166240.
33. Chen Q, Wang W, Huang Zh, et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case control study. The Anatolian Journal of Cardiology. 2018;19(4):249-58. doi:10.14744/anatoljcardiol.2018.35002.
34. Yang B, Zhao H, Bin X, et al. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and vitro. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015;8(11):13806-13. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
35. Stegger J, Schmidt E, Tjønneland A, et al. Single nucleotide polymorphisms in IL1B and the risk of acute coronary syndrome: a Danish case-cohort study. PLOSE ONE. 2012;7(6):36829. doi:10.1371/journal.pone.0036829.
36. Kaur N, Singh J, Reddy S. Association of IL-8 -251A/T rs4073 and IL-10 rs1800872 -592C/A polymorphisms and coronary artery disease in North Indian Population. Biochemical Genetics. 2019;57(1):126-46. doi:10.1007/s10528-018-9880-7.
37. Yang H, Wang S, Yan L, et al. Association of interleukin gene polymorphism with gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease. Genetics and Molecular Research. 2015;14(4):1289-96. doi:10.4238/2015.october.16.16.
38. Wang Y, Zheng J, Liu P, et al. Association between the interleukin 10 — 1082G>A polymorphism and coronary heart disease risk in a Caucasian population: a meta-analysis. Immunogenetics. 2012;39(2):144-50. doi:10.1111/j.1744-313x.2011.01072.x.
39. Yang P, Liu J, Xiao J, et al. Association between Seven Common Cytokine Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. International Archive of Allergy and Immunology. 2020;181(4):301-10. doi:10.1159/000504752.
40. Lio D, Candore G, Crivello A, et al. Opposite effects of interleukin-10 common gene polymorphisms in cardiovascular disease and in successful ageing: genetic background of male centenarians is protective against coronary heart disease. Journal of Medical Genetics. 2004;41(10):790-4.
41. Berns SA, Shmidt EA, Makeeva OA, et al. Role of the variable sites G-1082A and C-592A of gene IL10 in development of one year adverse outcomes of non-ST elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):17-22. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Макеева О.А. и др. Роль вариабельных сайтов G-1082A и C-592A гена IL10 в развитии неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):17-22. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-17-22.
42. Wang S, Dai YX, Chen LL, et al. Effect of IL-1β, IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. Genetic and Molecular Research. 2015;14(4):12016-21. doi:10.4238/2015.october.5.14.
43. Mahmoudi M, Hedayat M, Taghvaei M, et al. Association of IL-4 gene polymorphisms with ischemic heart failure. 2014;21(1):24-8. doi:10.5603/cj.a2013.0049.
44. Sobti R, Maithil N, Thakur H, et al. VEGF and IL-4 gene variability and its association with the risk of coronary heart disease in north Indian population. Molecular and Cellular Biochemistry. 2010;341(1-2):139-48. doi:10.1007/s11010-010-0445-2.
45. Koch W, Hoppmann P, Mueller J, et al. Association of transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. 2006;26(5):1114-9. doi:10.1161/01.atv.0000217747.66517.11.
46. Li Ya, Zhou Ya, Gong G, et al. TGF-B1 gene -509C/T polymorphism and coronary artery disease: an updated meta-analysis involving 11,701 subjects. Frontiers in Physiology. 2017;(8). doi:10.3389/fphys.2017.00108.
47. Wu L, Chen G, Song J Association between TGF-β1 -913G/C polymorphism and myocardial infarction risk in a Chinese Han population: a case-control study. Bioscience Reports. 2019;39(6):BSR20190315. doi:10.1042/bsr20190315.
48. Du L, Gong T, Yao M, et al. Contribution of the polymorphism rs1800469 of transformation growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-complaint article). Medicine. 2019;28(26):e15946. doi:10.1097/md.0000000000015946.
49. Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(7):60-66. (In Russ.) Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):60-66. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-60-66.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-4066

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: “за” и “против”

Ионов М. В.[1,2], Звартау Н. Э.[1,2], Конради А. О.[1,2], Шляхто Е. В.[1]

Самоконтроль артериального давления (СКАД) рекомендован ключевыми научными сообществами в качестве эффективного метода диагностики и контроля проводимого лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Однако эффективность СКАД зачастую мала в связи с личностными, культуральными и логистическими особенностями, что делает этот метод не всегда эффективным в повседневной практике. По этой причине активно разрабатываются телемедицинские решения, к примеру, телемониторирование артериального давления (ТМАД), иногда совмещенное с дистанционным консультированием. Целью данного обзора является освещение не только основных положительных аспектов различных вариантов ТМАД, но и анализ существенных спорных факторов, которые могут помешать широкой имплементации этого подхода в обычную клиническую практику. Критические замечания касаются отсутствия длительных проспективных высококачественных исследований, оценки жестких конечных точек, а также неопределенность в отношении требований к технологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цифровое здравоохранение, телемедицина, телемониторинг артериального давления, мобильное здравоохранение, самоконтроль артериального давления.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

[1]ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия.

Ионов М. В.* — м.н.с., научно-исследовательская лаборатория патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательский отдел “Артериальная гипертензия”; Институт сердца и сосудов; м.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Звартау Н. Э. — к.м.н., с.н.с., научно-исследовательская лаборатория патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательский отдел “Артериальная гипертензия”, Институт сердца и сосудов, зам. генерального директора по работе с регионами, начальник управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования; с.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А. О. — д.м.н., член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе; директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ionov_mv@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КЖ — качество жизни, связанное со здоровьем, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СКАД — самоконтроль артериального давления, ТМАД — телемониторирование артериального давления.

Рукопись получена 17.08.2020
Рецензия получена 01.09.2020
Принята к публикации 02.09.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Шляхто Е. В. Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: “за” и “против”. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4066. doi:10.15829/1560-4071-2020-4066

Blood pressure telemonitoring and remote counseling of hypertensive patients: pros and cons

Ionov M. V.[1,2], Zvartau N. E.[1,2], Konradi A. O.[1,2], Shlyakhto E. V.[1]

Home blood pressure monitoring (HBPM) is strongly recommended by current guidelines as an effective out-of-office diagnostic and monitoring tool in patients with hypertension (HTN). However, there are personal, cultural, logistic difficulties owing to low effectiveness of HBPM. These put HBPM at a disadvantage in routine clinical practice. As such, telehealth solutions are of special interest nowadays, particularly blood pressure telemonitoring (BPTM) with or without remote counseling. BPTM might become something of digital assistant in the long-term patients’ follow-up and it fits well into the practice of continuity of medical care. The purpose of this review is to highlight not only the benefits of BPTM, but important discrepancies that may impede its widespread implementation in everyday clinical work. Critical comments address the lack of long-term, high-quality studies, absence of hard clinical outcomes and uncertainty on the best technical performance.

Key words: hypertension, e-health, telemedicine, blood pressure telemonitoring, m-health, blood pressure self-monitoring.

Relationships and Activities. The study was supported by a Russian Science Foundation grant № 17-15-01177.

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Ionov M. V.* ORCID: 0000-0002-3664-5383, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
ionov_mv@almazovcentre.ru

Received: 17.08.2020 **Revision Received:** 01.09.2020 **Accepted:** 02.09.2020

For citation: Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Blood pressure telemonitoring and remote counseling of hypertensive patients: pros and cons. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4066. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4066

На сегодняшний день, несмотря на успехи фундаментальной медицины в области артериальной гипертензии (АГ) и огромный арсенал эффективных антигипертензивных препаратов, многие инновации только ожидают трансляции в клиническую практику [1]. Фактически, наблюдается тенденция к замедлению темпа разработок, что связано с перенасыщенностью рынка эффективными антигипертензивными препаратами (АГП), отсутствием принципиальных инноваций и неопределенностью позиции экспертного сообщества в отношении инвазивных способов лечения заболевания [2]. Все чаще акцент смещается на потенциальные возможности совершенствования ранее внедренных методов лечения и диагностики и повышение приверженности пациентов.

Очевидными проблемами стабильно высокой заболеваемости неконтролируемой АГ [3] являются рост распространенности факторов риска и отсутствие или низкий уровень приверженности к рекомендациям врача [4]. В связи с этим, широкое внедрение самоконтроля артериального давления (СКАД) для оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) становится все более актуальным [5]. На сегодняшний день очевидно, что прогностическая значимость данных СКАД аналогична суточному мониторированию артериального давления (АД) и выше, чем у клинического (офисного) АД [6-8]. Кроме того, СКАД доступнее с организационной и финансовой точек зрения, пациентам комфортнее, проще и удобнее выполнять продленный контроль АД в домашних условиях [9], врачи же рассматривают его в последнее время в рамках стандартной практики, хотя зачастую подвергают методику критике в связи с ее зависимостью от деятельности пациента [10].

Обоснованные недостатки, которые мешают полноценной и корректной имплементации СКАД — это бесконтрольное использование пациентами приборов, не прошедших валидацию; неправильное ведение дневников, риск субъективного отбора показателей, трудночитаемость бумажных дневников, непреднамеренная или даже умышленная фальсификация результатов пациентами [11, 12]. Необходимость в длительной самостоятельной (что отражается в названии метода) фиксации значений АД пациентом генерирует новые трудности, такие как отсутствие возможности в мгновенной передаче данных специалисту, необходимость обучения пациента, проблемы приверженности.

В последние два десятилетия необходимость во внеофисных методах диагностики и контроля заболеваний и естественное их внедрение в практику, доступность информационно-коммуникационных технологий, привели к формированию целой отрасли электронного здравоохранения (e-Health) с обозначением отдельных кластеров. Телемониторирование АД (ТМАД) является одним из компонентов кластера телемедицины (telehealth). Цифровые (в т.ч. мобильные) технологии, использующиеся для ТМАД — это потенциальное решение для повышения эффективности и доступности СКАД и компенсации его основных недостатков [13]. С распространением и усложнением мобильных устройств ТМАД превращается в дистанционные клиники, следуя тезису о том, что дополнительные вмешательства прогрессивно повышают эффективность домашнего контроля АД [14].

ТМАД потенциально может поменять клиническую практику уже в ближайшем будущем. Нет сомнений, что это один из доступных способов контроля за состоянием здоровья в *форс-мажорных* ситуациях, одной из которых стала пандемия COVID-19. Тотальный карантин и возрастающее число жертв инфекции привело к перегрузке систем здравоохранения в большинстве стран. Среди пациентов, у которых была диагностирована инфекция, вызванная SARS-CoV-2, сопутствующая патология чаще всего была представлена другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего АГ [15]. В то время как амбулаторная помощь в ее классическом очном виде оказалась труднодоступна, множество пациентов остались “один на один” с заболеванием. Продолжительный стресс из-за неопределенности, снижение двигательной активности могли способствовать еще большей дестабилизации течения АГ. Поэтому пандемия COVID-19 подчеркнула важность цифровой медицины, которая при существенном технологическом прогрессе мобильных устройств и расширении сети Интернет, вполне естественно укладывается в новую парадигму социального дистанцирования и уже престает считаться роскошью, а становится разумным способом помощи без дополнительных рисков для пациента и врача [16].

Наш предыдущий обзор [17] был направлен на описание современного состояния ТМАД через определение потенциальных “мишеней” для дистанционного сопровождения пациентов с АГ, а также на обозначение трех параметров его эффективности [18]. В настоящем обзоре рассматриваются не только очевидные положительные стороны ТМАД, но обозначены основные моменты критики, которые не позволяют на сегодняшнем этапе внедрить эту технологию повсеместно и считать ее эффективной заменой привычной клинической практике.

Краткосрочная клиническая эффективность ТМАД

Объективная результативность того или иного терапевтического вмешательства среди пациентов с АГ имеет ключевое значение, особенно, в первые месяцы от начала лечения [19]. Обзор 23 рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных до 2012г Omboni S, et al., показал снижение клинических

показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у пациентов группы вмешательства (ТМАД в течение 6 мес.) на -4,7 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ) [-6,2; -3,2]; p<0,001) и на -2,5 мм рт.ст. (95% ДИ [-3,3; -1,6]; p<0,001), соответственно. При этом вероятность достижения целевого АД у пациентов в группе ТМАД была выше (отношение шансов (ОШ) 1,16 [1,04; 1,29]) [20]. Еще один объемный метаанализ 46 РКИ был опубликован Duan Y, et al. в 2017г (ТМАД в течение 6-12 мес.), где было установлено снижение САД и ДАД -4,0 мм рт.ст. (95% ДИ [-5,1; -2,9]; p<0,001) и -2,0 мм рт.ст. (95% ДИ [-2,6; -1,4]; p<0,001), соответственно, также с более высокими шансами на контролируемость АД (ОШ 1,16 [1,08; 1,25]) [21].

Особого внимания заслуживают 2 крупных и продолжительных РКИ, TASMINH2 (Telemonitoring and/or Self-Monitoring of Blood Pressure in Hypertension) с результатами по снижению офисного САД в группе вмешательства на -12,9 мм рт.ст. и -17,6 мм рт.ст. спустя 6 и 12 мес. (однако межгрупповые различия оказались не столь велики: максимальные различия -5,4 мм рт.ст.) [22]. Последующий проект TASMINH4 подтвердил изначальную гипотезу о результативности ТМАД, однако только по сравнению с традиционным подходом офисных визитов (-4,7 мм рт.ст. 95% ДИ [-7,0; -2,4]), в то время как в группе стандартного СКАД аналогичная разница по эффекту составила только -1,2 мм рт.ст. (95 % ДИ [-3,5; +1,2]) [23].

Заметим, что влияние ТМАД в исследованиях более выражено в отношении офисных показателей АД, тогда как среднесуточный уровень АД изменяется не столь заметно (-4,71 vs -3,48 мм рт.ст. в группе контроля, p<0,001) [24].

Роль ТМАД в повышении качества жизни, приверженности пациентов и снижении терапевтической инертности

С переходом к ценностно-ориентированной парадигме здравоохранения, мнение и переживания пациента выходят на первый план, наряду с клинической и экономической полезностью любого вмешательства [25]. Пациент-центрированность лечения логическим образом пересекается с приверженностью к лечению [26].

Несмотря на крайне небольшое количество исследований, в основном зарубежные РКИ по ТМАД фиксировали изменения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖ), предоставляя результаты так называемого PROM-анализа (patient-reported outcome measures — показатели исходов, сообщаемых пациентами). В ранней работе Madsen LB, et al. была проведена, среди прочего, оценка пациент-ориентированной эффективности ТМАД среди 223 пациентов, показавшая значимое снижение показателей “физической боли” (bodily pain) базового опросника MOS SF-36 в группе вмешательства (p=0,026). Однако балльная оценка остальных доменов осталась сопоставимой среди пациентов обеих групп [27]. Более свежие исследования TASMINH2 и TASMINH4 (СКАД с дополнительной поддержкой и ТМАД, соответственно) указывают на значительное улучшение показателей КЖ (базовый опросник EQ-5D) к концу 6- и 12-мес. наблюдения, впрочем как и на клиническую эффективность телемониторинга [22, 23]. Схожая картина показана исследователями из Тайваня, которые обнаружили устойчивое повышение балльной оценки EQ-5D (p<0,01) в группе пациентов (n=222), использующих ТМАД, по сравнению с контрольной группой больных (n=111) [28]. Исследование, проведенное нашей группой в рамках пилотного проекта, также указывает на тенденцию к повышению КЖ на основании опросников MOS SF-36, а также на снижение выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS [29]. Следует заметить, что во всех описанных выше исследованиях PROM-анализ был выполнен с использованием лишь базовых опросников и шкал. Если в TASMINH это было продиктовано необходимостью последующего экономического анализа “затраты-полезность” (EQ-5D для извлечения показателя utility) [30], то в других исследованиях это может быть одним из недостатков. В последние годы все чаще PROM-анализ рекомендуется выполнять используя многокомпонентные, разнородные и болезнь-специфичные опросники, которые считаются более надежными, в результате чего анализ становится валидным и точным [31, 32]. В данный момент наша исследовательская группа разработала PROM “ИСПАГ” из 35 элементов и 4 доменов [33], специфичный для АГ, который планируется использовать в дальнейших работах по изучению ТМАД.

Важным аспектом является влияние ТМАД на приверженность и удержание на терапии. Исследование Friedman RH, et al. продемонстрировало улучшение приверженности в группе вмешательства (ТМАД и удаленные консультации) на 7% по сравнению с группой контроля (p=0,03) [34]. В другом РКИ 2009г выявлен схожий положительный паттерн более высокой приверженности к назначенному врачом лечению, т.к. пациенты реже самостоятельно изменяли состав АГТ и дозы АГП (8,7% vs 13,5%; p=0,04) [35]. Результаты недавнего РКИ MediSAFE-BP, проведенного Morawski K, et al. в 2018г, подчеркнули эффективность ТМАД как одной из мер повышения приверженности к АГТ (+0,4 балла по шкале Morisky; 95% ДИ [+0,1; +0,7]; p=0,01) [36]. Систематизированные данные 13 РКИ обозначили вполне приемлемые показатели приверженности пациентов с АГ (в т.ч. с осложнениями) к АГТ или в целом к расписанию выполнения процедур протоколов (от 78% до 90%) [37]. В противопоставление можно представить

обзор исследований под эгидой Кокрановской библиотеки (12 РКИ), где сообщалось об ограниченном и недостоверном влиянии ТМАД на приверженность и КЖ [38].

Другим аспектом изучения был эффект внедрения ТМАД и на активность врачей по контролю за состоянием пациентов, назначению адекватной тяжести заболевания АГТ. Исследование эффективности дистанционного патронажа пациентов с АГ Посненковой О. М. и др. в 2015г показало, что наряду с положительной динамикой САД (-20 мм рт.ст.), на 12% увеличилась доля пациентов, которым была назначена рекомендуемая профессиональными сообществами комбинированная АГТ (p=0,04) [39]. Исследование HyperLink также показало отчетливое повышение активности врачей в отношении АГТ: схема лечения была изменена практически у 18% пациентов в активной группе (ТМАД + консультирование фармацевтом) по сравнению с 8% в контрольной группе (p<0,01) [40]. Это связано со своевременным получением врачом информации и недостаточном эффекте терапии. Напротив, субисследование HINTS в 2011г показало, что врачи, участвующие в ТМАД, реагируют на полученные дистанционно показатели АД так же, как если бы общались с пациентами очно, не интенсифицируя АГТ на основании лишь единичных повышений АД у стабильно нормотензивных пациентов [41].

До сих пор минимален объем аналитической информации об удобстве использования пациентами, участвующими в клинических испытаниях, программ и/или сервисов для ТМАД. Одним из немногих стало *post hoc* субисследование HITS, в котором был продемонстрирован положительный опыт более половины из опрошенных 25 пациентов (повышение осознанности при выполнении СКАД, вовлеченности в процесс лечения). В уже упоминавшемся пилотном исследовании, проведенном в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, было показано, что пациенты экспертного центра по лечению АГ склонны к использованию новых технологий, в т.ч. ТМАД, в отличие от врачей, и после первых 3 мес. работы с программным обеспечением большая доля больных высказывает желание и далее продолжать дистанционное наблюдение [29]. Субъективный положительный эффект был показан в некоторых небольших клинических исследованиях, метаанализах и обзорах [37, 42, 43], но все они не имели каких-либо жестких точек и были достаточно короткими.

Важно понимать, что качественная оценка, полученная в интервью с пациентами после завершения исследования, не тождественна объективным способам получения информации об удобстве работы с программой, опыте участия в подобного рода исследованиях. Заметными шагами на пути к пониманию лучшего способа реализации ТМАД стало промежуточное и окончательное получение обратной связи от пользователей, и, что более важно, объективизация этой обратной связи посредством показателей удовлетворённости медицинской помощью (patient reported experience measures, PREMs) [37] и специальных опросников по практичности/удобству использования (usability) [38].

Самым главным моментом, который ограничивает сегодня экспертов в намерении рекомендовать данную технологию для широкой практики, является недостаток сведений о продолжительности эффекта ТМАД, что мешает определению долгосрочной результативности и отчасти оценке влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность. Не менее спорным аспектом является неоднозначность в отношении наилучшего способа ТМАД, в особенности, технического сопровождения и данных об экономической целесообразности этого подхода. Поскольку больные АГ составляют подавляющее большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и речь идет о многих миллионах пациентов в каждой стране, то вопросы долговременного эффекта и экономических результатов выступают на первый план. Таким образом, выделяются три группы ограничивающих факторов, которые последовательно проанализированы ниже.

Отсутствие лонгитудинальных исследований, тенденция к постепенному "ускользанию" эффекта ТМАД, сопутствующая чрезмерная интенсификация терапии

Как было сказано выше, длительность большинства исследований не превышает 6-12 мес. В единичных РКИ она превышает срок в 12 мес. и достигает максимума 24 мес. При этом вмешательства, представленные в этих немногочисленных исследованиях по дистанционной поддержке пациентов с АГ, в основном представлены продленной телефонной поддержкой средним медицинским персоналом, следовательно, не представляют особого интереса с позиции истинного цифрового или мобильного здравоохранения.

В одном из таких исследований, проведенном в 2012г Hebert PL, et al., активное наблюдение (СКАД + телефонная поддержка) длилось 9 мес. с последующим пассивным наблюдением до 18 мес., что сопровождалось снижением САД на -7,0 мм рт.ст. (95% ДИ [-13,4; -0,6]) по окончанию активного периода, но к концу исследования, после периода не столь активного наблюдения, различия между группами оказались статистически не значимыми (+0,7 мм рт.ст. (95% ДИ [-5,5; 7,0]). Достижение целевого АД также не отличалось от контрольной группы стандартного наблюдения (скорректированная разница 6,6 мм рт.ст. [-7,5; 20,6]) [44].

В качестве второго показательного примера можно привести РКИ с 2×2 факториальным дизайном со значимым снижением АД спустя 12 мес. (СКАД + теле-

фонная поддержка медсестрой и поведенческое вмешательство) на -3,3 мм рт.ст. (95% ДИ [-5,7; -0,8]; p=0,009) по сравнению со стандартным подходом. Несмотря на то, что даже спустя 2 года наблюдения сохранялось небольшое снижение АД в активной группе (-3,9 мм рт.ст. (95% ДИ [-6,9; -0,9]); p=0,01), дальнейшего снижения АД в группе комбинированного вмешательства не происходило даже при использовании большого штата сотрудников и оборудования для всесторонней поддержки пациентов. Наблюдалось также снижение приверженности к вмешательству со временем: из 158 рандомизированных пациентов в первые 2 мес. наблюдения 91% активно заполнял данные СКАД, а в последние 2 мес. исследования доля пациентов, соблюдающих протокол СКАД, снизилась до 64% [45].

Отечественное исследование Kiselev AR, et al. (2012) показало, что активное сопровождение пациентов с АГ с помощью дистанционных технологий (ТМАД с помощью SMS-поддержки) позволяет добиться очевидных клинических результатов уже в первый месяц после начала наблюдения, однако дальнейшего снижения показателей АД к концу исследования не наблюдалось (САД 128,7±10,1 мм рт.ст. vs 129,7±9,8 мм рт.ст.), при этом показатели достижения контроля АД и вовсе имели отрицательную тенденцию (84% нормотензивных пациентов в первый месяц vs 77% к концу исследования) [46]. Важной особенностью этого проекта можно назвать зафиксированный высокий процент “выпадения” из-под наблюдения (loss to follow-up) пациентов активной группы в процессе наблюдения (36% vs 0% в группе контроля). Исследователями было показано, что половина пациентов самостоятельно перестают участвовать в ТМАД из-за потери интереса по достижении эффекта и стабильном нахождении в целевом диапазоне АД. Схожие результаты обнаруживаются в уже обсуждавшемся клиническом эксперименте: 35 пациентов из 97 в течение года перестали отвечать на SMS-запросы [39].

Более того, некоторые метаанализы РКИ не показывают существенного положительного эффекта от внедрения ТМАД. Так, Widmer RJ, et al. (2015), основываясь на результатах 9 РКИ (ТМАД), сделали вывод о том, что, хотя значимо редуцируется относительный сердечно-сосудистый риск до 0,61 (95% ДИ [0,46; 0,80]; p<0,001), снижение офисного САД на фоне ТМАД очень скромное (-1,2 мм рт.ст.; 95% ДИ [-2,9; +0,6]; p=0,19) [47].

Борьба с терапевтической инертностью имеет свою обратную сторону — зачастую врачи, участвующие в исследованиях с применением ТМАД, слишком расширяют палитру АГТ или увеличивают дозировки ранее рекомендованных АГП. В упоминавшемся систематическом обзоре наблюдалась статистически значимая интенсификация лечения (+0,4 АГП; 95% ДИ [0,17; 0,62]; p<0,001) [37]. Аналогично в другом метаанализе 5 РКИ (ТМАД) также указывалось на увеличение количества АГП (+0,22; 95% ДИ [+0,02; +0,43]; p<0,05) [24]. Один из самых крупных обзоров ТМАД (суммарно включил 13875 пациентов) также свидетельствует об увеличении медикаментозной нагрузки по сравнению со стандартной очной помощью пациента с АГ [14]. Margolis KL, et al. в одном из самых продолжительных исследований (18 мес. ТМАД с поддержкой фармацевтом) также указывают на значимое увеличение назначаемых препаратов в активной группе с 1,6 до 2,2 по сравнению с группой контроля с 1,6 до 1,7 ($p_{межгрупповая}$<0,001) [40], что сопровождалось нарастанием риска побочных эффектов.

Отсутствие истинной оценки “жестких” конечных точек

В подавляющем большинстве исследований по ТМАД ключевыми конечными точками являлись различия в достигнутом АД и/или частота и скорость достижения целевых значений офисного или суточного АД. Однако ни в одном из опубликованных исследований не был оценен *прямой* эффект ТМАД на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, так называемые “жесткие конечные точки” (hard endpoints). Отсутствие изучения влияния ТМАД на жесткие конечные точки является следствием доказательств краткосрочной эффективности, на которой останавливаются большинство исследователей, а также характера заболевания *per se* — длительно текущего без или с минимальной клинической симптоматикой, отложенным возникновением сердечно-сосудистых катастроф у большинства пациентов.

Одним из потенциальных путей преодоления этих ограничений является Марковское моделирование отдалённого эффекта на значительный временной горизонт. Этот метод позволяет прогнозировать течение заболевания, учитывая вероятности развития осложнений и неблагоприятных исходов. Модели интегрируют первоначальный эффект выбранного пути лечения, обеспечивая единый клинико-экономический результат. Следовательно, при скромном времени реального наблюдения, но с надежными эпидемиологическими данными, удается добиться достаточно валидных результатов, получаемых на завершающем этапе — “затраты-полезность”. На современном этапе развития здравоохранения, принятие большинства решений в области возмещения затрат на медицинские технологии (вмешательства) в странах с прогрессивными экономическими системами основывается на итоге этого анализа Марковской модели — продолжительность жизни с учетом ее качества (QALY — “количество лет нахождения в определенном состоянии здоровья”, умноженное на “качество жизни в этом состоянии”) [48, 49].

Определяющие зарубежные РКИ в области ТМАД с результатами анализа "затраты-полезность" были проведены во второй половине 2010-х годов группой исследователей консорциума TASMINH. Сравнивая стандартный подход периодического очного наблюдения и ТМАД, исследователи показали, что прогнозируемая эффективность вмешательства может составлять +0,18 QALY, при этом стоимость дополнительного QALY была немногим ниже 5 тыс. фунтов, что экономически приемлемо при экстраполяции достигнутого результата на 35-летний горизонт [50]. Но данные расчеты предполагают, что долгосрочные эффекты будут сохраняться на протяжении этих 35 лет, что является большим допущением. С другой стороны, рассматривая 5-летнюю или 10-летнюю перспективу, значения получаемого QALY драматически малы (всего +0,01 и +0,02 QALY, соответственно), что может быть связано с особенностями популяции пациентов, включенных в исследование (АГ 1 степени, низкая коморбидность и умеренный сердечно-сосудистый риск). В исследовании-преемнике при скромном различии клинического эффекта между СКАД и ТМАД было показано крайне ограниченное увеличение QALY (+0,04 и +0,02 при 20-летнем горизонте моделирования, соответственно), хотя и относительно экономически эффективное [51]. Существенен тот факт, что при статистически незначимых отличиях СКАД и ТМАД в снижении АД (и, следовательно, риска осложнений), последний будет стоить системе здравоохранения в 10 раз больше в 5-летней перспективе (~19 тыс. vs ~180 тыс. фунтов за 1 QALY). Анализ чувствительности, направленный на вариацию входящих в модель переменных, показал, что более всего влияла на потенциальную стоимость QALY именно цена технической поддержки ТМАД (в случае изначального снижения ее на 20 фунтов можно добиться практически идентичных показателей коэффициента приращения полезности затрат). Определенным негативным результатом можно считать исследование Reed SD, et al., где показана запредельная стоимость QALY при использовании ТМАД ($23 тыс./QALY), хотя и с меньшим горизонтом событий (12 лет) [52]. Таким образом, стоимость технологии в соотнесении с ее полезностью может стать решающим аргументом для принятия или непринятия решения о широком практическом применении.

Широкое применение QALY как ключевого критерия оценки целесообразности вмешательства в России вызывает трудности в основном за счет методологических и правовых ограничений. На данный момент отсутствуют стандартизованная методика расчета, единые тарифы для перевода профилей состояния здоровья в "полезность" [49]. Несмотря на это, уже доступны обнадеживающие результаты пилотных отечественных исследований по клинико-экономической эффективности комбинированной АГТ [53] и дорогостоящих процедур (к примеру, радиочастотная катетерная аблация симпатических почечных нервов) [54].

Результаты моделирования клинико-экономической эффективности лишь отчасти можно экстраполировать на популяцию. Для этого требуются специальные подходы, например, расчет популяционной атрибутивной эффективности. Этот показатель характеризует популяционную составляющую эффективности и зависит от того, насколько широк охват ТМАД в исследуемых группах. Данная методика определения эффективности может быть полезна для организаторов здравоохранения в процессе распределения финансовых ресурсов отдельной организации или региона в целом, избегая субъективности оценки. На основании полученных данных ТМАД в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" (240 пациентов) был рассчитан показатель популяционной атрибутивной эффективности, который указывает на то, что применение ТМАД увеличивает вероятность достижения целевых показателей АД в представленной популяции пациентов на 36,7% (95% ДИ [24,1; 49,2]) [55]. Кроме того, на макроэкономическом уровне Олейников В. Э. и др. показали, что внедрение ТМАД в России на уровне региона представляется как быстроокупаемый (и доходный) метод, внедрение которого ведёт к снижению затрат на оказание медицинской помощи [56]. При этом данное исследование рассматривало идеальную ситуацию, не учитывая выпадение пациентов из охвата ТМАД и снижение эффективности со временем.

Отсутствие технической и организационной стандартизации ТМАД

Технологические решения для реализации ТМАД крайне разнообразны. Однако стандартной схемы и оптимального подхода к организации дистанционного мониторирования АД до сих пор четко не описано. Этому способствует разнообразие применяемых в РКИ методик, дизайна, индивидуальные или субгрупповые особенности пациентов-участников, широкий спектр программ и приложений (что напрямую зависит от скорости технического прогресса и активности бизнес-структур, разрабатывающих инновации) [57]. Разнородность ТМАД выражается также и в количестве задействованных специалистов, дополнительного персонала в процессе практической реализации. Речь зачастую идет о формировании целых мультидисциплинарных команд. К примеру, в каждом из 17 РКИ (ТМАД), систематизированных Omboni S и Sala E (2015), был задействован большой штат сотрудников (врачи, медицинские сестры, фармацевты), что, с одной стороны, положительно сказалось на клинической эффективности вмешательства (снижение САД на -8,9 мм рт.ст. 95% ДИ [-11,4; -6,3]),

но потребовало значительных человеческих и финансовых ресурсов [58]. С учетом особенностей сформировавшейся структуры оказания медицинской помощи пациентам с АГ в России, в особенности меньшей задействованности фармацевтических работников в рутинном наблюдении пациентов, такой подход сомнителен по эффективности за пределами пилотных исследований.

Стандартная и современная схема ТМАД заключается в следующем. Измерительный прибор (тонометр) должен быть оборудован внутренней памятью для сохранения данных об измерениях АД. Эти показатели могут быть выгружены на персональный компьютер в виде единого защищенного (формат "только для чтения") файла. Файл пересылается пациентом периодически (асинхронно) через стационарную или мобильную широкополосную сеть Интернет на удаленные серверы или в облачные хранилища (в это время данные шифруются с помощью специальных стандартных протоколов с целью обеспечить их целостность, безопасность). После получения данных на центральном сервере (удаленный компьютер медицинской организации) они обрабатываются (расшифровываются) для предоставления автоматически сгенерированного отчета (в зависимости от того, применяются ли методики искусственного интеллекта, машинного обучения или нет) или (чаще) электронный отчет проверяется и подтверждается врачом или иным медицинским работником с аналитикой и рекомендациями. Последний шаг — медицинское заключение направляется пациенту любым удобным и безопасным способом [13]. Такой вариант ТМАД называется традиционным (conventional blood pressure telemonitoring).

Следует сказать, что ТМАД на сегодняшний день — это не только обмен отчетностью между врачом и пациентом; важна так называемая "цифровая среда", которая помогает наладить контакт, приблизить дистанционный опыт общения к естественному, предоставить возможности для упрощения исключительно механического этапа (телемониторирования *per se*), чтобы сосредоточиться на дополнительных вмешательствах. На данном этапе развития технологий создать такую среду проще всего в мобильных приложениях.

Мобильный ТМАД (m-Health) работает приблизительно по той же схеме, но первоочередное связующее звено между тонометром и центральным сервером — мобильное приложение для смартфона или планшетного устройства. В зависимости от исполнения этих приложений и опционала, данные СКАД могут быть перенесены в него вручную, либо переданы по Bluetooth напрямую немедленно (в режиме реального времени). Последний вариант помогает устранить множество ограничений СКАД, но также ограничивает потенциальных пользователей, т.к. тонометры с функцией беспроводной передачи данных, впрочем, как и оснащение приложения этой возможностью, требуют внушительных затрат (со стороны пациента и разработчика, соответственно). Некоторые приложения могут и вовсе превратить мобильное устройство в безманжеточный аппарат для измерения АД благодаря интеграции с цифровым устройством данных плетизмографии, но этот подход пока что является предметом экспериментальных исследований в связи с крайне низкими чувствительностью и специфичностью [59, 60]. В целом количество мобильных приложений для ТМАД на рынке увеличивается ежегодно, однако только малая доля из них может считаться пригодными для повседневной медицинской работы: анализ 107 мобильных медицинских приложений для ТМАД показал, что только 2,8% из них были разработаны медицинскими учреждениями (или с участием медицинского специалиста), и **ни к одному из них** не имелось никаких сопроводительных документов, подтверждающих соответствие клиническим Рекомендациям и/или официального метрологического одобрения от соответствующих инстанций [61].

В западных странах первостепенным фактором активного внедрения телемедицинского наблюдения пациентов становится цифровая безопасность и защита персональных данных [62]. В последние годы на этот факт обращается все больше внимания и в Российской Федерации. На данный момент запуск дистанционного наблюдения по типу "врач-пациент" невозможен без полного соответствия правовой базе: Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья", Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ "О защите персональных данных" и Федеральный закон от 27.07.2006 № 149-ФЗ "Об информации, информационных технологиях и о защите информации".

Поэтому крайне важным видится создание локальных, региональных или федеральных нормативных актов и регламентов по телемедицинскому взаимодействию с универсальной базовой структурой и специфичными для нозологических единиц разделами; детальная проработка самого программного обеспечения с учетом имеющихся отечественных и зарубежных научных и практических наработок; альфа- и бета-тестирование на ограниченной выборке пациентов и врачей [63].

Заключение

ТМАД, совмещенное с дистанционным консультированием, является быстро развивающейся технологией, которая потенциально может изменить процесс диагностики и лечения пациентов с АГ. Однако базовыми условиями для широкого внедрения явля-

ются проспективные рандомизированные исследования с хорошо продуманным дизайном, заслеплением, оценкой жестких конечных точек, а также стремление к универсальности технической составляющей, прежде всего удобству, надежности и безопасности. На сегодняшний день, несмотря на всю привлекательность технологии и востребованность в некоторых подгруппах пациентов, нет убедительных данных, говорящих об экономических преимуществах и целесообразности повсеместного внедрения ТМАД как альтернативы стандартному подходу диспансерного наблюдения пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Литература/References

1. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent Findings in the Genetics of Blood Pressure: How to Apply in Practice or Is a Moonshot Required? Curr Hypertens Rep. 2018;20. doi:10.1007/s11906-018-0863-1.
2. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. Hypertension. 2019;74:450-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13437.
3. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. May Measurement Month 2019. Hypertension. 2020;76:333-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874.
4. Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. Journal of Hypertension. 2020;38:579-87. doi:10.1097/HJH.0000000000002294.
5. Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, et al. Self-Measured Blood Pressure Monitoring at Home: A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association. Circulation. 2020;142:e42-e63. doi:10.1161/CIR.0000000000000803.
6. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. BMJ. 2011;342:d3621. doi:10.1136/bmj.d3621.
7. Fuchs SC, de Mello RGB, Fuchs FC. Home Blood Pressure Monitoring Is Better Predictor of Cardiovascular Disease and Target Organ Damage than Office Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Cardiol Rep. 2013;15:413. doi:10.1007/s11886-013-0413-z.
8. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. Hypertension. 2016;68:54-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07201.
9. McGowan N, Padfield PL. Self blood pressure monitoring: a worthy substitute for ambulatory blood pressure? J Hum Hypertens. 2010;24:801-6. doi:10.1038/jhh.2010.15.
10. Carrera PM, Lambooij MS. Implementation of Out-of-Office Blood Pressure Monitoring in the Netherlands: From Clinical Guidelines to Patients' Adoption of Innovation. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1813. doi:10.1097/MD.0000000000001813.
11. Ringrose JS, Bapuji R, Coutinho W, et al. Patient perceptions of ambulatory blood pressure monitoring testing, tolerability, accessibility, and expense. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22:16-20. doi:10.1111/jch.13760.
12. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, et al. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. Am J Hypertens. 1998;11:1413-7. doi:10.1016/s0895-7061(98)00241-6.
13. Omboni S, Panzeri E, Campolo L. E-Health in Hypertension Management: an Insight into the Current and Future Role of Blood Pressure Telemonitoring. Curr Hypertens Rep. 2020;22:42. doi:10.1007/s11906-020-01056-y.
14. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2017;14:e1002389. doi:10.1371/journal.pmed.1002389.
15. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J. 2020;14;55:2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020.
16. Bashshur R, Doarn CR, Frenk JM, et al. Telemedicine and the COVID-19 Pandemic, Lessons for the Future. Telemed J E Health. 2020;26(5):571-573. doi:10.1089/tmj.2020.29040.rb.
17. Ionov MV, Zvartau NE, Emelyanov IV, et al. Telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. Looking for new ways to do old jobs. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2019;25(4):337-56. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Емельянов И.В. и др. Телемедицинское наблюдение и консультирование пациентов с артериальной гипертензией. Старые проблемы — новые возможности. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):337-56. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-337-356.
18. Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. Telemedicine and out-of-office blood pressure monitoring: up-to-date view of ESC/ESH. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2018;24(6):631-6. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Телемедицина и амбулаторные способы измерения артериального давления: современная позиция ESC/ESH. Артериальная гипертензия. 2019;24(6):631-6. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-631-636.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
20. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. J Hypertens. 2013;31:455-67; discussion 467-468. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
21. Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. J Hum Hypertens. 2017;31:427-37. doi:10.1038/jhh.2016.99.
22. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:163-72. doi:10.1016/S0140-6736(10)60964-6.
23. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:949-59. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X.
24. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Systematic reviews and meta-analyses of home telemonitoring interventions for patients with chronic diseases: a critical assessment of their methodological quality. J Med Internet Res. 2013;15:e150. doi:10.2196/jmir.2770.
25. Bae J-M. Value-based medicine: concepts and application. Epidemiol Health. 2015;37:e2015014. doi:10.4178/epih/e2015014.
26. Lee CJ, Park WJ, Suh J-W, et al. Relationship between health-related quality of life and blood pressure control in patients with uncontrolled hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020. doi:10.1111/jch.13941.
27. Madsen LB, Kirkegaard P, Pedersen EB. Health-related quality of life (SF-36) during telemonitoring of home blood pressure in hypertensive patients: A randomized, controlled study. Blood Pressure. 2008;17:227-32. doi:1080/08037050802433701.
28. Kao C-W, Chen T-Y, Cheng S-M, et al. A Web-Based Self-Titration Program to Control Blood Pressure in Patients With Primary Hypertension: Randomized Controlled Trial. Journal of Medical Internet Research. 2019;21:e15836. doi:10.2196/15836.
29. Ionov MV, Yudina YS, Avdonina NG, et al. Patient-oriented assessment of blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients: a pilot project. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2018;24:15-28. (In Russ.) Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018;24:15-28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28.
30. Oj W, H N, Nj S. QALYs in Cost-Effectiveness Analysis: An Overview for Cardiologists. Heart (British Cardiac Society). 2015;101. doi:10.1136/heartjnl-2015-308255.
31. Zhi L, Qiaojun L, Yanbo Z. Development and validation of patient-reported outcomes scale for hypertension. Int J Qual Health Care. 2015;27:369-76. doi:10.1093/intqhc/mzv060.
32. Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). Health Serv Insights. 2013;6:61-8. doi:10.4137/HSI.S11093.
33. Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, et al. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3438. (In Russ.) Ионов М.В., Звартау Н.Э., Дубинина Е.А. и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3438. doi:10.15829/1560-4071-2019-3438.
34. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. Am J Hypertens. 1996;9:285-92. doi:10.1016/0895-7061(95)00353-3.
35. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. J Hypertens. 2009;27:198-203. doi:10.1097/hjh.0b013e3283163caf.
36. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, et al. Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control: The MedISAFE-BP Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178:802-9. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0447.
37. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. Curr Hypertens Rep. 2015;17:535. doi:10.1007/s11906-015-0535-3.

38. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD012675. doi:10.1002/14651858.CD012675.pub2.
39. Posnenkova OM, Korotin AS, Ionova TS, et al. Healthcare system for patients with acute coronary syndrome in Saratov region. Cardio-IT. 2015;2:e0304. (In Russ.) Посненкова О.М., Коротин А.С., Ионова Т.С. и др. Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций. Кардио-Ит. 2015;2:e0304. doi:10.15275/cardioit.2015.0203.
40. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:46-56. doi:10.1001/jama.2013.6549.
41. Crowley MJ, Smith VA, Olsen MK, et al. Treatment intensification in a hypertension telemanagement trial: clinical inertia or good clinical judgment? Hypertension. 2011;58:552-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174367.
42. Bobrie G, Postel-Vinay N, Delonca J, et al. Self-measurement and self-titration in hypertension: a pilot telemedicine study. Am J Hypertens. 2007;20:1314-20. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.08.011.
43. Parati G, Dolan E, McManus RJ, et al. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:1128-32. doi:10.1111/jch.13305.
44. Hebert PL, Sisk JE, Tuzzio L, et al. Nurse-led disease management for hypertension control in a diverse urban community: a randomized trial. J Gen Intern Med. 2012;27:630-9. doi:10.1007/s11606-011-1924-1.
45. Bosworth HB, Olsen MK, Grubber JM, et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;151:687-95. doi:10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00148.
46. Kiselev AR, Gridnev VI, Shvartz VA, et al. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension. J Am Soc Hypertens. 2012;6:346-55. doi:10.1016/j.jash.2012.08.001.
47. Widmer RJ, Collins NM, Collins CS, et al. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2015;90:469-80. doi:10.1016/j.mayocp.2014.12.026.
48. Yagudina RI, Sorokovikov IV. Methodology of cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology. 2012;5:9-12. (In Russ.) Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа "затраты-полезность" при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012;5:9-12.
49. Musina NZ, Fedyaeva VK. The use of QALY as an integral measure of effectiveness in the evaluation of medical technologies. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya/Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017;10:66-71. (In Russ.) Мусина Н.З., Федяева В.К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2017;10:66-71. doi:10.17749/2070-4909.2017.10.1.066-071.
50. Kaambwa B, Bryan S, Jowett S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a cost-effectiveness analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:1517-30. doi:1177/2047487313501886.
51. Monahan M, Jowett S, Nickless A, et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4). Hypertension. 2019;73:1231-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12415.
52. Reed SD, Li Y, Oddone EZ, et al. Economic evaluation of home blood pressure monitoring with or without telephonic behavioral self-management in patients with hypertension. Am J Hypertens. 2010;23:142-8. doi:10.1038/ajh.2009.215.
53. Maksimchuk-Kolobova NS, Tarlovskaya EI, Malchikova SV. Economic evaluation of combined therapy of arterial hypertension by Markov's modeling. Ration Pharmacother Cardiol. 2013;9(3):251-7. (In Russ.) Максимчук-Колобова Н.С., Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Экономическая оценка эффективности комбинированной терапии артериальной гипертензии с помощью Марковского моделирования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(3):251-7.
54. Kontsevaya AV, Suvorova EI, Khudyakov MB. Economic efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension: results of markov modeling. Kardiologiia. 2014;1:41-8. (In Russ.) Концевая А.В., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономическая эффективность ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией: результаты Марковского моделирования. Кардиология. 2014;1:41-8. doi:10.18565/cardio.2014.1.41-47.
55. Ionov MV, Zhukova OV, Zvartau NE, et al. Assessment of the clinical efficacy of telemonitoring and distant counseling in patients with uncontrolled hypertension. Therapeutic Archive. 2020;92(1):49-55. (In Russ.) Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э. и др. Оценка клинической эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Терапевтический Архив. 2020;92(1):49-55. doi:10.26442/00403660.2020.01.000481.
56. Oleynikov VE, Chizhova OV, Dzhazovskaya IN, et al. Economic justification of the application of the automatic remote blood pressure monitoring. Health Care of the Russian Federation. 2019;63:14-21. (In Russ.) Олейников В.Э., Чижова О.В., Джазовская И.Н. и др. Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63:14-21. doi:10.18821/0044-197X-2019-63-1-14-21.
57. Parati G, Ochoa JE, Postel-Vinay N, et al. Home Blood Pressure Telemonitoring: Conventional Approach and Perspectives from Mobile Health Technology. 2020. doi:10.1007/978-3-030-23065-4_11.
58. Omboni S, Sala E. The pharmacist and the management of arterial hypertension: the role of blood pressure monitoring and telemonitoring. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13:209-21. doi:10.1586/14779072.2015.1001368.
59. Plante TB, Urrea B, MacFarlane ZT, et al. Validation of the Instant Blood Pressure Smartphone App. JAMA Intern Med. 2016;176:700-2. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0157.
60. Will Cuffless Blood Pressure Make the Sphygmomanometer Obsolete? http://www.medscape.com/viewarticle/931926 (July 27, 2020).
61. Kumar N, Khunger M, Gupta A, et al. content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. J Am Soc Hypertens. 2015;9:130-6. doi:10.1016/j.jash.2014.12.001.
62. Dorsey ER, Topol EJ. State of Telehealth. New England Journal of Medicine. 2016;375:154-61. doi:10.1056/NEJMra1601705.
63. Palacholla RS, Fischer N, Coleman A, et al. Provider- and Patient-Related Barriers to and Facilitators of Digital Health Technology Adoption for Hypertension Management: Scoping Review. JMIR Cardio. 2019;3:e11951. doi:10.2196/11951.

Академик РАН, профессор Оганов Рафаэль Гегамович (09.12.1937 – 24.09.2020)

Двадцать четвертого сентября 2020 года ушел из жизни **Оганов Рафаэль Гегамович**, известный российский кардиолог, ученый, клиницист, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РСФСР, лауреат премии Правительства РФ, почетный президент Российского кардиологического общества, главный редактор журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика".

Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов прошел большой жизненный и творческий путь от клинического ординатора до академика РАН, ученого, врача и педагога, широко известного в России и за рубежом. В 1966г окончил с отличием лечебный факультет 2 Государственного московского медицинского института, обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, возглавляемой академиком П. Е. Лукомским. Работа на кафедре была посвящена изучению симпатоадреналовой системы и нарушениям углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца, результаты которой послужили основой кандидатской и докторской диссертаций.

В 1982г был назначен директором Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, а с 1988г и по 2011г — директором Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ). Благодаря усилиям Рафаэля Гегамовича в Советском Союзе был создан научно-исследовательский центр, основной задачей которого были изучение и анализ эпидемиологической ситуации в стране, разработка и внедрение профилактических программ для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

В 1997г Оганов Р. Г. был избран член-корреспондентом, а в 2000г — действительным членом РАМН, в настоящее время — РАН. Постановлением Правительства РФ от 21 августа 2012 года академик РАН, профессор Оганов Р. Г. вошел в состав президиума ВАК Минобрнауки России.

Круг научных интересов академика, профессора Р. Г. Оганова всегда был очень широк и разнообразен. Выполненные под его руководством научные исследования позволили впервые в СССР и, затем в РФ получить данные о распространенности основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска среди всего населения страны, были разработаны программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 5-10 лет вперед, успешно проводились исследования, в которых изучалась распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей, школьников и студентов. Последние исследования позволили разработать и, в процессе длительного наблюдения, апробировать профилактические программы по формированию здорового образа жизни в детском и подростковом возрасте.

Основываясь на эпидемиологических исследованиях, выполненных под руководством академика Р. Г. Оганова, в России были созданы и претворены в жизнь крупные кооперативные программы не только по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, но и по интегрированной профилактике неинфекционных заболеваний, основанной на общности факторов риска. Эта концепция была в последствие реализована в виде международной программы СИНДИ, получившей широкую известность и признание за рубежом, результаты которой в настоящее время активно используются в практическом здравоохранении на региональном уровне.

Обладая высоким научным профессионализмом, мастерством, глубоким чувством долга и ответственности, академик РАН, профессор Оганов Рафаэль Гегамович по праву пользовался глубоким уважением в научном, медицинском мире, достойно представляя отечественную медицинскую науку на международном уровне. Признанием международного авторитета Оганова Рафаэля Гегамовича являлось включение его в состав Координационного комитета по созданию Европейской модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE, которая в настоящее время получила дальнейшее развитие и широко используется в России и странах Европы.

Академиком РАН, профессором Р. Г. Огановым создана и плодотворно функционирует научная школа эпидемиологии неинфекционных заболева-

ний и профилактической медицины. Он — автор и соавтор более 600 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом, автор и соавтор 8 патентов, 16 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются “Preventive Cardiology” (1985), “Кардиология” (2004), “Болезни сердца” (2006). Под руководством академика РАН, профессора Оганова Р. Г. были подготовлены и защищены 16 докторских и 30 кандидатских диссертаций, а его индексы научного цитирования — самые высокие в отечественных и международных базах.

Высокое чувство долга и ответственность, честность, требовательность, богатая научная эрудиция в сочетании с большим клиническим опытом — это качества, характерные для Рафаэля Гегамовича Оганова, благодаря которым он заслуженно пользовался и всегда будет пользоваться уважением своих учеников, медицинской и научной общественности в России и за рубежом.

Опыт ученого, клинициста, руководителя и хорошие организаторские способности академика РАН, профессора Р. Г. Оганова были востребованы не только в рамках ГНИЦ ПМ (в настоящее время – НМИЦ ТПМ). Благодаря его энергии, высокой научной эрудиции и человеческим качествам были достигнуты большие успехи в объединении кардиологов России, а академик РАН, профессор Р. Г. Оганов не случайно три срока занимал пост президента Всероссийского научного общества кардиологов. Он был главным редактором журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Рациональная фармакотерапия в кардиологии”, “Профилактическая Медицина”, членом редколлегии журнала “Кардиология”. Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов имеет Орден “Знак почета”.

Академик РАН, профессор Р. Г. Оганов обладал высокой внутренней культурой, личным обаянием, доброжелательностью, активной жизненной позицией, чувством справедливости и ответственности за судьбы людей.

Вся медицинская и научная общественность выражает искренние соболезнования родным и близким в связи с тяжелой утратой.

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

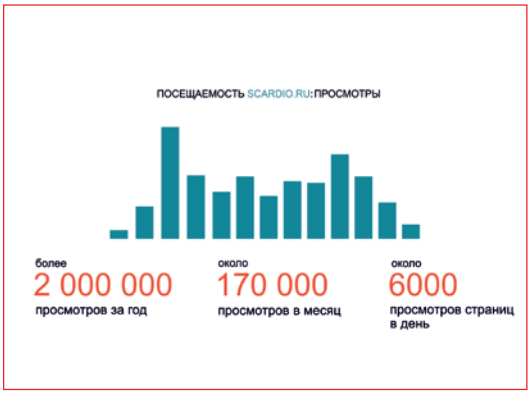
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Председатель редакционного совета

Шляхто Евгений Владимирович

Главный редактор

Дупляков Дмитрий Викторович



Российское кардиологическое общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям

6–7 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | КРАСНОДАР

27–28 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | ВОРОНЕЖ