

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СНнФВ

Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией

Опыт молекулярно-генетической диагностики ГКМП с помощью нанопорового секвенирования ДНК

Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей и взрослых с LQTS

Молекулярно-генетические особенности РКМП у российских детей

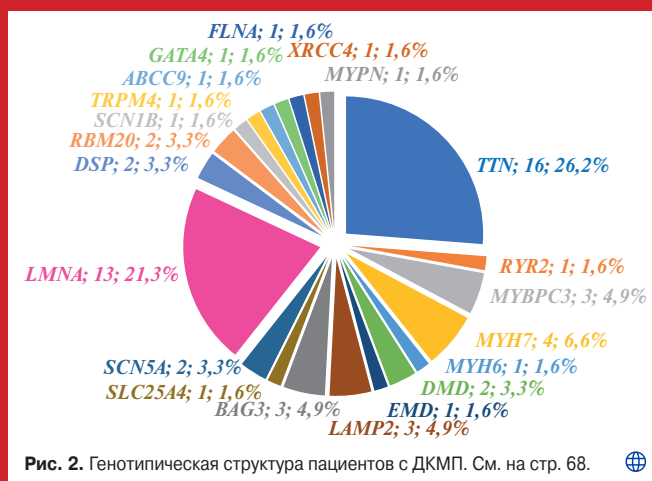
Генетические факторы риска ДКМП

Вариант нуклеотидной последовательности *FLNC* в семье с различными проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка

Клинические особенности постковидного периода. Регистр АКТИВ SARS-CoV-2. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения)

В ФОКУСЕ:

Генетика в кардиологии



СЕРДЦЕ НУЖДАЕТСЯ

В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ДЕКОМПЕНСАЦИИ СН¹

Пациенты особенно уязвимы в ранний период после стабилизации состояния^{2,*}

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической хронической СН развиваются эпизоды **декомпенсации СН³**
- В России **повторные госпитализации** после эпизода острой декомпенсации СН регистрируются у **31% пациентов в течение 1 месяца, а у 63,4% - на протяжении первого года⁴**
- **Смертность** пациентов с СНнФВ в течение **3 лет** после выписки из стационара составляет **от 20% до 48%⁵**

Патофизиологические механизмы развития СН и возможные точки приложения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз:⁶



Угнетение сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ имеет важное значение в прогрессировании заболевания^{7,8}

NO - оксид азота; ЛЖ - левый желудочек; РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; рГЦ - растворимая гуанилатциклаза; СН - сердечная недостаточность; СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

* На основании анализа серии пациентов с хронической СН после эпизода острой декомпенсации СН: в первые 6 месяцев наблюдались максимальные относительные различия показателей общей и сердечно-сосудистой смертности между пациентами (n=510), наблюдавшимися в специализированном центре лечения СН, и пациентами (n=432), наблюдавшимися в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства.

Литература. 1. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Circ Heart Fail. 2020;13(6):e007132. 2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Кардиология. 2020;60(4):91-100. 3. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2019;77(8):935-944. 4. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Кардиология. 2015;55(5):12-21. 5. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. 6. Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edn. Elsevier/Saunders; 2020. 7. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 13;76(15):1795-1807. 8. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:225-247.



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru
МА-M_VER-RU-0013-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

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

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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](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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (10) 2021

издается с 1996 г.

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

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-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

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревизивили 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 “Силиция-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 Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина 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 (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

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

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.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, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (10) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury 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

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

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

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Anna A. Kostareva (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,
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)
Igor 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 (Kazakhstan)
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)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К.,
Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю.,
Лясникова Е. А.

Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией
левого предсердия у пациентов с постинфарктным
кардиосклерозом и сердечной недостаточностью
с низкой фракцией выброса

9 Vakhrushev Yu. A., Kuular A. A., Lebedeva V. K.,
Kozyreva A. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu.,
Lyasnikova E. A.
RBM20 gene variants associated with left atrial dilatation
in patients with old myocardial infarction
and heart failure with reduced ejection fraction

Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А.,
Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В.

Спектр генетических вариантов в десмосомных генах
у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого
желудочка

16 Shestak A. G., Blagova O. V., Lutokhina Yu. A.,
Dzemeshevich S. L., Zaklyazminskaya E. V.
Spectrum of desmosomal gene variations in patients
with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Саидов М. З., Маммаев С. Н., Магадова Г. М.,
Баламирзоева Р. М., Магомедова З. Ш., Магомедова З. С.,
Гамзаева А. У.

Ассоциации генетических вариантов генов
ангиотензиногена и рецептора I ангиотензина II
с биомаркерами углеводного и липидного обмена
при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии
у жителей Дагестана

24 Saidov M. Z., Mammaev S. N., Magadova G. M.,
Balamirzoeva R. M., Magomedova Z. Sh., Magomedova Z. S.,
Gamzaeva A. U.
Association of angiotensinogen and angiotensin II receptor
type I polymorphisms with biomarkers of carbohydrate and
lipid metabolism in Dagestan residents with type 2 diabetes
and hypertension

Салахов Р. Р., Голубенко М. В., Павлюкова Е. Н.,
Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Валиахметов Н. Р.,
Марков А. В., Беляева Е. О., Канев А. Ф.,
Назаренко М. С.

Опыт молекулярно-генетической диагностики
гипертрофической кардиомиопатии с использованием
нанопорового секвенирования ДНК

36 Salakhov R. R., Golubenko M. V., Pavlyukova E. N.,
Kucher A. N., Babushkina N. P., Valiakhmetov N. R.,
Markov A. V., Belyaeva E. O., Kanev A. F.,
Nazarenko M. S.
Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy
using nanopore DNA sequencing

Чакова Н. Н., Комиссарова С. М., Засим Е. В.,
Долматович Т. В., Ребеко Е. С., Ниязова С. С.,
Заклязьминская Е. В., Плащинская Л. И.,
Дудко М. В.

Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей
и взрослых с синдромом удлиненного интервала QT

42 Chakova N. N., Komissarova S. M., Zasim E. V.,
Dolmatovich T. V., Rebeko E. S., Niyazova S. S.,
Zaklyazminskaya E. V., Plashchinskaya L. I.,
Dudko M. V.
Spectrum of mutations and their phenotypic manifestations
in children and adults with long QT syndrome

Савостьянов К. В., Басаргина Е. Н., Рябова Е. Е.,
Пушков А. А., Жанин И. С., Басаргина Е. Ю.,
Алексеева А. Ю., Муравьева Л. В., Гандаева Л. А.,
Фисенко А. П.

Молекулярно-генетические особенности формирования
рестриктивной кардиомиопатии у российских детей

52 Savostyanov K. V., Basargina E. N., Ryabova E. E.,
Pushkov A. A., Zhanin I. S., Basargina E. Yu.,
Alekseeva A. Yu., Muraveva L. V., Gandaeva L. A.,
Fisenko A. P.
Molecular genetic features of the development of restrictive
cardiomyopathy in Russian children

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д.,
Курушко Т. В., Даниленко Н. Г.

Генетические факторы риска дилатационной
кардиомиопатии

63 Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Levdansky O. D.,
Kurushko T. V., Danilenko N. G.
Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy

Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н.,
Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Киселева А. В.,
Дивашук М. Г., Харлап М. С., Корецкий С. Н.,
Синицын В. Е., Драпкина О. М.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC*
в семье с различными фенотипическими проявлениями
некомпактного миокарда левого желудочка

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.
от имени группы соавторов

Клинические особенности постковидного периода.
Результаты международного регистра "Анализ динамики
коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших
инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)".
Предварительные данные (6 месяцев наблюдения)

Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В.,
Горбатенко Е. А., Ярославская Е. И.

Факторы тромбоэмболического риска и предикторы
тромбоза ушка левого предсердия у пациентов Крайнего
Севера с неклапанной фибрилляцией предсердий

Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Калужин В. В.,
Калужина Е. В., Смирнова И. Н.

Прогностические факторы, определяющие изменения
сердечно-сосудистой системы в зависимости
от типа и интенсивности физических нагрузок
у квалифицированных спортсменов

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Гиляревский С. Р.

Влияние базовой терапии на частоту повторных
госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной
недостаточности: возможности и ограничения
в современной клинической практике

Сидоров А. В.

Антитромботический эффект препаратов
ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных
формах: есть ли разница?

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Докшин П. М., Малашичева А. Б.

Стволовые клетки сердца: надежда или миф? 

79 Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N.,
Kudryavtseva M. M., Mershina E. A., Kiseleva A. V.,
Divashuk M. G., Kharlap M. S., Koretsky S. N.,
Sinitsyn V. E., Drapkina O. M.

Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family
with different phenotypic manifestations of left ventricular
non-compaction

86 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G.
on behalf of co-authors

Clinical features of post-COVID-19 period. Results
of the international register "Dynamic analysis
of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors
(AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up

100 Khorkova N. Yu., Gizatulina T. P., Belokurova A. V.,
Gorbatenko E. A., Yaroslavskaya E. I.

Thromboembolic risk factors and predictors of left atrial
appendage thrombosis in Far North patients with nonvalvular
atrial fibrillation

107 Garganeeva N. P., Taminova I. F., Kalyuzhin V. V.,
Kalyuzhina E. V., Smirnova I. N.

Predictive factors of cardiovascular changes depending
on the type and intensity of physical activity in professional
athletes

LITERATURE REVIEWS

116 Gilyarevsky S. R.

Influence of standard heart failure therapy on readmission
rate: opportunities and limitations in modern clinical practice

127 Sidorov A. V.

Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug
formulations: is there a difference?

OPINION ON A PROBLEM

143 Dokshin P. M., Malashicheva A. B.

Heart stem cells: hope or myth? 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер Российского кардиологического журнала, посвященный генетическим детерминантам развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Содержание данного номера наглядно отражает тот значительный прогресс, который наблюдается сегодня в области отечественных биомедицинских исследований и, в частности, в области молекулярных и генетических исследований в кардиологии. Тематики представленных в номере статей в большой степени касаются моногенных и генетически-обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний, для которых в течение долгих лет словосочетание “неизвестная этиология” являлось составной частью определения. Сегодня же отечественные работы в этой области полностью соответствуют современному вектору международных исследований и происходят с применением новейших генетических технологий — секвенирования нового поколения, генно-инженерных методов и высокотехнологичных клеточных исследований. Материал предлагаемых в номере оригинальных исследований отражает многие зарубежные инновационные тренды в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний и представлен в соответствии с наиболее современными руководствами мирового кардиологического сообщества. Это относится и к проблеме интерпретации новых генетических вариантов неопределенной значимости, и к оптимальному использованию модельных клеточных культур, понятию и определению роли полиморфных генетических вариантов как модификаторов течения и прогноза заболевания и возможности их включения в современные шкалы расчета риска.



Отдельно хочется отметить широкую географию представленных исследований, наличие работ из различных регионов нашей страны и ближнего зарубежья, многие из них представлены в коллаборации, что свидетельствует о развитии сотрудничества внутри различных кардиологических сообществ страны, формировании принципов совместных научных исследований и совместном использовании ресурсной базы и клинических данных. Без данного подхода в области исследования редких патологий, коими во многом являются большинство заболеваний миокарда наследственного характера, невозможно эффективное проведение научной работы в области кардиогенетики. Еще одной особенностью данного номера является включение в него статей, посвященных диагностике и течению врожденных кардиологических заболеваний в группе детского возраста. Такая преемственность и взаимодействие детской и взрослой кардиологических служб в области наследственных заболеваний сердца может создать хорошую основу для формирования отечественных регистров и общедоступных баз данных с возможностью длительного проспективного наблюдения семейных случаев.

Мы выражаем свою уверенность в том, что данный номер журнала, посвященный, в основном, генетическим исследованиям в кардиологии, будет интересен и полезен для практической и научно-исследовательской работы врачей кардиологов, терапевтов, аритмологов и педиатров.

Костарева Анна Александровна, д.м.н.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Итальянские авторы приводят результаты исследования инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST у больных COVID-19. De Luca, et al. (2021) в ретроспективном многоцентровом протоколе ISACS-STEMI COVID-19 включили данные 16,5 тыс. пациентов с указанным типом острого коронарного синдрома, госпитализированных в более 100 медицинских учреждений по всему миру. Показано, что в 2020г было существенное снижение числа проведённых чрескожных вмешательств по сравнению с 2019г (на 26% меньше). Такое снижение ассоциировалось с возрастом, но не менялось в зависимости от числа выявляемых случаев новой коронавирусной инфекции. Также существенно выросло время дверь-баллон и общее время ишемии. В итоге стала выше внутрибольничная и 30-дневная летальность таких пациентов.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Valgimigli, et al. (2021) изучали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) после чрескожного коронарного вмешательства у лиц с повышенным риском кровотечений. Включено 4,4 тыс. пациентов, которые после имплантации биорассасываемого покрытого сиролimusом стента и при наличии высокого риска кровотечений рандомизировались в группы немедленного прекращения ДАТ или продолжения хотя бы в течение 2 мес. Кумулятивная конечная точка оценивалась в течение 335 дней. Показано, что 1 мес. ДАТ был не хуже, чем продолжение её ещё 2 мес., по отношению к развитию нежелательных явлений, включая сердечные и церебральные. Укороченная терапия также ассоциировалась с меньшей частотой небольших клинически значимых кровотечений.

(По данным: NEJM, 2021)

Проведено исследование вакцинации против гриппа пациентов после острого инфаркта миокарда. Fröbert, et al. (2021) провели рандомизированное двойное слепое исследование вакцины от гриппа и плацебо, вводимой вскоре после события острого инфаркта миокарда. Наблюдение и сбор конечных точек продолжались до 12 мес. Показано, что у вакцинированных пациентов была достоверно ниже частота общей летальности, инфаркта миокарда повторного, тромбоза стента. Был ниже и риск общей смерти, и сердечно-сосудистой в течение года, по сравнению с группой плацебо.

(По данным: Circulation, 2021)

Канадские авторы, Himelfarb, et al. (2021), публикуют результаты метаанализа катетерного лечения дефекта межпредсердной перегородки, а именно, риска последующей фибрилляции предсердий. Включено 31 исследование среди удовлетворявших критериям, с общим числом пациентов 4,8 тыс., у которых не было анамнеза фибрилляции или трепетания предсердий. Авторы заключают, что после транскатетерного закрытия межпредсердного дефекта развитие *de novo* предсердных аритмий происходит редко, однако риск существенно возрастает в пожилом возрасте.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Авторы из протокола FAME 3, Fearon, et al. (2021), поставили вопрос сравнения эффективности коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства под контролем фракционного резерва кровотока у больных с трёхсосудистым поражением коронарных артерий. В многоцентровое исследование было включено 1,5 тыс. пациентов, рандомизированных в группы шунтирования (в среднем 3,4 дистальных анастомозов) или чрескожного вмешательства (3,7 стентов) под контролем фракционного измерения резерва кровотока (fractional flow reserve). Число достигших композитной конечной точки было меньше в группе шунтирования, как и частота смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Частота кровотечений была выше в группе шунтирования. Авторы заключают, что при трёхсосудистом поражении коронарных артерий чрескожное вмешательство под контролем фракционного резерва кровотока в целом не показало себя хуже, чем коронарное шунтирование.

(По данным: NEJM, 2021)

Новозеландские авторы, Chan, et al. (2021), провели общенациональное наблюдательное исследование возникновения сердечной недостаточности в период 2006-2018гг. Включены данные о 116 тыс. госпитализациях в связи с сердечной недостаточностью. За период 2006-2013гг стандартизованная по возрасту распространённость уменьшилась с 403 до 323 на 100 тыс. населения, в последующие годы следовало плато. При сравнении за период 2006-2018гг частота возникновения росла на 1,5% в год среди лиц в возрасте 20-49 лет, а у лиц 80 лет и старше — уменьшалась на 1,2% каждый год. Плато авторы объясняют тем, что в более молодом возрасте сердечная недостаточность стала встречаться чаще, несмотря на улучшение ситуации у лиц старческого возраста.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К., Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А.

Цель. Изучить распространенность полиморфных вариантов гена *RBM20* и их взаимосвязь с структурно-функциональными параметрами левого предсердия (ЛП) у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса (СНнФВ) ишемической этиологии.

Материал и методы. В исследование включено 138 мужчин в возрасте 55,8±6,6 лет с перенесенным >12 мес. назад инфарктом миокарда и СНнФВ (хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, с фракцией выброса левого желудочка (Simpson) 25,1±7,2%). Контрольную группу составили 384 здоровых донора. Генотипирование двух полиморфных вариантов гена *RBM20* (rs942077 и rs35141404) было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Распространенность полиморфных вариантов *RBM20* в когорте пациентов с СНнФВ и контрольной группе не различалась. Генотип GA rs35141404 встречался чаще среди пациентов с менее выраженным увеличением индексного объема ЛП ($p=0,034$). Минорный аллель A rs35141404 был ассоциирован с протективным эффектом в отношении тяжелого ремоделирования ЛП, однако данная ассоциация не достигала порога статистической значимости.

Заключение. Для полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* не обнаружено достоверных ассоциаций с размерами ЛП и наличием фибрилляции предсердий у пациентов с СНнФВ и постинфарктным кардиосклерозом. Отмечается тенденция к ассоциации аллеля A и генотипа GA rs35141404 с протективным влиянием в отношении ремоделирования ЛП. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего поиска генотип-фенотипических взаимосвязей более широкой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в фокусе персонализированной медицины.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, левое предсердие, полиморфные варианты, *RBM20*.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет и в рамках темы государственного задания НМИЦ им. В. А. Алмазова, Рег. № АААА-А19-119070490034-4.

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, Куулар А. А. — аспирант кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-8869-8655, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-0507-096X, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Костарева А. А. — д.м.н., директор института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Ситникова М. Ю. — д.м.н., зав. НИО сердечной недостаточности Институт сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Лясникова Е. А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЛП — объем левого предсердия, ППТ — площадь поверхности тела, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ASE/EAE — Американская и Европейская ассоциации эхокардиографов, ESC/ESH — Европейские сообщества по кардиологии и гипертензии, SNP — однонуклеотидные генетические полиморфизмы.

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 22.09.2021

Принята к публикации 29.09.2021



Для цитирования: Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К., Козырева А. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А. Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707

RBM20 gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction

Vakhrushev Yu. A., Kuular A. A., Lebedeva V. K., Kozyreva A. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Lysanikova E. A.

Aim. To study the prevalence of *RBM20* gene polymorphisms and their relationship with the structural and functional left atrial (LA) characteristics in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. The study included 138 men aged 55,8±6,6 years with prior myocardial infarction ≥12 months ago and HFrEF (class II-IV heart failure, left ventricular ejection fraction (Simpson's methods), 25,1±7,2%). The control group consisted of 384 healthy donors. Genotyping of two *RBM20* polymorphic variants (rs942077 and rs35141404) was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. The prevalence of *RBM20* polymorphisms did not differ in the HFrEF cohort and the control group. The GA rs35141404 genotype was more common among patients with a less pronounced increase in LA volume index (LAVI) ($p=0,034$). The minor A allele rs35141404 was associated with a protective effect on severe LA remodeling. However, this association did not reach the level of significance.

Conclusion. For the rs942077 and rs35141404 polymorphic variants of the *RBM20* gene, no significant associations were found with the LA size and atrial fibrillation presence in patients with HFrEF and old myocardial infarction. There was a tendency towards the association of the A allele and the GA rs35141404 genotype with a protective effect on LA remodeling. The data obtained confirm the need for further search for genotype-phenotype relationships of a wider population of patients with heart failure and coronary artery disease.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, left atrium, polymorphic variants, *RBM20*.

Relationships and Activities. The study was financially supported and carried out within the state assignment of the Almazov National Medical Research Center (№ АААА-А19-119070490034-4).

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

Received: 01.09.2021 Revision Received: 22.09.2021 Accepted: 29.09.2021

Vakhrushev Yu. A.* ORCID: 0000-0001-8911-1927, Kuular A. A. ORCID: 0000-0002-8869-8655, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0002-0507-096X, Kozyreva A. A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Lyasnikova E. A. ORCID: 0000-0003-0613-829X.

For citation: Vakhrushev Yu. A., Kuular A. A., Lebedeva V. K., Kozyreva A. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Lyasnikova E. A. *RBM20* gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707

*Corresponding author: thevakhr@gmail.com

Влияние полиморфных генетических вариантов на развитие и течение различных сердечно-сосудистых заболеваний отмечалось и активно изучалось на протяжении многих лет, однако объем исследований в данной области существенно возрос после развития новых методов молекулярной биологии и генетики. Применение широкогеномных исследований и использование секвенирования нового поколения позволило выявить новые детерминанты, ассоциированные с риском развития и неблагоприятного исхода хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной этиологии. В то же время влияние генетических факторов на отдельные структурно-функциональные показатели сердечной мышцы в процессе развития ХСН и ремоделирования миокарда оставалось мало изученным.

В последние годы опубликовано множество исследований, анализирующих ассоциацию различных генетических детерминант со структурными параметрами миокарда и размерами камер сердца. Наибольшее количество работ было посвящено поиску генотип-фенотипических ассоциаций в развитии патологического ремоделирования миокарда преимущественно дилатационного фенотипа. В то же время единичные работы были посвящены анализу генетических вариантов, ассоциированных со структурным ремоделированием предсердий. Так, в 2010г была продемонстрирована взаимосвязь генетических вариантов полиморфных локусов в генах *NTN1*, *MYH10*, *COX10* и *MYOCD* с размерами левого предсердия (ЛП) [1]. В 2015г Mints Y, et al. подтвердили связь полиморфизма rs10033464, расположенного вблизи гена *PITX2* в локусе 4q25, с развитием дилатации ЛП [2]. Ген *PITX2* кодирует белок Pitx2, представляющий собой фактор транскрипции, являющийся членом семейства гомеодоменных транскрипционных факторов RIEG/Pitx, играющих существенную роль в эмбриональном развитии. Важно отметить, что данный транскрипционный фактор подвергается альтернативному сплайсингу, в результате чего в организме он представлен четырьмя изоформами (Pitx2A, Pitx2B, Pitx2C, Pitx2D) и связан с формированием ЛП и структурно-морфологических особенностей устьев легочных вен [3]. Данный транскрипционный фактор экспрессируется асимметрично в процессе различных стадий развития сердца и играет ключевую роль в кардиогенезе, а не-

достаточность его функции приводит к развитию структурных и электрофизиологических нарушений в предсердиях [4].

В другой зарубежной работе была продемонстрирована связь вышеописанного полиморфизма rs10033464 с ранним рецидивом фибрилляции предсердий (ФП) после кардиоверсии и бóльшим размером ЛП при метаанализе 7034 пациентов с данным нарушением ритма [5]. Механизм структурно-функциональных взаимосвязей ткани ЛП остается не до конца изученным. Считается, что расширение предсердия вызывает активацию сигнал-зависимой внеклеточной киназы Erk1/Erk2, вызывая в дальнейшем прогрессирование фиброза ткани предсердия, формирование очагов re-entry и способствует аритмогенезу [6]. Также прослеживается и обратная взаимосвязь: дилатация ЛП может возникнуть вследствие ФП у пациентов без его первичного расширения. На текущий момент поиск генотип-фенотипических ассоциаций в отношении структурно-функционального ремоделирования сердечных камер активно продолжается [5, 6].

Развитие дилатационного ремоделирования ассоциировано с множеством генетических детерминант структурных белков миокарда, в т.ч. с геном *RBM20*, патогенные варианты в котором приводят к развитию агрессивной формы аритмогенной кардиомиопатии [7]. Ген *RBM20* кодирует белок RBM20, являющийся транскрипционным фактором сплайсинга множества генов, экспрессирующихся в сердечной мышце и вовлеченных в поддержание структуры саркомера, диастолической функции и ионный транспорт, таких как: *TTN*, *CaMKII*, *CACNA1C*, *LDB3*, *LMO7*, *FHOD3*, *PDLIM3*, *RTN4*, *TRDN*, *OBSCN*, *RYR2* [7, 8]. При этом основной мишенью *RBM20* является ген *TTN*, кодирующий гигантский белок тайтин, который выполняет функции пружины, обеспечивающей жесткость саркомера, и играет важную роль в пассивном расслаблении кардиомиоцита [9]. Примечательно, что 2 вышеуказанных гена, *TTN* и *RBM20*, преимущественно ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), а в последние 3 года большое внимание уделяется изучению роли их генетических вариантов в развитии аритмологических событий у пациентов с ХСН и ДКМП, в т.ч. и ФП, как при наследственных формах кардиомиопатий, так и в общей популяции [1, 9].

Представляется актуальным изучение взаимосвязи генетических детерминант, таких как полиморфные варианты гена *RBM20* (rs942077 и rs35141404), со структурно-функциональными характеристиками ЛП у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса (СНнФВ) преимущественно не моногенной природы.

Материал и методы

Данное исследование является одномоментным одноцентровым, включившим 138 мужчин с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом и стабильной СНнФВ II-IV функционального класса в возрасте 40-68 лет, находящихся на стандартной медикаментозной терапии, проходивших лечение в ФГБУ НИМЦ им В.А. Алмазова в 2012-2018гг. Контрольная группа была представлена практически здоровыми людьми, составляющими базу донорского контроля ФГБУ “НИМЦ им. В.А. Алмазова” (384 человека), сопоставимыми по возрасту с изучаемой когортой. Критерии не включения в исследование явились: первичная и постмиокардитическая ДКМП, гипертрофическая кардиомиопатия, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, дилатация камер сердца вследствие болезней накопления, вторичные артериальные гипертензии (АГ), обширная операция на сердце или чрескожное коронарное вмешательство, или вальвулопластика, а также электрофизиологическое вмешательство в рамках 12 мес. до рандомизации, острая или декомпенсированная СН менее чем за 3 мес. до включения.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ “НИМЦ им. В.А. Алмазова” и проводилось согласно надлежащей клинической практики и этическим стандартам Хельсинской декларации. Все респонденты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования.

Проведена оценка статуса больных, выполнены рутинные лабораторные и инструментальные методы диагностики. Эхокардиография осуществлялась по стандартному протоколу центра. Объем ЛП (ОЛП) индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах). Нормативные значения размера ЛП: ОЛП (мл)/ППТ (м^2) и ОЛП (мл)/(рост, м)² специфичные для пола определялись в соответствии с рекомендациями Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографов (ASE/EAE) — 2015г по эхокардиографии у взрослых и Европейских сообществ по кардиологии и гипертензии (ESC/ESH) — 2018г по лечению больных с АГ (≤ 40 мм, ≤ 34 мл/ППТ (м^2) и $\leq 18,5$ мл/(рост, м)², соответственно) [10, 11]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывалась с использованием метода Simpson. В исследование включались пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Характеристика пациентов. Основные характеристики исследуемой когорты представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 6,6$ лет. Большинство респондентов перенесли реваскуляризацию миокарда и имели СНнФВ II функционального класса. АГ, сахарный диабет и ожирение наблюдались в 96%, 17%, 23% случаев, соответственно. Имплантированные устройства, включая постоянный электрокардиостимулятор, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, устройство сердечной ресинхронизирующей терапии, модулятор сердечной сократимости имели 60% пациентов. ФП (постоянная, персистирующая или пароксизмальная форма), по данным анамнеза и результатам программирования, регистрировалась в 27% случаев. ФВ ЛЖ составила $25,1 \pm 7,2\%$. Увеличение объемов ЛП выявлялось более чем в 90% случаев.

Для изучения полиморфных вариантов *RBM20* (rs942077 и rs35141404) ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора FlexiGene DNA Kit (Catalog no.51206). Идентификацию данных полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфических праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	n=138
Пол (мужчины), n (%)	138 (100%)
Возраст, лет, M $\pm$ SD	55,8 $\pm$ 6,6
Минимальный/максимальный диапазон, лет	40-68
Q-инфаркт миокарда, n (%)	138 (100%)
Q-инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ, n (%)	131 (95%)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	94 (68%)
Артериальная гипертензия, n (%)	132 (96%)
Длительность артериальной гипертензии, лет	11,6 $\pm$ 10,6
Ожирение, n (%)	32 (23%)
Сахарный диабет, n (%)	23 (17%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	36 (26%)
ПЭКС/ИКД/СРТ, n (%)	9 (7%)/56 (41%)
Модулятор сердечной сократимости, n (%)	18 (13%)
Функциональный класс ХСН II/III/IV, n (%)	94 (68%)/36 (26%)/8 (6%)
Фракция выброса ЛЖ (Simpson), M $\pm$ SD	25,1 $\pm$ 7,2%
Минимальный/максимальный диапазон, %	14-35%
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, M $\pm$ SD	249,8 $\pm$ 78,8
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, M $\pm$ SD	185,0 $\pm$ 65,4
Размер ЛП, мм M $\pm$ SD	49,8 $\pm$ 6,6
Объем ЛП/(рост, м) ² , мл/ м^2 , M $\pm$ SD	36,5 $\pm$ 11,8
Объем ЛП/ППТ, мл/ м^2 , M $\pm$ SD	55,8 $\pm$ 17,5

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

**Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов *RBM20*
(rs942077 и rs35141404) в исследуемых группах**

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа ХСН, n=138	Контрольная группа, n=384	Распределение по данным dbSNP
rs942077	CC	83% (114)	79% (304)	79%
	CG	17% (24)	19% (72)	17%
	GG	0% (0)	2% (8)	4%
	C	91% (252)	88,5% (680)	87%
	G	14% (24)	11,5% (88)	13%
rs35141404	GG	75,4% (104)	80,4% (309)	77%
	GA	23,2% (32)	18,8% (72)	22%
	AA	1,4% (2)	0,8% (3)	1%
	G	86,9% (240)	89,8% (690)	86%
	A	13,1% (36)	10,2% (78)	14%

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Таблица 3

**Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077
и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от наличия ФП**

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа без ФП, n=102	Группа с ФП, n=36	Все пациенты, n=138	Контрольная группа, n=384
rs942077	CC	80% (82)	86% (31)	83% (114)	79% (304)
	CG	20% (20)	14% (5)	17% (24)	19% (72)
	GG	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2% (8)
	C	90% (184)	93% (67)	91% (252)	88,5% (680)
	G	10% (20)	7% (5)	14% (24)	11,5% (88)
rs35141404	GG	76,5% (78)	72,2% (26)	75,4% (104)	80,4% (309)
	GA	22,5% (23)	25% (9)	23,2% (32)	18,8% (72)
	AA	1% (1)	2,7% (1)	1,4% (2)	0,8% (3)
	G	88% (179)	85% (61)	87% (240)	90% (690)
	A	12% (25)	15% (11)	13% (36)	10% (78)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

7500 RealTimePCRSysystem и набора реагентов фирмы “Синтол”.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, медианы (Me) и 25% (Q_{25}) и 75% (Q_{75}) квартилей, частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t -теста. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличным от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью теста Фишера с применением двустороннего критерия и хи-квадрат (χ^2) — теста с поправкой на непрерывность по Йетсу при статистической достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфных вариантов *RBM20* (rs942077 и rs35141404) в представленной выборке пациентов с СНнФВ не различалась по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Также не было получено различий в распространённости исследуемых полиморфизмов гена *RBM20* в зависимости от наличия ФП (табл. 3).

Учитывая высокую выявляемость дилатации ЛП у данной когорты пациентов, был проведен анализ взаимосвязи SNP rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* со степенью увеличения размера ЛП специфичной для пола согласно рекомендациям ASE/EAE [11]. В результате проведения данного анализа статистически значимой разницы в частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов *RBM20* получено не было (табл. 4).

Известно, что среди различных параметров ЛП больше прогностическая ценность в отношении не-

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от размера ЛП

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Подгруппы больных			
		ЛП* ≤40 мм, n=11	ЛП 41-51 мм, n=79	ЛП ≥52 мм, n=48	Все пациенты, n=138
rs942077	CC	72,7% (8)	86% (68)	77% (37)	83% (114)
	CG	27,3% (3)	14% (11)	22% (11)	17% (24)
	C	86,4% (19)	93% (147)	88,5% (85)	91% (252)
	G	13,6% (3)	7% (11)	11,5% (11)	14% (24)
rs35141404	GG	72,7% (8)	75,9% (60)	77% (37)	75,4% (104)
	GA	27,3% (3)	22,8% (18)	21% (10)	23,2% (32)
	AA	0% (0)	1,3% (1)	2% (1)	1,4% (2)
	G	86% (19)	87,3% (138)	87,5% (84)	87% (240)
	A	14% (3)	12,7% (20)	12,5% (12)	13% (36)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях, * — левое предсердие, передне-задний размер в парастеральной позиции.

Сокращение: ЛП — левое предсердие.

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* в группах пациентов с СНнФВ в зависимости от ИОЛП

Генотипы и аллели полиморфных вариантов		Группа с ИОЛП <40 мл/м ² , n=21	Группа с ИОЛП ≥40 мл/м ² , n=96	Группа с ИОЛП >50 мл/м ² , n=75	Все пациенты, n=138
rs942077	CC	81% (17)	81,3% (78)	80% (59)	83% (114)
	CG	19% (4)	18,7% (18)	21% (16)	17% (24)
	GG	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	C	90% (38)	91% (174)	89% (134)	91% (252)
	G	10% (4)	9% (18)	11% (16)	14% (24)
rs35141404	GG	62% (13)	79% (76)	81% (61)	75,4% (104)
	GA	38% (8)	19% (18)	16% (12)	23,2% (32)
	0,034				
	AA	0% (0)	2% (2)	3% (2)	1,4% (2)
	G	81% (34)	88,5% (170)	89% (134)	87% (240)
	A	19% (8)	11,5% (22)	11% (16)	13% (36)

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях.

Сокращение: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, приведенный к площади поверхности тела.

благоприятных сердечно-сосудистых исходов у показателя ОЛП/ППТ независимо от наличия ФП, СН и её этиологии [12]. Значения индекса ОЛП (ИОЛП) >50 мл/м² и >40 мл/м² обладали одинаковой с ФВ ЛЖ предсказательной способностью в отношении госпитализаций по причине СН и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [13]. В связи с чем мы предприняли попытку анализа распространенности исследуемых SNP *RBM20* у пациентов с различной степенью увеличения ИОЛП.

При анализе аллелей и генотипов rs942077 и rs35141404 *RBM20* в исследуемых группах в зависимости от наличия тяжелой дилатации ЛП согласно показателю ИОЛП были выявлены достоверные различия в представленности GA генотипа rs35141404. У пациентов с ИОЛП <40 мл/м², соответствующим менее выраженной дилатации ЛП по классифика-

ции ASE/EAE, преобладали GA генотип и аллель A rs35141404 по сравнению с пациентами, имеющими ИОЛП >50 мл/м² (38%:16%, $p=0,034$ и 19%:11%, $p>0,05$). В то же время наблюдалась более высокая распространенность GG генотипа среди групп пациентов с ИОЛП ≥40 мл/м² и >50 мл/м² при не достижении порога значимости (79%:62% и 81%:62%, соответственно, все $p>0,05$). Пациенты с ИОЛП <40 мл/м² имели менее выраженные клинические проявления ХСН и большую ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами референтной группы с ИОЛП >50 мл/м². ФП наблюдалась чаще среди контингента с более выраженной дилатацией ЛП ($p>0,05$). При этом подгруппы больных не различались по возрасту, индексу массы тела, частоте встречаемости АГ и ее давности, распространенности сахарного диабета, ожирения (все $p>0,05$). Данные о подгруппах пациентов представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 6

Клиническая характеристика групп пациентов с СНнФВ в зависимости от ИОЛП

Показатель	Группа с ИОЛП <40 мл/м ² , n=21	Группа с ИОЛП >50 мл/м ² , n=75
Возраст, лет, Ме [Q25;Q75]	56 [53;62]	57 [53;62]
АГ, % (n)	76 (16)	68 (50)
Длительность АГ, лет, Ме [Q25;Q75]	14 [0;15]	11 [0;18]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25;Q75]	27,1 [20,9;29,4]	25,8 [20,1;28,1]
Ожирение, % (n)	24 (5)	21 (16)
Сахарный диабет, % (n)	43 (9)	27 (20)
ФП, % (n)	19 (4)	35 (26)
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25;Q75]	32 [30;34]	27 [21;31]*
ФК ХСН, Ме [Q25;Q75]	2 [2;2]	2 [2;3]*

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), в виде медианы и квартилей; * — $p < 0,01$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Обсуждение

На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению молекулярных детерминант, ассоциированных с развитием различных фенотипов СН и ремоделированием миокарда, так называемой молекулярной эпидемиологии ХСН, важное место в которой отводится генетическим предикторам [14].

Ген *RBM20* регулирует сплайсинг многих генов белков цитоскелета, включая *TTN*, *CAMK2D*, *LDB3*, *LMO7*, *PDLIM3*, *RTN4* и *RYR2*, а также связан со сборкой саркомера, ионным транспортом и пост-трансляционным сплайсингом ряда генов белков кальциевого сигналинга и кальциевого гомеостаза [7]. Перечисленные функции гена *RBM20* в значительной степени определяют высокую частоту аритмологических событий у пациентов, носителей патогенных вариантов *RBM20* [1]. В этой связи можно предполагать наличие у полиморфных вариантов данного гена генотип-фенотипических ассоциаций в отношении структурного ремоделирования, в частности, ткани предсердий при ХСН ненаследственно-го генеза.

В нашем исследовании встречаемость генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* у пациентов узкой фенотипической группы СНнФВ с постинфарктным кардиосклерозом не отличалась от данных, полученных в контрольной группе, и данных генетических баз dbSNP, однако SNP rs35141404 был ассоциирован с дилатацией ЛП. Генотип GA rs35141404 достоверно чаще встречался у пациентов с менее выраженным увеличением ИОЛП. Аналогичная ассоциация прослеживалась в отношении распространенности минорного аллеля А (rs35141404), хотя и не был достигнут порог значимости. Важно заметить, что группа пациентов с наибольшей встречаемостью данного генотипа и аллеля не отличалась по возрастным и кардиометаболическим факторам, способствующим дилатации ЛП, от референтной груп-

пы с более выраженным ремоделированием ЛП и, что закономерно, большей распространенностью ФП, что в значительной мере согласуется с работой Refaat MM, et al. (2012) [15]. При изучении ассоциаций SNP rs942077 и rs35141404 гена *RBM20* с аритмологическими событиями и исходами на выборке пациентов с СНнФВ коронарогенной этиологии и ДКМП авторами была продемонстрирована связь полиморфизма rs35141404 гена *RBM20* с ФП независимо от причинного фактора ХСН. Стоит отметить, что в указанной работе, сходно с полученными нами данными, именно аллель А rs35141404 был ассоциирован с протекторным эффектом в отношении риска развития ФП (отношение шансов 0,59, 95% доверительный интервал 0,40–0,84, $p=0,006$) [15].

Результаты ряда немногочисленных работ, проведенных в последнее время, демонстрируют связь редких, укорачивающих вариантов гена *TTN* (*TTNtv*) с ФП, ХСН и более низкой ФВ ЛЖ у пациентов даже без наличия диагноза ДКМП [16]. Принимая во внимание эти данные и ключевую роль *RBM20* в процессе сплайсинга *TTN*, представляется актуальным дальнейшее исследование молекулярных механизмов патогенеза и структурно-функционального ремоделирования миокарда при ХСН ишемической этиологии, ассоциированных с *RBM20* и укорачивающими вариантами и/или патогенными SNP гена тайтина, что дает потенциальную возможность к разработке персонализированного медицинского подхода.

Ограничения исследования. Важным ограничением проведенного исследования был относительно небольшой объем выборки изучаемой группы (138 пациентов), наличие возможных дополнительных причинных факторов, потенциально влияющих на ремоделирование миокарда, включая проводимую медикаментозную и немедикаментозную терапию, которые могут оказывать эффект в отношении развития дилатации ЛП. В работу были включены пациенты только мужского пола, в то же время группа контроля не имела гендер-

ных ограничений. Вышеперечисленное предопределяет расширение когорты исследуемой популяции пациентов и применение методов многомерной статистики для более полного понимания генотип-фенотипических ассоциаций.

Заключение

Полиморфный вариант и rs35141404 гена *RBM20* ассоциирован с тяжестью дилатации ЛП у пациентов с СНФВ и выраженным постинфарктным ремодели-

рованием миокарда. Наши предварительные данные подтверждают необходимость дальнейшего поиска генотип-фенотипических ассоциаций более широкой популяции пациентов с ХСН ишемической этиологии в фокусе персонализированной медицины.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет и в рамках темы государственного задания НМИЦ им. В.А. Алмазова, Рег. № АААА-А19-119070490034-4.

Литература/References

- Gerull B, Gramlich M, Atherton J, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2002;30(2):201-4. doi:10.1038/ng815.
- Mints Y, Yarmohammadi H, Khurram IM, et al. Association of common variations on chromosome 4q25 and left atrial volume in patients with atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;9:39-45. doi:10.4137/CMC.S21712.
- Cox CJ, Espinoza HM, McWilliams B, et al. Differential regulation of gene expression by PITX2 isoforms. *J Biol Chem.* 2002;277(28):25001-10. doi:10.1074/jbc.M201737200.
- Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(3):269-79. doi:10.1161/circgenetics.110.958116.
- Hu Z, Zou D. Genotype-phenotype associations in atrial fibrillation: meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54(3):283-8. doi:10.1007/s10840-018-0484-2.
- Jalife J, Kaur K. Atrial Remodeling, Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(6):475-84. doi:10.1016/j.tcm.2014.12.015.
- Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Hear Fail.* 2019;12(3):1-9. doi:10.1161/circheartfailure.118.005371.
- Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3419-30. doi:10.1172/JCI74523.
- Lalande S, Mueller PJ, Chung CS. The link between exercise and titin passive stiffness. *Exp Physiol.* 2017;102(9):1055-66. doi:10.1113/EP086275.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
- Holt BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.055.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodeling and chronic heart failure. *Translational Medicine.* 2018;5(1):15-24. (In Russ.) Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина.* 2018;5(1):15-24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24.
- Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Hear Rhythm.* 2012;9(3):390-6. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.016.
- Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2018;320(22):2354-64. doi:10.1001/jama.2018.18179.

Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Шестак А. Г.¹, Благова О. В.², Лутохина Ю. А.², Дземешкевич С. Л.¹, Заклязьминская Е. В.¹

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) — генетически детерминированное заболевание миокарда с высоким риском внезапной сердечной смерти. Наиболее частые генетические формы заболевания ассоциированы с мутациями в генах десмосом.

Цель. Изучение представленности десмосомных форм заболевания и анализ спектра генетических вариантов в генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* в выборке российских больных с АКПЖ.

Материал и методы. Клиническое обследование и установление диагноза АКПЖ включало электрокардиограмму покоя, 24-ч мониторинг электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, биопсию миокарда (по показаниям), магнитно-резонансную томографию сердца с контрастным усилением. Всем пациентам было проведено медико-генетическое консультирование. Поиск мутаций в генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* был выполнен методом высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent с последующим прямым капиллярным секвенированием по Сенгеру непокрытых областей генов. Патогенность выявленных генетических вариантов была оценена согласно современным руководствам по интерпретации генетических вариантов.

Результаты. Диагноз АКПЖ был установлен 80 российским неродственным пациентам. Более половины пробандов (57%) в исследуемой выборке составили пробанды с достоверным диагнозом АКПЖ, пробанды с вероятным и возможным диагнозом АКПЖ — 30% и 13% выборки, соответственно. Семейный анамнез, отягощенный по заболеваниям сердца и/или случаям внезапной сердечной смерти, был отмечен в 30% семей. Варианты IV-V классов патогенности были выявлены у 15 (18,75%) пробандов в генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*. Выявляемость генетических вариантов IV-V классов патогенности различалась в подгруппах больных с различной степенью достоверности диагноза: 13 пробандов (28,3%) в подгруппе с достоверным и 2 пробанда (8,3%) в подгруппе с вероятным диагнозом АКПЖ. В подгруппе с возможным диагнозом генотип-позитивных пробандов выявлено не было. Варианты с неизвестным клиническим значением были обнаружены у 13 (16,25%) пробандов.

Заключение. При молекулярно-генетическом исследовании десмосомных генов *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* у пациентов с направляющим диагнозом АКПЖ диагностический выход составил 19%. Выявляемость мутаций была наибольшей среди пациентов с достоверным диагнозом АКПЖ и выраженными клиническими признаками заболевания.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, АКПЖ, медико-генетическое консультирование, десмосомы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ²Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Шестак А. Г.* — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4596-8950, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Лутохина Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, г.н.с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0939-1063, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anna.shestak87@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, VUS — (variant of unknown significance) вариант с неизвестным клиническим значением.

Рукопись получена 16.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В. Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4692. doi:10.15829/1560-4071-2021-4692

Spectrum of desmosomal gene variations in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Shestak A. G.¹, Blagova O. V.², Lutokhina Yu. A.², Dzemeshevich S. L.¹, Zaklyazminskaya E. V.¹

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a hereditary myocardial disease with a high risk of sudden cardiac death. The most common genetic forms of the disease are associated with desmosomal gene mutations.

Aim. To study the prevalence of desmosomal forms of ARVC and to analyze variations in the *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* and *JUP* genes in a sample of Russian patients with ARVC.

Material and methods. Included patients with ARVC underwent resting electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, chest x-ray, myocardial biopsy (if indicated), contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. All patients underwent medical genetic counseling. Mutations in the *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, and *JUP* genes was detected using high-throughput sequencing on the IonTorrent platform, followed by Sanger sequencing of uncovered gene regions. The pathogenicity of identified genetic variations was assessed according to modern guidelines.

Results. ARVC was established in 80 Russian unrelated patients. More than half of the probands (57%) in the study sample had definite diagnosis of ARVC, while 30% and 13% — borderline and possible ARVC, respectively. A positive family history of heart disease and/or SCD was noted in 30%. Genetic variants of pathogenicity class IV-V were detected in 15 (18,75%) probands in the *PKP2*, *DSG2*, *DSP* genes. The detection of genetic variants of pathogenicity class IV-V was different in the subgroups of patients with varying degrees of diagnosis reliability: 13 probands (28,3%) in the subgroup with definite ARVC and 2 probands (8,3%) in the subgroup with borderline ARVC. No genotype-positive probands were found in the subgroup with possible ARVC. Variations of unknown clinical significance were found in 13 (16,25%) probands.

Conclusion. The diagnostic yield of the desmosomal genes *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, and *JUP* was 19% with initial diagnosis of ARVC. The detection of mutations was significantly higher in patients with definite ARVC and severe disease manifestations.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC, medical genetic counseling, desmosomes.

Relationships and Activities: none.

¹B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow; ²V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Shestak A. G.* ORCID: 0000-0002-4596-8950, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Lutokhina Yu. A. ORCID: 0000-0002-7154-6794, Dzemeshevich S. L.

ORCID: 0000-0003-0939-1063, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546.

*Corresponding author: anna.shestak87@gmail.com

Received: 16.09.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 16.10.2021

For citation: Shestak A. G., Blagova O. V., Lutokhina Yu. A., Dzemeshevich S. L., Zaklyazminskaya E. V. Spectrum of desmosomal gene variations in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4692. doi:10.15829/1560-4071-2021-4692

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) (OMIM #107970) — генетически детерминированное заболевание миокарда с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), характеризующееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов преимущественно правого желудочка, частыми желудочковыми нарушениями ритма, ведущее к развитию сердечной недостаточности [1].

По данным европейских и американских исследований, АКПЖ встречается в популяции с частотой от 1:2000 до 1:5000 человек [2–4], однако в России масштабных эпидемиологических исследований не проводилось. В разных этнических группах АКПЖ является причиной 10–25% случаев ВСС молодых людей в возрасте 17–40 лет [5–8]. АКПЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Известны случаи аутосомно-рецессивного типа наследования (синдром Наксос, синдром Carvajal) [9–11].

Исторически АКПЖ рассматривали как “болезнь десмосом”, т.к. в большинстве случаев заболевание ассоциировано с потенциально патогенными вариантами в генах, кодирующих десмосомные белки: трансмембранные десмосомные кадгеринины (десмоколлин, десмоглеин) и адаптерные белки (десмоплакин, плакофилин, плакоглобин). Однако в настоящее время идентифицированы потенциально патогенные варианты в генах, кодирующих *area composita* (белки клеточной адгезии, также ассоциированные с десмосомами) [12, 13].

Десмосомы представляют собой сложные белковые структуры клеточной мембраны, которые обеспечивают структурную и функциональную целостность клеток в различных типах тканей, в т.ч. в миокарде. Десмосомы наиболее представлены в клетках и тканях органов, которые подвержены частым механическим воздействиям: кожа, сердце, слюнные железы, щитовидная железа, желудок, печень, поджелудочная железа, кишечник, желчный пузырь, матка, эпителиальные клетки нефронов [14].

Была сформулирована гипотеза, что нарушение сборки десмосом приводит к высвобождению и транслокации в ядро белка плакоглобина, где он действует как конкурент β -катенина и подавляет

канонический Wnt-сигнальный путь. Это приводит к усилению экспрессии генов адипогенеза и фиброгенеза и, таким образом, к доминированию адипогенеза над миогенезом [15]. Кроме того, была показана роль гликоген синтазы киназы 3 β (GSK3 β), супрессора Wnt-сигнального пути, подавление которой приводило к предотвращению или задержке развития аритмогенной кардиомиопатии в клеточных и мышечных моделях заболевания [16].

Недавние исследования подтверждают концепцию тесной функциональной связи между десмосомой и белком натриевого канала $Na_v1.5$. Это подтверждается экспериментами, в которых $Na_v1.5$ совместно осаждается с белком N-кадгеринном [17], а также результатами микроскопии сверхвысокого разрешения, демонстрирующей наличие узлов “адгезии/возбудимости”, образованных агрегатами $Na_v1.5$ и N-кадгерина [18].

Целью нашего исследования было изучение представленности десмосомных форм заболевания и анализ спектра генетических вариантов в генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* в выборке российских больных с АКПЖ.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пробандов с направляющим диагнозом АКПЖ, установленным на основании диагностических критериев АКПЖ 2010г в специализированных кардиологических и кардиохирургических учреждениях [19]. От всех совершеннолетних пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее использование полученных данных в научных целях. За несовершеннолетних согласие было подписано родителем или официальным опекуном.

Клиническое и инструментальное обследование было выполнено по месту первичной постановки диагноза и включало электрокардиограмму покая, 24-ч мониторинг электрокардиограммы по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, биопсию миокарда (по показаниям), магнитно-резонансную томографию сердца с контрастным усилением. Достоверность диагноза была оценена при помощи

Достоверность диагноза АКПЖ на момент первого обращения

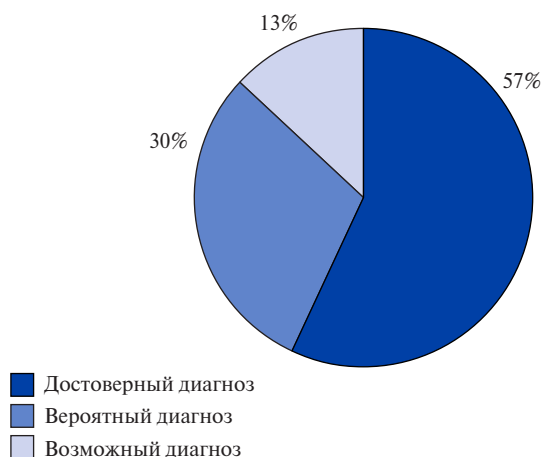


Рис. 1. Выраженность клинических признаков АКПЖ и достоверность диагнозов у пробандов обследованной группы.

Сокращение: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка.

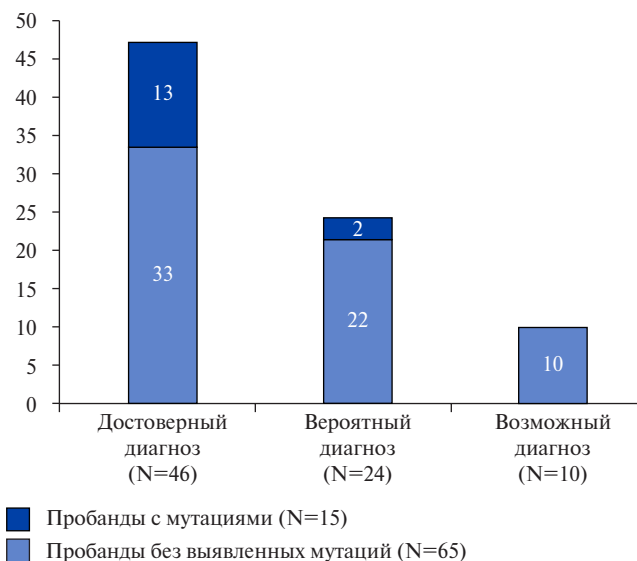


Рис. 2. Выявляемость генетических вариантов IV-V классов патогенности в десмосомных генах в выборках больных с достоверным, вероятным и возможным диагнозами АКПЖ.

Приложение 1

Номера референсных последовательностей (NCBI) кДНК генов *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *LMNA*, *DES*, *TGFB3*, *PLN*, *SCN5A*, *CTNNA3*, *EMD*, *CRYAB*, *LDB3*, *FLNC*, включенных в исследуемую панель генов

№	Ген	Изоформа кДНК (NCBI RefSeq)
1	<i>PKP2</i>	NM_004572.3
2	<i>DSG2</i>	NM_001943.5
3	<i>DSP</i>	NM_004415.4
4	<i>DSC2</i>	NM_024422.6
5	<i>JUP</i>	NM_001352773.1
6	<i>TMEM43</i>	NM_024334.3
7	<i>LMNA</i>	NM_170707.4
8	<i>DES</i>	NM_001927.4
9	<i>TGFB3</i>	NM_003239.4
10	<i>PLN</i>	NM_002667.5
11	<i>SCN5A</i>	NM_198056.2
12	<i>CTNNA3</i>	NM_013266.4
13	<i>EMD</i>	NM_000117.3
14	<i>CRYAB</i>	NM_001289807.1
15	<i>LDB3</i>	NM_007078.3
16	<i>FLNC</i>	NM_001458.4

диагностических критериев АКПЖ 2010г [19] до проведения ДНК-диагностики.

Всем пациентам было проведено медико-генетическое консультирование (первичная и повторная консультации). Средний срок динамического наблюдения 73 мес. (минимальный — 7 мес., максимальный 11 лет). Генетическое исследование было проведено в соответствии с протоколом, утвержден-

ным Локальным этическим комитетом ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (Протокол № 135), и с нормами Хельсинкской декларации (1964г), и ее последующими пересмотрами.

Поиск мутаций в “десмосомных” генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* в рамках целевой панели генов (Приложение 1) был выполнен методом высокопроизводительного секвенирования на платформе IonTorrent (прибор: Ion PGM™ System) (Thermo Fisher Scientific, США) с последующим прямым капиллярным секвенированием по Сенгеру непокрытых областей генов. Верификация выявленных методом NGS генетических вариантов и каскадный семейный скрининг для родственников пробандов с генетическими вариантами IV-V классов патогенности также были выполнены методом прямого секвенирования по Сенгеру.

Патогенность выявленных генетических вариантов была оценена *in silico* согласно руководствам по интерпретации генетических вариантов [20–22]. Каждому выявленному генетическому варианту был присвоен класс патогенности от I до V в соответствии с руководствами [20, 21]. В финальное заключение по результатам ДНК-диагностики, выданное пациентам, и последующий анализ были включены только генетические варианты V (патогенный), IV (вероятно патогенный), III (вариант с неизвестным клиническим значением) классов патогенности.

Для патогенных (V) и вероятно патогенных (IV) генетических вариантов мы далее в статье использовали исторический термин “мутации”.

Количественные показатели представлены в виде среднего $\pm$ SD.

Таблица 1

**Спектр генетических вариантов IV-V классов патогенности,
выявленных у пациентов с АКПЖ в генах, кодирующих белки десмосом**

Ген	Нуклеотидная замена	Изменение белка	Частота (gnomAD)	Класс патогенности	Число пробандов
<i>PKP2</i>	c.336+1G>T		н/д	V	1
<i>PKP2</i>	c.962_965del	p.Val321Alafs*30	н/д	IV	1
<i>PKP2</i>	c.1523_1538del	p.Asn508Thrfs*7	н/д	IV	2
<i>PKP2</i>	c.1613G>A	p.W538*	0,00001591	IV	1
<i>DSG2</i>	c.146G>A	p.R49H	0,000004008	IV	1
<i>DSG2</i>	c.523+1G>A		0,000004201	V	1
<i>DSG2</i>	c.581C>T (в гомозиготном состоянии)	p.S194L (в гомозиготном состоянии)	0,00002807	IV	2
<i>DSP</i>	c.1141-2A>G		0,000003981	V	1
<i>DSP</i>	c.1542dupT	p.Pro515Serfs*13	н/д	IV	1
<i>DSP</i>	c.1846C>T	p.Gln616*	н/д	IV	1
<i>DSP</i>	c.2130+1G>A		н/д	V	1
<i>DSP</i>	c.2672dup	p.Y891*	н/д	IV	1
<i>DSP</i>	c.3583delinsAATATAGT	p.Val1195Asnfs*8	н/д	IV	1

Сокращение: н/д — нет данных.

Результаты

Медико-генетическое консультирование и генетическое обследование было выполнено 80 пробандам (мужчин 36) с направляющим диагнозом АКПЖ, который был установлен в специализированных кардиологических и кардиохирургических центрах. Средний возраст пациентов на момент обращения за ДНК-диагностикой составил $38,7 \pm 14,4$ лет.

Была оценена достоверность клинического диагноза АКПЖ, установленного до проведения ДНК-диагностики, на основании диагностических критериев АКПЖ 2010г [19]. Больше всего в исследуемой выборке было пациентов с достоверным диагнозом ($N=46$; средний возраст $40,7 \pm 15,1$ лет; 24 М). Пробанды с вероятным ($N=24$; средний возраст $35,0 \pm 12,5$ лет; 11 М) и возможным ($N=10$; средний возраст $37,8 \pm 14,4$ лет; 1 М) диагнозами АКПЖ составили 30% и 13% выборки, соответственно (рис. 1).

Семейный анамнез, явно отягощенный по первичным заболеваниям сердца и/или случаям ВСС, был отмечен в 24 (30%) семьях. У 20 пробандов кардиомиопатии были выявлены у родственников 1 степени родства, в 4 семьях — также у родственников второй и более степеней родства. В двух семьях отмечалась внезапная смерть родственника молодого возраста (до 40 лет). Кроме того, в двух семьях с отягощенным семейным анамнезом была отмечена смерть родственника в младенчестве (до 1 года) по неизвестной причине. По утверждению 21 пробанда, они были единственными больными среди известных родственников, поэтому частоту спорадических случаев АКПЖ у российских больных мы оцениваем не ниже 26%. В остальных семьях (35 пробандов, 44%) информации о состоянии здоровья родственников (в т.ч. одного из родителей) было недостаточно для

заключения о семейном или спорадическом характере заболевания.

Мы проанализировали спектр выявленных генетических вариантов в десмосомных генах *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* в обследованной группе пациентов ($n=80$) (табл. 1). Варианты с высоким классом патогенности (IV-V) были выявлены у 15 пробандов, что составило 18,75% всей обследованной группы пациентов (табл. 1). Половина выявленных генетических вариантов были выявлены впервые.

Большинство мутаций было обнаружено в гетерозиготном состоянии, связаны с аутосомно-доминантным типом наследования. Наибольшее число мутаций ($n=6$) было выявлено в гене *DSP*. В гене *PKP2* было выявлено 4 мутации у 5 пробандов, в гене *DSG2* — 3 мутации у 4 пробандов. Делеция c.1523_1538del в гене *PKP2* была нами обнаружена у двоих неродственных пробандов. Миссенс-мутация p.S194L в гомозиготном состоянии в гене *DSG2* была также обнаружена у двоих неродственных пробандов.

В генах *DSC2* и *JUP* вариантов с высоким классом патогенности выявлено не было, что позволяет считать эти генетические формы АКПЖ достаточно редкими в группе российских больных.

Также мы проанализировали выявляемость генетических вариантов IV-V классов патогенности в десмосомных генах отдельно в подгруппах больных с различной степенью достоверности диагноза АКПЖ, оцененной только на основании клинических проявления заболевания, до проведения ДНК-диагностики (рис. 2).

Патогенные и вероятно патогенные генетические варианты в десмосомных генах преобладали в подгруппе пробандов с достоверным диагнозом АКПЖ,

Таблица 2

**Спектр генетических вариантов III класса патогенности,
выявленных у пациентов с АКПЖ в генах, кодирующих белки десмосом**

№	Ген	Нуклеотидная замена	Изменение белка	Частота (gnomAD)	Класс патогенности	Число пробандов
1	PKP2	c.1576A>G	p.T526A	0,0001202	III	1
2	PKP2	c.1745T>C	p.L582P	н/д	III	1
3	DSG2	c.733A>C	p.N245H	0,00003183	III	1
4	DSP	c.273+5G>A		0,00028	III	1
5	DSP	c.1349C>T	p.P450L	0,00001769	III	1
6	DSP	c.2622C>G	p.I874M	0,00004248	III	1
7	DSP	c.3600T>G	p.N1200K	0,00007083	III	1
8	DSP	c.4018C>T	p.R1340C	0,00004389	III	1
9	DSP	c.7856T>C	p.I2619T	н/д	III	1
10	DSC2	c.601G>A	p.V201I	0,00001193	III	1
11	DSC2	c.1436G>A	p.R479H	0,000007077	III	1
12	JUP	c.884_886del	p.Leu295_Ala296delinsPro	н/д	III	1
13	JUP	c.1916A>G	p.E639G	н/д	III	1

Сокращение: н/д — нет данных.

включая пробандов-носителей >1 потенциально патогенного генетического варианта (13 пробандов; 28,3% в подгруппе) (рис. 2). В подгруппе пробандов с вероятным диагнозом мутации были обнаружены у 2 пробандов (8,3% в подгруппе). Среди пробандов с минимальным набором диагностических признаков (диагноз АКПЖ — возможный) генотип-позитивных пациентов выявлено не было (рис. 2).

Нами были также выявлены 13 редких генетических вариантов, которым на основании критериев ACMG2015 и POMG [20, 21] был присвоен III класс патогенности (варианты с неизвестным клиническим значением (далее — VUS) (табл. 2). Эти варианты были выявлены у 13 пробандов (16,25%). Трое из этих пробандов имели также выявленные патогенные/вероятно патогенные генетические варианты и 10 (12,5%) пробандов — только варианты с неизвестным клиническим значением. Наибольшее число вариантов с неизвестным клиническим значением было выявлено в гене *DSP*, который также доминировал по количеству выявленных мутаций. К сожалению, статус находок III класса патогенности не позволяет проводить какой-либо убедительный сравнительный анализ клинической картины у пациентов — носителей этих вариантов.

Обсуждение

Первоначально АКПЖ считали “болезнью десмосом”, однако, с учетом новых диагностических возможностей ДНК-диагностики, описания мутаций в других генах показали генетическую гетерогенность заболевания. Можно предположить, что десмосомные генетические варианты вызывают чаще выраженный фенотип АКПЖ, в то время как мутации в других генах приводят к спектру заболеваний,

включая другие типы кардиомиопатий и фенотипы АКПЖ.

Фенотип “десмосомной” АКПЖ связывают с поражением как правого, так и левого желудочка, в ряде случаев возможны кожные проявления заболевания, например, при синдроме Наксос [13].

На сегодняшний день основными подходами к ДНК-диагностике АКПЖ являются NGS-секвенирование таргетных панелей генов и полноэкзомное секвенирование [2]. Несмотря на расширение возможностей генетического тестирования, молекулярная причина заболевания остается не выявленной примерно у 50% пациентов, а часть находок представляет собой генетические варианты с неизвестным клиническим значением [2]. Рассматривается возможность полногеномного секвенирования, однако оно не приводит к заметному увеличению выявляемости мутаций, поэтому соотношение стоимость/эффективность такого подхода остаётся субоптимальным.

Согласно современным руководствам [19, 23], идентификация патогенного/вероятно патогенного генетического варианта, ассоциированного с фенотипами АКПЖ и/или аритмогенной кардиомиопатии левого желудочка, является большим диагностическим критерием заболевания. Поэтому одно из основных назначений этого исследования — уточнение диагноза АКПЖ у пробанда. Но только у 2 (2,5% обследованной когорты) пробандов с вероятным диагнозом АКПЖ в результате ДНК-диагностики нами были выявлены варианты IV-V класса патогенности, и удалось поднять статус диагноза до достоверного. Данные нашего исследования показывают, что наибольшая выявляемость мутаций наблюдается у пробандов, имеющих развёрнутую клиническую

картину заболевания, для которых появление дополнительного большого критерия не меняет уровня достоверности диагноза. Это может создать впечатление о снижении актуальности ДНК-диагностики для больных с достоверным диагнозом АКПЖ. Однако значение положительных результатов генетического тестирования остаётся высоким для членов семьи пробанда (1 и 2 степени родства, а также более отдаленных родственников) и для системы здравоохранения в целом. Во всех современных рекомендациях подчёркивается необходимость регулярного динамического наблюдения и инструментального обследования для родственников 1 и 2 степени родства, если в семье уже есть пациент с диагнозом АКПЖ. Срок начала динамического наблюдения родственников совпадает с постановкой диагноза пробанду. Однако сроки выхода из динамического наблюдения не оговорены. Учитывая неполную пенетрантность мутаций и различные сроки манифестации, динамическое наблюдение подразумевается пожизненным. Это значит, что даже в отсутствии проявлений заболевания родственники должны регулярно обследоваться, что является временной, психологической, а зачастую и финансовой нагрузкой на семью, а также на систему здравоохранения. В ряде европейских стран, например, в Швеции, роль каскадного семейного скрининга и выявление *генотип-негативных* родственников, которым не нужна программа динамического наблюдения, рассматривается как приоритетная цель, более значимая для системы здравоохранения, чем собственно подтверждение диагноза у пробанда [24].

В нашей группе больных мутации были обнаружены в генах *PKP2*, *DSG2* и *DSP*. Типы АКПЖ, обусловленные мутациями в этих генах, относят к наиболее частым во всех этнических группах, кроме жителей острова Наксос (Греция) [9]. Обычно наибольшее число мутаций выявляются в гене плакофилина (*PKP2*) — 20-46% [2]. В европейских странах носители мутаций в гене *PKP2* составляют до 70% среди носителей мутаций в генах десмосом [25]. В гене десмоглеина (*DSG2*) у европейских больных выявляют 3-20% мутаций [2]. В странах Азии частота мутаций в гене *DSG2* выше, чем в европейских: 15,8% в Японии [26] vs 4% в Нидерландах [25].

Определена частота мутаций также для генов десмоплакина (*DSP*) — 3-20% и десмоколлина (*DSC2*) — 1-15% [2]. В нашем исследовании больше всего мутаций было выявлено в гене *DSP*, а не в *PKP2*, что отличает нашу выборку больных от европейских выборок.

Фенотип пациентов с мутацией в гене *DSP* имеет свои особенности: у этих пациентов достоверно чаще встречается бивентрикулярный вариант АКПЖ, развиваются систолическая дисфункция ЛЖ (40%) и хроническая сердечная недостаточность (13%), по

сравнению с больными с мутацией в гене *PKP2* [27, 28]. Кроме того, есть данные, что мутации в гене *DSP* ассоциированы с присоединением миокардита [29], что подтверждается нашими собственными данными [30, 31].

Мутации в гене *JUP* выявляются редко во всех этнических группах, их выявляемость достоверно не известна. В нашем исследовании нам также не удалось выявить ни одного варианта в этом гене, достоверно связанного с заболеванием.

Для некоторых мутаций при АКПЖ известен “эффект основателя”, например, для мутации p.C796R в гене *PKP2*, обнаруженной у 9 неродственных пациентов, все голландского происхождения [32]. Ни одной из “европейских” мутаций с эффектом основателя не было найдено у российских пациентов. Подавляющее большинство мутаций встретились только один раз и были уникальными для семьи. Только 2 мутации встретились более, чем однажды: мутация p.S194L в гомозиготном состоянии в гене *DSG2* была обнаружена в двух семьях кавказского происхождения, и мутация c.1523_1538del в гетерозиготном состоянии в гене *PKP2* также была обнаружена у двух неродственных пробандов. На сегодняшний день информации о родстве двух пробандов-носителей одной и той же мутации нет, однако нельзя исключить, что оба пробанда могут иметь общего предка.

В нашем исследовании в генах десмосом были выявлены 15 мутаций и 10 вариантов с неизвестным клиническим значением. Соотношение “мутация:VUS” составило 1:0,86. Таким образом, около 1/3 больных имели хотя бы один выявленный редкий десмосомный вариант. Однако *диагностическая* эффективность проведенного генетического исследования составила только 19%, т.к. обоснованный вклад в диагностику имеют только варианты IV-V класса патогенности. Интересно, что в нашей выборке больных пробандов-носителей десмосомных вариантов III-V классов патогенности было в 2 раза больше в подгруппе с достоверным диагнозом АКПЖ (41,3%) по сравнению с подгруппами с вероятным (16,6%) и возможным (20,0%) диагнозами. На наш взгляд, это является косвенным подтверждением того, что многие варианты, квалифицированные как VUS, имеют патогенетическое значение, однако недостаточная изученность молекулярного патогенеза не позволяет корректно использовать эти данные в диагностических целях.

В нашей лаборатории существует правило вынесения вариантов III класса патогенности в генах, достоверно ассоциированных с АКПЖ, в финальное заключение. Поэтому большое внимание уделяется корректному медико-генетическому консультированию семей, где такие варианты были выявлены. В протокол врачебной консультации стандартно вносится фраза “Выявление вариантов III класса пато-

генности не может использоваться для подтверждения или исключения какого-либо диагноза, а также служить основанием для назначения, изменения или отмены ранее назначенного лечения или обследования. Прямое указание на это позволяет избежать нежелательных ятрогенных воздействий на семью и родственников, а также избежать назначения необоснованных инструментальных обследований. Однако вынесение этих вариантов в заключение имеет важный аспект — открывает перед семьей возможность повторной интерпретации выявленных вариантов. Генетические и фундаментальные исследования активно развиваются, данные о генетической природе заболеваний и функциональной значимости отдельных генетических вариантов накапливаются и обновляются очень быстро. Неоднократно подчеркивалась необходимость периодического ре-анализа и повторных контактов с пациентами при получении новых данных в отношении выявленных у них генетических вариантов [33, 34]. Оптимальная частота ре-контактов и ре-интерпретации таких вариантов всё ещё является предметом обсуждения, но большинство экспертов рекомендуют повторно оценивать значение вариантов через 1–2 года после выдачи первичного заключения. Поэтому корректно проведенное медико-генетическое консультирование таких семей включает в себя обсуждение значимости, возможности, периодичности и процедуры повторного обращения за ре-интерпретацией вариантов с неизвестным клиническим значением.

Литература/References

- 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.
- James CA, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence for progression increases. *Eur. Heart J*. 2020;14(41):1411–3. doi:10.1093/eurheartj/ehz705.
- Oomen AWGJ, Semsarian C, Puranik R, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Progress and Pitfalls. *Hear. Lung Circ*. 2018;27(11):1310–7. doi:10.1016/j.hlc.2018.03.023.
- Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;21(136):2068–82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience. *Circulation*. 2005;112(25):3823–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384–98.
- Tabib A, Loire R, Chababryse L. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *ACC Current Journal Review*. 2004;3(4):3000–5. doi:10.1161/01.CIR.0000108396.65446.21.
- 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 молодых людей. *Вестник аритмологии*. 2012;69:38–48.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *The Lancet*. 2000;355(9221):2119–24. doi:10.1016/S0140-6736(00)02379-5.
- Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1998;3(39):418–21. doi:10.1016/s0190-9622(98)70317-2.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum. Mol. Genet*. 2000;9(18):2761–6. doi:10.1093/hmg/9.18.2761.
- Rampazzo A. Regulatory mutations in transforming growth factor-β3 gene involved in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res*. 2012;2(96):191–4. doi:10.1016/j.cardiores.2004.10.005.
- 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.
- Cirillo N. 150th anniversary series: Desmosomes in physiology and disease. *Cell Commun. Adhes*. 2014;2(21):85–8. doi:10.3109/15419061.2013.863281.
- Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/β-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):2012–21. doi:10.1172/JCI27751.
- Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, et al. Central role for GSK3β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1(5):e85923. doi:10.1172/jci.insight.85923.
- Sato PY, Coombs W, Lin X, et al. Interactions between ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ Res*. 2011;109(2):193–201. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.247023.
- Leo-Macias A, Agullo-Pascual E, Sanchez-Alonso JL, et al. Nanoscale visualization of functional adhesion/excitability nodes at the intercalated disc. *Nat Commun*. 2016;7:10342. doi:10.1038/ncomms10342.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur. Heart J*. 2010;31(7):806–14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- 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;5(17):405–24. doi:10.1038/gim.2015.30.

Заключение

При молекулярно-генетическом исследовании десмосомных генов *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2* и *JUP* у пациентов с направляющим диагнозом АКПЖ диагностический выход составил 19%. При этом выявляемость мутаций зависела от выраженности клинических признаков заболевания, и была наибольшей среди пациентов с наибольшей достоверностью диагноза. Выявляемость вариантов с неизвестным клиническим значением также была высокой, соотношение “мутация:VUS” составило почти 1:1. Хотя эти генетические варианты в настоящее время являются *клинически не используемыми* и не позволяют принимать никаких действий, мы считаем возможным выносить их в заключения о результатах ДНК-диагностики. Однако эта тактика оправдана только в том случае, если пациенты получают соответствующее медико-генетическое консультирование, и они смогут обратиться за переинтерпретацией этих вариантов через 1–2 года.

Учитывая центральную роль десмосом в процессе клеточной адгезии, дальнейшие функциональные исследования мутантных белков могут пролить свет не только на уточнение молекулярного патогенеза заболевания, но и способствовать корректной переинтерпретации генетических вариантов.

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

21. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Meditsinskaya genetika*. 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.
22. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum. Mutat.* 2018;11(39):1517-24. doi:10.1002/humu.23626.
23. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
24. Baturova MA, Haugaa KH, Jensen HK, et al. Atrial fibrillation as a clinical characteristic of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: experience from the Nordic ARVC Registry. *International journal of cardiology.* 2020;298:39-43. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.086.
25. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015;3(8):437-46.
26. Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, et al. Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ. J.* 2013;6(77):1534-42. doi:10.1253/circj.CJ-66-0185.
27. Baucé B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1686-95.
28. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation.* 2007;115(13):1710-20.
29. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.* 2015;12(4):766-73. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
30. Blagova OV, Lutokhina YA, Kogan EA, et al. Myocarditis in right ventricular arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy: frequency, role in phenotype development, results of treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020;8(3):59-72. (In Russ.) Благова О.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А. и др. Миокардит при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения. 2020;8(3):59-72. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-59-72.
31. Lutokhina YA, Blagova OV, Nedostup AV, et al. Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2781. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В. и др. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2781. doi:10.15829/1728-8800-2021-2781.
32. 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;23(57):2317-27. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.036.
33. David KL, Best RG, Brenman LM, et al. Patient re-contact after revision of genomic test results: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21:769-71. doi:10.1038/s41436-018-0391-z.
34. El Mecky J, Johansson L, Plantinga M, et al. Reinterpretation, reclassification, and its downstream effects: challenges for clinical laboratory geneticists. *BMC Med Genomics.* 2019;12(1):170. doi:10.1186/s12920-019-0612-6.

Ассоциации генетических вариантов генов ангиотензиногена и рецептора I ангиотензина II с биомаркерами углеводного и липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии у жителей Дагестана

Саидов М. З.¹, Маммаев С. Н.¹, Магадова Г. М.¹, Баламирзоева Р. М.², Магомедова З. Ш.¹, Магомедова З. С.¹, Гамзаева А. У.¹

Цель. Изучение ассоциаций генетических вариантов rs4762(C521T) и rs699(T704C) гена ангиотензиногена (AGT), генетического варианта rs5186(A1166C) гена рецептора I ангиотензина II (AGTR1) с сывороточными уровнями инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, а также с дислипидемией и показателями гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2), СД2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и изолированной АГ у жителей Дагестана.

Материал и методы. Обследовано 126 больных: 16 с СД2, 59 с СД2 в сочетании с АГ и 51 больной АГ, все жители Дагестана, у которых были исследованы генетические варианты генов AGT и AGTR1. Уровни инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина исследовали методом иммуноферментного анализа, липидный и углеводный баланс — биохимическими методами.

Результаты. У больных СД2 определена ассоциация СС-генотипа генетического варианта rs4762(C521T) гена AGT со снижением уровня лептина, а СТ-генотип того же генетического варианта ассоциирован с увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови. ТС-генотип генетического варианта rs699(T704C) гена AGT ассоциирован с увеличением уровня лептина, триглицеридов и глюкозы. Генотип АА генетического варианта rs5186(A1166C) гена AGTR1 ассоциирован с увеличением уровня инсулина и глюкозы и со снижением уровня лептина. При СД2 в сочетании с АГ тестировалась ассоциация СС- и СТ-генотипов генетического варианта rs4762(C521T) гена AGT со снижением уровня глюкагона. Генотип ТТ генетического варианта rs699(T704C) гена AGT ассоциирован с увеличением уровня инсулина, триглицеридов, глюкозы и индексом массы тела (ИМТ). При изолированной АГ генотипы СС и СТ генетического варианта rs4762(C521T) гена AGT ассоциированы со снижением уровня глюкагона. Генотип ТТ генетического варианта rs699(T704C) гена AGT ассоциирован с увеличением уровней инсулина, липопротеинов низкой плотности и ИМТ.

Заключение. Ассоциации генетических вариантов rs4762(C521T) и rs699(T704C) гена AGT и rs5186(A1166C) гена AGTR1 с изменениями обмена углеводов и липидов при СД2 и АГ являются важным патогенетическим звеном СД2 и АГ и персонализированного прогноза развития этих заболеваний у жителей Дагестана.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, генетические варианты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, инсулин, глюкагон, С-пептид, лептин.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала; ²Республиканский медико-генетический центр Минздрава Республики Дагестан, Махачкала, Россия.

Саидов М. З.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0001-6246-4482, Маммаев С. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-8898-8831, Магадова Г. М. — врач-эндокринолог, аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-9925-4793, Баламирзоева Р. М. — к.б.н., н.с. ПЦП лаборатории, ORCID: 0000-0003-0017-9648, Магомедова З. Ш. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии, ORCID: 0000-0002-9860-9820, Магомедова З. С. — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4547-1642, Гамзаева А. У. — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-0958-2644.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

marat.saidov.55@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛР — лептино-резистентность, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, AGT — ген ангиотензиногена, AGTR1 — ген рецептора I ангиотензина II, AT II — ангиотензин II, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 13.06.2021

Рецензия получена 16.07.2021

Принята к публикации 17.07.2021



Для цитирования: Саидов М. З., Маммаев С. Н., Магадова Г. М., Баламирзоева Р. М., Магомедова З. Ш., Магомедова З. С., Гамзаева А. У. Ассоциации полиморфизмов генов ангиотензиногена и рецептора I ангиотензина II с биомаркерами углеводного и липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии у жителей Дагестана. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4549. doi:10.15829/1560-4071-2021-4549

Association of angiotensinogen and angiotensin II receptor type I polymorphisms with biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism in Dagestan residents with type 2 diabetes and hypertension

Saidov M. Z.¹, Mammaev S. N.¹, Magadova G. M.¹, Balamirzoeva R. M.², Magomedova Z. Sh.¹, Magomedova Z. S.¹, Gamzaeva A. U.¹

Aim. To study the associations of angiotensinogen (AGT) (rs4762(C521T), rs699(T704C)) and angiotensin II receptor type I (AGTR1) (rs5186(A1166C)) genetic polymorphisms with serum levels of insulin, glucagon, C-peptide, leptin, as well as with dyslipidemia and glycemic levels in Dagestan residents with combination of type 2 diabetes (T2D) and hypertension (HTN), as well as with isolated T2D/HTN.

Material and methods. We examined 16 patients with isolated T2D, 59 patients with T2D+HTN and 51 patients with isolated HTN from Dagestan. Genetic polymorphisms of the AGT and AGTR1 genes were studied. The levels of insulin, glucagon, C-peptide, and leptin were studied by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), while lipid and carbohydrate metabolism — by biochemical methods.

Results. In patients with T2D, the association of CC genotype of AGT gene rs4762(C521T) polymorphism with a leptin decrease was determined, while its CT genotype was associated with an increase in serum level of triglycerides. The TC genotype of AGT gene rs699(T704C) polymorphism was associated with an increase in leptin, triglyceride and glucose levels. The AA genotype of AGTR1 gene rs5186(A1166C) polymorphism was associated with an increase in insulin and glucose levels, as well as a decrease in leptin level. In patients with a combination of T2D and HTN, CC and CT genotypes of AGT gene rs4762(C521T) polymorphism was associated with a decrease in glucagon level. The TT genotype of AGT gene rs699(T704C) polymorphism was associated with an increase in insulin, triglyceride, glucose and body mass index (BMI) levels. In isolated HTN, the CC and CT genotypes of AGT gene rs4762(C521T) polymorphism were associated

with a decrease in glucagon level. The TT genotype of AGT gene rs699(T704C) polymorphism was associated with increased levels of insulin, low density lipoproteins, and BMI.

Conclusion. Associations of AGT (s4762(C521T), rs699(T704C)) and AGTR1 (rs5186(A1166C)) genetic polymorphisms with carbohydrate and lipid metabolism changes are an important pathogenetic link of T2D and HTN, which allows developing an individual prognosis of these diseases in Dagestan residents.

Keywords: diabetes, hypertension, genetic options, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin, glucagon, C peptide, leptin.

Relationships and Activities: none.

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala; ²Republican Medical Genetics Center, Makhachkala, Russia.

Saidov M. Z.* ORCID: 0000-0001-6246-4482, Mammaev S. N. ORCID: 0000-0001-8898-8831, Magadova G. M. ORCID: 0000-0002-9925-4793, Balamirzoeva R. M. ORCID: 0000-0003-0017-9648, Magomedova Z. Sh. ORCID: 0000-0002-9860-9820, Magomedova Z. S. ORCID: 0000-0003-4547-1642, Gamzaeva A. U. ORCID: 0000-0003-0958-2644.

*Corresponding author: marat.saidov.55@mail.ru

Received: 13.06.2021 **Revision Received:** 16.07.2021 **Accepted:** 17.07.2021

For citation: Saidov M. Z., Mammaev S. N., Magadova G. M., Balamirzoeva R. M., Magomedova Z. Sh., Magomedova Z. S., Gamzaeva A. U. Association of angiotensinogen and angiotensin II receptor type I polymorphisms with biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism in Dagestan residents with type 2 diabetes and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4549. doi:10.15829/1560-4071-2021-4549

Сахарный диабет 2 типа (СД2) относится к группе метаболических (обменных) заболеваний, при которых множество патогенетически обоснованных причинно-следственных взаимосвязей продолжают оставаться предметом дальнейших исследований. Именно это обстоятельство позволило отнести СД2 к группе многофакторных заболеваний с необходимостью стратификации всех известных факторов риска (ФР). Сочетание СД2 с артериальной гипертензией (АГ), заболеваниями почек, сосудов, ожирением, дислипидемией, генетическими факторами и другими существенно осложняет интерпретацию патогенеза СД2, а также персонификацию схем лечения.

Коморбидность СД2 и АГ достаточно распространена. По данным авторов [1], среди первично госпитализированных пациентов в эндокринологический стационар в 98% случаев встречалась АГ и в 59% случаев — ишемическая болезнь сердца. По другим данным, частота АГ у больных СД2 составляет от 60 до 80% в нашей стране, а в странах Европы этот показатель составляет 30-60%. У 50% больных СД2 дебют заболевания связан с повышением артериального давления (АД), а изменения углеводного обмена наступают позже [2]. На основании анализа 25451 истории болезни (г. Новосибирск) показано, что рост частоты встречаемости всех случаев АГ связан с повышением частоты случаев АГ в сочетании с ожирением и СД2. На этом фоне средняя частота встречаемости СД2 в сочетании с АГ и ожирением за период с 2003г по 2011г повысилась у женщин в 2,23 раза, а у мужчин — в 2 раза. Авторы подчеркивают, что ожирение является ведущим фактором в увеличении числа всех случаев сочетания СД2 и АГ [3].

Сочетание СД2 и АГ обусловлено общностью некоторых патофизиологических механизмов и ФР, ускоряющих сосудистое поражение органов-мишеней — почек, сердца, сетчатки, мозга, а также магистральных (кровеносных) сосудов. В основе коморбидности СД2 и АГ лежит снижение чувстви-

тельности периферических тканей к инсулину — инсулинорезистентность (ИР), являющаяся также патогенетической основой метаболического синдрома (МС). К важнейшим ассоциированным ФР МС, входящим в диагностические критерии МС, относят СД2, АГ и ожирение. Течение этих заболеваний сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Этот факт позволяет отнести гиперпродукцию ангиотензина II (АТ II) к одному из существенных факторов коморбидности СД2 и АГ. Множество работ подтверждают подобную точку зрения. Так, активацию РААС и повышение уровня АТ II относят к ведущему патофизиологическому механизму повышения АД при СД2 и прогрессированию диабетической болезни почек [4]. Восьмилетнее наблюдение за больными СД2 показало, что развитие ИР сопряжено с активацией РААС и синхронным увеличением сыровоточного уровня альдостерона, ренина и АТ II [5]. Взаимосвязь между РААС и ИР подчеркивают также данные, в соответствии с которыми увеличение активности АТ II в скелетных мышцах, жировой ткани и в поджелудочной железе патогенетически связано с развитием ИР. Применение ингибиторов РААС увеличивает чувствительность к инсулину по сравнению с другими антигипертензивными средствами [6]. Весьма демонстративны данные, подчеркивающие, что на содержание глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) интегрирующее и координирующее влияние оказывает РААС. Продукт активации РААС — АТ II — усиливает экспрессию $\beta(3)$ -адренергического рецептора и продукцию норадреналина в бурой жировой ткани, что влияет на вес тела в сторону снижения и уменьшения потребления пищи. Авторы приводят факты уменьшения ИР и улучшения течения СД2 при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов АТ II [7]. На основании анализа уровня систолического АД и альбуминурии на модели регрессии Кокса показано, что пациенты с СД2 в сочетании с АГ с низким

ответом на лечение ингибиторами АПФ (10% больных) имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений, в то время как в группе больных СД2 в сочетании с АГ с хорошим ответом на лечение ингибиторами АПФ риск сердечно-сосудистых осложнений в 51% случаев был статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов СД2 в сочетании с АГ и низким ответом на лечение ингибиторами АПФ [8].

Интересны данные о прямой корреляции между сывороточными уровнями ренина и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также креатинина и альдостерона у больных СД2 в сочетании с АГ [9]. Влиянию РААС подвержены и ключевые гормональные регуляторы уровня глюкозы в крови с разнонаправленными функциональными свойствами — инсулин и глюкагон [10].

Жировая ткань, относимая к эндокринным органам и продуцирующая адипокины, включает в себя и РААС. ИР и нарушения липидного обмена ассоциированы с активацией АПФ в жировой ткани и усилением продукции АТ 1-7 (7 вариантов ангиотензинов) [11]. Активность РААС повышена у пациентов с абдоминальным ожирением. 80-90% больных СД2 имеют избыточную массу тела, при этом ожирение I степени увеличивает риск развития СД2 в 2 раза, ожирение II степени — в 5 раз и ожирение III степени — в 10 раз. При этом у большинства больных определяется и АГ [12].

Одним из ключевых регуляторов массы тела и пищевого поведения является лептин и его рецепторы. Изменения активности этого гормона, продуцируемого жировой тканью, рассматриваются в качестве одного из патогенетических звеньев СД2, МС и ожирения. Повышение сывороточного уровня лептина, снижение чувствительности тканей к лептину — лептинорезистентность (ЛР), ассоциировано с развитием ожирения, ИР, дислипидемии и др. [13]. ЛР является патогенетическим звеном МС, СД2 и ожирения. ЛР часто сочетается с ИР, поскольку увеличение уровня лептина в сыворотке крови приводит к блокированию инсулинового сигнала в клетках инсулинзависимых тканей [14]. При метаболическом синдроме ЛР прямо коррелирует с индексом НОМА-IR, ИР и уровнем HbA_{1c} [15].

Известно, что стратификация ФР СД2, АГ и ожирения вывела в число наиболее значимых генетическую составляющую. Наиболее демонстративно это патогенетическое звено представлено в отношении функциональной активности РААС, продуктов активации РААС, а также спектра гормонов и гормоноподобных веществ. Показано, в частности, что в кавказской популяции точечные мутации rs2493134 и rs699 гена ангиотензиногена (*AGT*) статистически значимо ассоциированы с уровнем сывороточного ангиотензиногена и чувствительностью к инсу-

лину [16]. На китайской популяции показано, что I/D-полиморфизм гена АПФ (*ACE*) ассоциирован с такими ФР СД2, как семейный анамнез, ожирение, индекс массы тела (ИМТ), АГ и др. [17]. В азиатской популяции определены ассоциации I/D-полиморфизма гена *ACE* и полиморфизма A1166C гена рецептора I АТ II (*AGTR1*) с развитием диабетической нефропатии [18]. С учетом клинической и прогностической значимости полиморфных вариантов генов РААС (гены *ACE*, *AGT* и *AGTR1*) при СД2 и АГ, результаты тестирования полиморфизмов этих генов используются в качестве независимых генетических предикторов возникновения и развития СД2 и АГ [19].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о многообразии патогенетических механизмов сочетания СД2, АГ и ожирения, и генетическая составляющая является одной из ведущих.

В предыдущей работе [20] мы показали, что у жителей Дагестана при сочетании СД2 и АГ генотип СТ генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT*, а также генотип ТС генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT* ассоциированы с меньшей вероятностью развития СД2 в сочетании с АГ. У носителей генотипа СС генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT* вероятность развития СД2 в сочетании с АГ повышается, а у больных с изолированной АГ генотип АА генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1* ассоциирован со снижением вероятности развития АГ. Очевидно, что представляло интерес изучить ассоциации указанных и других генетических вариантов генов *AGT* и *AGTR1* системы РААС с биомаркерами углеводного и липидного обмена при СД2 и АГ на этом же контингенте больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций генетических вариантов rs4762(C521T) и rs699(T704C) гена ангиотензиногена (*AGT*), генетического варианта rs5186(A1166C) гена рецептора I АТ II (*AGTR1*) с сывороточными уровнями инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, а также с дислипидемией и показателями гликемии при СД2, СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ у жителей Дагестана.

Материал и методы

Работа относится к обсервационным многоцентровым одномоментным выборочным контролируемым нерандомизированным исследованиям. Набор пациентов осуществлялся в медицинских учреждениях г. Махачкалы (см. ниже). Протокол исследования включал подписание информированного согласия, заполнение карт амбулаторных больных с клиническими диагнозами СД2, АГ и сочетания СД2 с АГ, куда вносились анамнестические данные,

данные лабораторно-инструментальных методов обследования, результаты генетических исследований полиморфизмов генов *AGT* и *AGTR1*, а также уровни инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, липидного спектра, глюкозы, HbA_{1c} в сыворотке крови.

В исследование включались 3 группы больных, а также контрольная группа.

1 группа больных — с установленным диагнозом СД2. 2 группа больных — с установленным диагнозом “эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь)” при стойком повышении АД в диапазоне 140-159/90-99 мм рт.ст. и выше. 3 группа больных — с сочетанием СД2 и АГ.

Базовая терапия больных СД2 включала в себя применение препаратов бигуанидового ряда — тиофтор, глюкофаж (от 0,5 до 2 гр в сут.), производные сульфонилмочевины — диабетон МВ (от 60 до 120 мг в сут.), инкретины — форсига, джардинс (от 10 до 25 мг в сут.), липидснижающие препараты — розувастатины, симвастатины (от 10 до 20 мг в сут.). Возраст, пол, ИМТ, продолжительность заболевания не относились к критериям включения/невключения в исследование. Контрольная группа включала 47 лиц с нормальным уровнем АД и с отсутствием симптомов СД2 в возрасте 59 (56;61) лет (26 мужчин и 33 женщин). Все добровольцы, давшие информированное согласие на проведение исследования, в течение последнего месяца перед началом исследования не переносили острых инфекционных заболеваний и не имели хронической патологии воспалительного генеза.

Критерии исключения. Из 2 группы обследованных больных с диагнозом “эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь)” исключались больные с вторичными (симптоматическими) формами АГ, а также больные с хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, инсультом, с патологией других органов и систем, не связанных с СД2 и эссенциальной АГ, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

В работу были включены больные с диагнозами СД2, АГ и СД2 в сочетании с АГ, находившиеся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении Республиканской клинической больницы, на амбулаторном учете в Республиканском эндокринологическом центре Республики Дагестан, а также на лечении в Республиканском медицинском центре Республики Дагестан.

Всем пациентам проводился однократный забор крови из периферической вены в количестве 10 мл. Выделенная сыворотка аликвотировалась и использовалась для проведения биохимических и иммунологических исследований.

Основным результатом, оценивавшимся в ходе исследования, были различия в уровнях инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, липидного спектра, глюкозы, HbA_{1c} в сыворотке крови больных СД2,

СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ — носителей полиморфизмов C521T и T704C гена *AGT*, полиморфизма A1166C гена *AGTR1*.

Уровни инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина в сыворотке крови определялись с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Инсулин — на наборах ИФА Insulin ELISA Mono-bind компании AccuBind ELISA Microwells (США), Code 2425-300. Результат анализа фиксировался на многоканальном спектрофотометре Stat Fax 2600, AWRENESS, Technology Inc. (США) в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 630 нм. Чувствительность метода — 0,182 мкМЕ/мл.

Глюкагон — на наборах ИФА Multispecies Glucagon ELISA компании Yanaihara Institute Inc (Япония), кат. No YK090. Результат определялся на том же спектрофотометре в двухволновом режиме: основной фильтр — 490 нм, референс-фильтр — 630 нм. Диапазон измеряемых значений — 50-10 000 пг/мл.

С-пептид — на наборах ИФА C-peptid Test System компании AccuBind ELISA Microwells (США), Code 2725-300. Результат замерялся в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 630 нм. Чувствительность метода — 0,025 нг/мл.

Лептин — на наборах ИФА компании Diagnostics Biochem Canada Inc, Code CAN-L-4260. Результат замерялся в двухволновом режиме: основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 630 нм. Чувствительность метода — 0,5 нг/мл.

Показатели липидного и углеводного баланса определяли на анализаторе RANDOX IMOLA™ с использованием наборов реактивов Randox Lab. Lim., на общий холестерин — REF CH 3810, на липопротеиды высокой плотности (ЛВП) — REF CH 3811, на липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — REF CH 3841, на триглицериды (ТГ) — REF TR 3823, на глюкозу — REF Gluc-HK GL 3881, на HbA_{1c} — REF HA 3830.

Исследуемые генетические варианты определялись методом Real-Time PCR. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов и здоровых добровольцев с помощью набора “ДНК-экспресс кровь” (“Литех”, Россия) согласно инструкции производителя. Амплификацию и плавление изучаемого локуса ДНК проводили на амплификаторе ABI 7900 HT (Applied Biosystems, США) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию проводили на наборах для генотипирования “SNP-ЭКСПРЕСС-РВ-Кардиогенетика” “Литех”, Россия.

Анализ в подгруппах. Больные (n=126) были разделены на 3 подгруппы в соответствии с клиническим диагнозом. 1 подгруппа — с СД2 (n=16), 2 подгруппа — с СД2 и АГ (n=59) и 3 подгруппа — с изолиро-

Таблица 1

Сывороточные уровни инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина у обследованных больных

	Инсулин, мкМЕ/мл, Ме [25;75]	Глюкагон, пг/мл, Ме [25;75]	С-пептид, нг/мл, Ме [25;75]	Лептин, нг/мл, Ме [25;75]
СД2, n=16	7,5 [4;12,7]	1660 [900;3200]	0,35 [0,08;1,1]*	10,4 [8,17;19,4]
СД2 и АГ, n=59	11 [8;17,5]*	860 [470;1625]*	1 [0,9;2,1]	20 [15,8;42,5]
АГ, n=51	11 [9;16,5]**	800 [500;2000]*	1,27 [0,5;1,9]	31,5 [15,8;43]
Контроль, n=45	8,9 [7;11,5]	5250 [762;7750]	1,05 [0,2;1,35]	21,2 [6,12;29,5]

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2

Сывороточные уровни инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина у носителей генетического варианта rs4762(C521T) гена AGT

Генотипы генетического варианта rs4762(C521T)	Инсулин, мкМЕ/мл, Ме [25;75]	Глюкагон, пг/мл, Ме [25;75]	С-пептид, нг/мл, Ме [25;75]	Лептин, нг/мл, Ме [25;75]
СД2				
СС, n=6	12,7 [11,3;15,7]	900 [680;2000]	1,1 [0,35;1,8]	10,3 [9,4;10,5]*
СТ, n=8	4,7 [3,6;8,6]*	1930 [1190;4800]	0,15 [0,07;0,66]	15,5 [7;20,2]
ТТ, n=0	-	-	-	-
СД2 и АГ				
СС, n=41	10 [7,5;17,5]	740 [450;1775]*	1,14 [0,85;2,1]	27 [17,3;47]
СТ, n=13	11,3 [9,5;17]	1400 [1050;4100]*	1 [0,7;1,6]*	32,2 [19,3;46]
ТТ, n=3	-	-	-	-
АГ				
СС, n=31	12 [9,8;17,5]	750 [487;1800]*	1,36 [0,8;2,3]	32 [25;40]
СТ, n=15	10,3 [9,2;12,9]	820 [500;2850]*	1 [0,14;1,3]*	42 [28;45]
ТТ, n=2	-	-	-	-
Контроль				
СС, n=26	9,9 [7,5;11,7]	4225 [700;7650]	1,1 [0,57;1,7]	37 [6,5;43]
СТ, n=17	8,9 [7;12]	5400 [4200;6600]	0,33 [0,19;0,615]	28,5 [22;35]
ТТ, n=1	-	-	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

ванной АГ (n=51). В каждой из указанных подгрупп были выделены больные — носители генетических вариантов rs4762 (C521T) и rs699 (T704C) гена *AGT*, а также генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*, у которых были определены сывороточные уровни инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, липидного спектра, глюкозы и HbA_{1c}. Контрольная группа включала 47 лиц той же возрастной группы, в которой также была выделена подгруппа лиц — носителей тех же генетических вариантов, что и в опытных подгруппах.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике при Дагестанском государственном медицинском университете, протокол № 9 от 34.10.2016. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался, поскольку исследование носило популяционный характер и предполагало включение в анализ всех случаев СД2, СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ. Обработку данных

проводили с помощью статистического пакета Statistica (версия 6,0), а также Biostat 4.03. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Ме) с 25;75-процентилями. Статистическую значимость различий между двумя сравниваемыми выборками (опыт-контроль) определяли с помощью Т-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий выбирали равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование включены 16 больных СД2 в возрасте 58 (52;61) лет с длительностью заболевания 6,5 (5,2;9,5) года, 59 больных СД2 в сочетании с АГ в возрасте 61 (57;63) года с длительностью заболевания 12 (8,2;18) лет и 51 больной с АГ в возрасте 60 (54;61) лет с длительностью заболевания 10 (7,2;15) лет. Контрольная группа включала 47 лиц в возрасте 59 (56;61) лет. В соответствии с результатами на-

Таблица 3

**Ассоциации генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT*
с дислипидемией и показателями гликемии**

Генотипы генетического варианта rs4762(C521T)	Холестерин общий, ммоль/л	ЛНП, ммоль/л	ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ИМТ, кг/м ²
СД2							
СС, n=6	5,2 (4,5;6)	3,8 (2,9;5)	1,2 (1;1,2)	1,6 (1,4;1,7)	9,5 (8,8;11)	8,2 (8;9)	30 (25;33)
СТ, n=8	5,5 (4,6;5,8)	4,3 (3;5)	1,2 (1;1,3)	3,1 (2,4;3,1)*	14,4 (10;17)	9 (8,4;9)	26 (25;27)
ТТ, n=0	-	-	-	-	-	-	-
СД2 и АГ							
СС, n=41	5,6 (4,8;6)	3,2 (2,7;4)	1 (0,9;1,4)	1,8 (1,4;2,4)	9,5 (8;13,6)	9,5 (8;11)	31 (28;36)
СТ, n=13	6,4 (6;6,7)*	4,1 (2;5)	1 (0,9;1,5)	1,6 (1,4;2,5)	11 (9;14)	9,3 (7;11)	32 (29;34)
ТТ, n=3	-	-	-	-	-	-	-
АГ							
СС, n=31	5,7 (5,2;7)	3,3 (2,9;4)	1,3 (1,1;8)	1,5 (1;2)	5,5 (5,2;6)	-	30 (26;32)
СТ, n=15	5,6 (4,9;6)	3,2 (2,7;5)	1,7 (1;2)	1,5 (1;3)	5 (5,5;4)	-	29 (28;32)
ТТ, n=2	-	-	-	-	-	-	-
Контроль							
СС, n=26	5,5 (5;6,5)	3 (2;3,8)	1,3 (1;1,8)	1,3 (1;2)	5,3 (4,9;5,6)	-	28 (25;30)
СТ, n=17	5,5 (5;6,4)	4 (3;4,3)	1,5 (1;1,7)	1 (0,8;3)	5,4 (5;5,8)	-	26 (24;27)
ТТ, n=1	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ших исследований [20] в указанных подгруппах и в контрольной группе были выделены лица — носители генетических вариантов rs4762(C521T) и rs699(T704C) гена *AGT*, а также генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*. В этих подгруппах были определены уровни инсулина, глюкагона, С-пептида, лептина, липидного спектра, глюкозы и HbA_{1c} в сыворотке крови.

Результаты определения уровней инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина у больных СД2, СД2 и АГ и изолированной АГ представлены в таблице 1.

Видно, что уровень инсулина в подгруппах больных СД2, СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ был выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$, $p < 0,01$), а уровень глюкагона у этих же больных, напротив, был понижен ($p < 0,05$). Уровень С-пептида был снижен ($p < 0,05$) только в общей подгруппе больных СД2. Можно отметить, что в этой же подгруппе больных видна тенденция к снижению и уровня инсулина. Что же касается лептина, то колебания уровня этого гормона носили статистически незначимый характер.

Результаты изучения уровней инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина в сыворотке крови у носителей полиморфизма rs4762(C521T) гена *AGT* представлены в таблице 2.

Согласно полученным результатам, при СД2 статистически значимые изменения касались единственного случая — снижения уровня лептина у носителей генотипа СС генетического варианта

rs4762(C521T) гена *AGT* по сравнению с таким же генотипом контрольной группы ($p < 0,05$). При СД2 в сочетании с АГ у носителей генотипов СС и СТ указанного генетического варианта отмечалось снижение уровня глюкагона, а у носителей генотипа СТ, напротив — увеличение уровня С-пептида в сыворотке крови ($p < 0,05$). Как следует из данных таблицы 2, аналогичные изменения определяются и в отношении изолированной АГ, что является крайне интересным фактом.

Показатели биомаркеров углеводного и липидного обмена, а также ИМТ у этих же больных, носителей генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT*, представлены в таблице 3.

Отличительной особенностью представленных данных является то, что статистически значимые изменения касались только генотипа СТ генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT*. При СД2 у носителей этого генотипа определяется увеличение уровня ТГ в сыворотке крови, а при СД2 в сочетании с АГ тестируется увеличение сывороточного уровня общего холестерина по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Во всех остальных случаях колебания сывороточных уровней биомаркеров углеводного и липидного обмена, а также ИМТ носили статистически незначимый характер. Заметим, что различия в уровнях ТГ и общего холестерина определялись и при сравнении этих показателей у носителей генотипов СС и СТ между собой внутри одной подгруппы больных. Так, при СД2 уровень ТГ был выше у носителей генотипа СТ

Таблица 4

**Сывороточные уровни инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина
у носителей генетического варианта rs699(T704C) гена AGT**

Генотипы генетического варианта rs699(T704C)	Инсулин, мкМЕ/мл, Ме [25;75]	Глюкагон, пг/мл, Ме [25;75]	С-пептид, нг/мл, Ме [25;75]	Лептин, нг/мл, Ме [25;75]
СД2				
ТТ, n=1	-	-	-	-
ТС, n=12	7,1 [3,9;12,7]	1440 [845;3900]	0,45 [0,13;1,2]	10,5 [7,8;20]*
СС, n=1	-	-	-	-
СД2 и АГ				
ТТ, n=11	12,8 [9;27]*	1500 [950;3760]	1,1 [0,5;3,9]	22 [14,7;35]
ТС, n=22	11 [8,7;17]	950 [525;1000]*	1,3 [0,95;1,6]*	27,7 [19,2;41]
СС, n=24	10,5 [7,5;17,5]	800 [530;4350]	1 [0,8;2]	27 [15,6;47]
АГ				
ТТ, n=6	17,8 [16;19]**	1125 [787;1462]	2,4 [1,5;2,5]	35 [28,5;40,5]
ТС, n=32	10 [8,8;14,2]	1300 [500;2150]*	0,9 [0,3;1,5]*	45 [27;48]
СС, n=12	11,7 [10;21,5]	700 [540;2010]	1,3 [1;1,6]	37 [15,2;46,5]
Контроль				
ТТ, n=7	7,9 [6,5;9,5]	7500 [3960;7650]	1,95 [1,5;2,9]	27 [16,7;42]
ТС, n=27	10 [8;13]	5300 [1462;7750]	0,2 [0,1;0,7]	37 [10,2;39]
СС, n=10	7,2 [7;10,4]	6200 [1960;7880]	1,03 [0,5;3,9]	24 [16;38]

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 5

**Ассоциации генетического варианта rs699(T704C) гена AGT
с дислипидемией и показателями гликемии**

Генотипы генетического варианта rs699(T704C)	Холестерин общий, ммоль/л	ЛНП, ммоль/л	ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ИМТ, кг/м ²
СД2							
ТТ, n=1	-	-	-	-	-	-	-
ТС, n=12	5,4 (4,3;5,8)	3,5 (3;5)	1,5 (0,9;1)	2,4 (1,9;3,1)*	10,5 (10;15)*	8,9 (8;9)	26 (25;30)
СС, n=1	-	-	-	-	-	-	-
СД2 и АГ							
ТТ, n=11	6 (4,7;6,4)	3 (2,6;3,6)	1,6 (1;2)	2,1 (2;3,8)**	11 (9;13,6)*	10 (8;11)	32 (29;34)**
ТС, n=22	5,5 (5;6,5)	3 (2;4)	1 (1;1,4)*	1,7 (1,3;2,4)	9,2 (8;13)*	8,4 (7;11)	34 (30;35)**
СС, n=24	5,9 (5,4;6)	3 (2,8;3,4)	1 (1;1,3)*	1,7 (1,4;2)	9,9 (8;13)*	9,3 (8;11)	29 (28;33)
АГ							
ТТ, n=6	5,9 (5,6;6)	3,6 (3;4,7)*	1,5 (1,3;2)	1,1 (0,8;1,7)	5,7 (5,5;6)	-	32 (30;33)**
ТС, n=32	5,9 (5,5;6)	3,3 (2,7;4,3)	1,4 (1;2)	1,4 (1;2)	5,4 (5,5;6)	-	30 (28;33)**
СС, n=12	5 (4,8;6,4)	3 (2;4,7)	1,3 (1;1,8)	2,6 (1,3)**	5 (4,8;5,7)	-	29 (28;31)
Контроль							
ТТ, n=7	5,3 (5;6,5)	2,6 (2;3,9)	1,4 (1;1,7)	1,5 (1;2,3)	5,2 (4,9;5,6)	-	26 (25;28)
ТС, n=27	5,5 (5;6,4)	3,6 (2,5;4)	1,4 (1;1,8)	1,2 (0,9;3)	5,6 (5,5;7)	-	27 (25;29)
СС, n=10	5,6 (4,6;7)	3,7 (2,7;4)	1,9 (1;1,3)	0,9 (0,7;1)	5 (4,6;5,5)	-	27 (26;31)

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

по сравнению с носителями генотипа СС (3,1 (2,4;3,1) vs 1,6 (1,4;1,7), $p < 0,05$). Такая же картина открывается и при СД2 и АГ только в отношении общего холестерина (6,4 (6;6,7) vs 5,6 (4,8;6), $p < 0,05$).

Оценка уровней инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина в сыворотке крови у носителей другого ге-

нетического варианта rs699(T704C) гена AGT представлена в таблице 4.

Результаты изучения данного генетического варианта более многообразны. Так, при СД2 тестируется снижение уровня сывороточного лептина у носителей генотипа ТС генетического варианта rs699(T704C)

Таблица 6

**Сывороточные уровни инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина
у носителей генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1***

Генотипы генетического варианта rs5186(A1166C)	Инсулин, мкМЕ/мл, Ме (25;75)	Глюкагон, пг/мл, Ме (25;75)	С-пептид, нг/мл, Ме (25;75)	Лептин, нг/мл, Ме (25;75)
СД2				
АА, n=9	12 (6;13,4)*	1450 (635;3900)	0,45 (0,12;1,3)	10,4 (9;18)*
АС, n=5	5,5 (3,8;7,5)**	1660 (1220;2200)	0,15 (0,08;1)	12,7 (5,6;19)
СС, n=0	-	-	-	-
СД2 и АГ				
АА, n=36	12,6 (8;18)**	1000 (410;1700)*	0,36 (0,8;2)	27,7 (18,7;46,5)
АС, n=15	10,5 (6,8;15,7)	800 (575;940)	1 (0,98;1,5)	33,5 (9,6;52,7)
СС, n=6	9,7 (9,3;16)	780 (640;4600)	0,95 (0,6;2,4)	21,3 (13,7;28,3)
АГ				
АА, n=25	11,7 (9,8;17,7)**	800 (500;1800)**	0,45 (1;2,3)	43 (22,7;53,5)
АС, n=16	11 (9,5;14,2)	820 (700;2550)	0,6 (0,1;1,3)	42 (17,5;63)
СС, n=7	12,5 (7,13,4)	450 (425;1525)	0,83 (0,7;2)	52 (43,5;60,5)
Контроль				
АА, n=29	8 (7;12)	7500 (950;7800)	0,9 (0,1;1,5)	32 (8,7;40,5)
АС, n=12	9,9 (9,2;11,5)	2660 (1010;4200)	0,7 (0,2;1,7)	28 (9;43)
СС, n=3	-	-	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

гена *AGT* ($p < 0,05$). При СД2 и АГ видим увеличение уровня инсулина у носителей генотипа ТТ, а у носителей генотипа ТС это увеличение касается уровня С-пептида ($p < 0,05$). Уровень глюкагона снижен у носителей генотипа ТС по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При изолированной АГ определяется увеличение уровня инсулина у носителей генотипа ТТ ($p < 0,01$), увеличение уровня С-пептида у носителей генотипа ТС ($p < 0,05$) и снижение уровня глюкагона у носителей генотипа ТС ($p < 0,05$). Показатели липидного и углеводного обменов, а также ИМТ в этих подгруппах больных представлены в таблице 5.

Видно, что при СД2 у носителей генотипа ТС определяется увеличение уровней ТГ и глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$). Увеличение ТГ, глюкозы, а также ИМТ видно у носителей генотипа ТТ при СД2 и АГ ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Также при СД2 и АГ у носителей генотипа ТС изучаемого генетического варианта увеличиваются уровень глюкозы и ИМТ и снижается уровень ЛВП ($p < 0,05$; $p < 0,01$), а у носителей генотипа СС увеличивается уровень глюкозы и также снижается уровень ЛВП ($p < 0,05$). При изолированной АГ у носителей генотипа ТТ тестируется увеличение ЛНП и ИМТ ($p < 0,05$; $p < 0,01$), при генотипе ТС — увеличение ИМТ ($p < 0,01$), а при генотипе СС — увеличение уровня ТГ ($p < 0,01$).

Следующий генетический вариант, который, согласно нашим исследованиям, статистически значимо ассоциирован с СД2 и АГ — это генетический вариант rs5186(A1166C) гена *AGTR1*. Результаты изу-

чения сывороточных уровней инсулина, глюкагона, С-пептида и лептина у носителей этого генетического варианта представлены в таблице 6.

Представленные в таблице 6 данные весьма разнообразны. Прежде всего отметим, что при СД2 у носителей генотипа АА уровень инсулина в сыворотке крови повышен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а при генотипе АС, напротив, снижен ($p < 0,01$), и этот факт заслуживает отдельного обсуждения. Также видно, что генотип АА ассоциирован со снижением уровня лептина ($p < 0,05$).

При СД2 и АГ генотип АА ассоциирован с увеличением уровня инсулина ($p < 0,01$) и с понижением уровня глюкагона в сыворотке крови ($p < 0,05$). Аналогичные изменения в отношении этого генотипа определяются и при изолированной АГ.

Показатели углеводного и липидного обменов, а также ИМТ представлены в таблице 7.

При СД2 видно, что у носителей генотипа АС определяется увеличение уровня ТГ ($p < 0,05$), а у носителей генотипов АА и АС — увеличение уровня глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$). Наибольшее количество статистически значимых изменений определялось при сочетании СД2 и АГ. Так, у носителей генотипа АА тестировалось уменьшение уровня ЛНП ($p < 0,05$) и увеличение уровня глюкозы и ИМТ ($p < 0,05$; $p < 0,01$). При генотипе АС определялось только увеличение уровня глюкозы ($p < 0,05$). Изолированная АГ сопровождалась увеличением ИМТ у носителей генотипа АА ($p < 0,01$).

Таблица 7

**Ассоциации генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*
с дислипидемией и показателями гликемии**

Генотипы генетического варианта rs5186(A1166C)	Холестерин общий, ммоль/л	ЛНП, ммоль/л	ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %	ИМТ, кг/м ²
СД2							
AA, n=9	5,2 (4,3;6)	3,7 (3;5,8)	1,1 (0,9;1)	1,8 (1,6;3,1)	10 (9,5;15)*	8,6 (8;9)	30 (23;30)
AC, n=5	5,5 (5,2;5,8)	3,4 (3,2;5)	1,3 (1,2;1,6)	2,4 (2,2;2,7)*	12,5 (10;16)*	9 (8;9)	26 (25;27)
CC, n=0	-	-	-	-	-	-	-
СД2 и АГ							
AA, n=36	5,7 (4,6;6)	2,8 (2,4)*	1 (0,9;1,5)	1,7 (1,5;2,3)	10 (8;14)*	9,5 (7,6;11)	32 (29;38)**
AC, n=15	5,6 (5,6;5)	3,4 (3;4)	1 (0,9;1,2)	1,9 (1,4;2,9)	9,8 (8;12)*	8,3 (7;11)	28 (28;33)
CC, n=6	6,1 (5,8;6)	4,5 (3,9;5)	1 (1;1,3)	1,7 (1;2)	11 (9;15)	9,5 (8,9;5)	29 (28;29)
АГ							
AA, n=25	5,9 (5,2;7)	3,2 (3,4;2)	1 (1;1,6)	1,9 (1,4;2,7)	5,5 (5;6)	-	31 (28;22)**
AC, n=16	5,7 (5;6)	3,5 (2,3;4,7)	1,7 (1;2)	1,3 (0,7;2,8)	5,2 (5,5;5)	-	30 (28;32)
CC, n=7	6 (5,6;6)	4 (2,7;4,3)	1,5 (1,4;1,9)	1,3 (0,8;1,5)	6 (5,4;6,5)	-	29 (25;34)
Контроль							
AA, n=29	5,8 (5;7)	3,7 (3,4;3)	1,3 (1;1,6)	1 (0,9;1,8)	5,2 (4,9;5,6)	-	26 (24;29)
AC, n=12	5,2 (5,5;5)	3,5 (2,2;8)	1,4 (1,2;1,8)	1,1 (0,8;2)	5,7 (5,4;6)	-	28 (27;30)
CC, n=3	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с такими же генотипами контрольной группы (Т-критерий Манна-Уитни).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Обсуждение

В настоящей работе представлены ассоциации генетических вариантов генов РААС — *AGT* и *AGTR1* с биомаркерами обмена углеводов и липидов при СД2 в сочетании и без сочетания с АГ у жителей Дагестана, основанные на статистически значимых различиях изученных показателей у носителей тех или иных генотипов РААС. Отличительными особенностями полученных результатов являются их многообразие и разнонаправленность. Представить вероятную патогенетическую схему причинно-следственных взаимоотношений достаточно проблематично, поскольку интерпретация генетического материала сводится к констатации значимых ассоциаций генетических вариантов с теми или иными клиническими или лабораторно-инструментальными признаками и расчетам соответствующих величин риска развития заболевания или синдрома. Тем не менее, при обсуждении основного результата нашего исследования можно выделить наиболее очевидные закономерности и попытаться оценить их практическую значимость.

Гиперинсулинемия была характерна для всех изученных подгрупп больных и во всех подгруппах была ассоциирована с генотипом AA генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*. Кроме этого, у больных СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ гиперинсулинемия была ассоциирована с ТТ-генотипом генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT*. Это согласуется с данными ряда исследований, в соот-

ветствии с которыми одним из важных факторов гиперинсулинемии и ИР при СД2 является активация РААС и увеличение сыровоточного АТ II [4-6].

Весьма интересны ассоциации генетических вариантов РААС с сыровоточными уровнями С-пептида. По нашим данным, при СД2 таких ассоциаций не было, а при СД2 в сочетании с АГ и при изолированной АГ эти ассоциации присутствовали только в отношении одного гена — *AGT* и затрагивали генотип СТ генетического варианта rs4762(C521T), а также генотип ТС генетического варианта rs699(T704C). Необходимо отметить, что, согласно нашим предшествующим результатам, эти же генотипы были ассоциированы с уменьшением риска развития СД2 в сочетании с АГ. Отметим также, что во всех случаях речь идет о повышенном уровне С-пептида в сыворотке крови по сравнению с контролем. Клиническая значимость этого показателя известна. С-пептид и инсулин продуцируются клетками поджелудочной железы в эквивалентных концентрациях. Но первый имеет больший период полураспада, что позволяет использовать концентрацию С-пептида в качестве более точной оценки функционального состояния инкреторной функции β -клеток поджелудочной железы [21]. Показано, что С-пептид позитивно ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетической ретинопатией [22]. Несомненно, что учет генетической составляющей уровня С-пептида в сыворотке крови является информативным и прогностически обоснованным.

У обследованных больных мы определили снижение уровня глюкагона, антагониста инсулина, и это снижение было ассоциировано у больных СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ с генотипами СС и СТ генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT*, генотипом ТС генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT* и генотипом АА генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*. Последний генотип, согласно нашим предыдущим результатам [20], был ассоциирован со снижением вероятности развития СД2 в сочетании с АГ. Следует отметить, что ассоциаций указанных генетических вариантов с уровнем глюкагона в сыворотке крови у больных только СД2 мы не обнаружили. Можно предположить, что наличие генетических вариантов системы РААС, активация этой системы оказывают влияние, прежде всего, на уровень АД, колебания которого в подгруппе обследованных нами больных СД2 не выходили за пределы 130-140/80-90 мм рт.ст. Очевидно, что гормональный баланс при СД2, СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ у жителей Дагестана имеет в качестве важной функциональной составляющей генетическую детерминированность, а также, вероятно, и региональные особенности. Последнее обстоятельство подчеркивается во всех популяционно-генетических исследованиях [17, 18].

Что же касается липидного обмена, то результаты также весьма интересны. Ассоциации сывороточного уровня лептина с генетическими вариантами системы РААС были определены только в подгруппе больных СД2. Снижение уровня лептина было ассоциировано с СС-генотипом генетического варианта rs4762(C521T) гена *AGT* и АА-генотипом генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1*. А увеличение уровня этого гормона было ассоциировано с генотипом ТС генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT*. Снижение чувствительности тканей к лептину на фоне повышения концентрации этого гормона в сыворотке крови — ЛР является патогенетическим звеном СД2, МС, ожирения и дислипидемии [13]. ЛР часто сочетается с ИР [14].

В соответствии с результатами наших исследований, гиперинсулинемия при СД2 в сочетании с АГ и гиперлептинемия при СД2 ассоциированы с генотипами ТТ и ТС генетического варианта rs699(T704C) гена *AGT*. Однако в подгруппе больных только с СД2 мы наблюдаем противоположную картину, а именно — генотип АА генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1* ассоциирован со снижением уровня лептина, и этот же генотип одновременно ассоциирован с увеличением уровня инсулина в сыворотке крови. Патолофизиологическая интерпретация полученных результатов, как и всех популяционно-генетических исследований, весьма затруднительна, но подчеркивает участие генетических факторов в нарушении гормонзависимых про-

цессов обмена углеводов и липидов при СД2, причем это участие может носить как синергический, так и антагонистический характер.

Отдельного внимания заслуживает оценка ассоциаций генетических вариантов системы РААС с показателями дислипидемии. Гипертриглицеридемия во всех трёх изученных подгруппах, а также повышение уровня холестерина при СД2 в сочетании с АГ, были ассоциированы с генетическими вариантами единственного гена РААС — *AGT*. Речь идет о генотипе СТ генетического варианта rs4762(C521T) и генотипах ТТ и ТС генетического варианта rs699(T704C). Кроме этого, отметим, что генетические варианты этого гена ассоциированы и с увеличением ИМТ при СД2 и АГ. Ассоциаций гипертриглицеридемии и других показателей дислипидемии при СД2 и МС с генетическими вариантами РААС в литературе мы не встречали. Дислипидемия при СД2 и МС изучена в основном в отношении генетического варианта Pro12Ala и Ala12 аллеля гена *PPAR-γ2*, а также генетического варианта 276 Т/Т гена *ADIPOQ* [20, 22]. Полученные результаты позволяют предположить участие генетических вариантов гена *AGT*, помимо регуляции уровня АД, также и в изменениях липидного обмена при СД2.

Заключение

Ассоциации генетических вариантов генов *AGT* и *AGTR1* системы РААС с биомаркерами углеводного и липидного обменов при СД2, при СД2 в сочетании с АГ и изолированной АГ у жителей Дагестана свидетельствуют о вероятной патогенетической связи мутационного процесса в системе РААС с сывороточными уровнями инсулина, лептина, С-пептида, глюкагона и показателями дислипидемии. С учетом того, что все медико-генетические исследования касаются, в основном, оценки персонифицированной и прогностической значимости генетических тестов, результаты настоящей работы несколько расширяют горизонт интерпретации генетического материала. Речь идет о том, что на основании полученных результатов можно предположить связь генетических вариантов генов системы РААС не только с продуктами активации этой системы — активностью АПФ, уровнями ангиотензинов 7 видов и прежде всего АТ II, продукцией альдостерона, но и с гормонзависимыми процессами обмена углеводов и липидов. Подтверждением подобного взгляда являются представленные в настоящей работе ассоциации генетических вариантов rs4762(C521T) и rs699(T704C) гена *AGT*, генетического варианта rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с уровнями инсулина, лептина, С-пептида, глюкагона, ТГ, холестерина, глюкозы в сыворотке крови, а также ИМТ у обследованных больных. Разумеется, выявление ассоциаций генетических вариантов генов РААС является только небольшим

фрагментом сложной генетической системы, контролирующей обмен углеводов и липидов, и эти ассоциации пока не дают оснований для определения конкретизированных причинно-следственных взаимосвязей при СД2 и АГ с региональными особенностями. Но эти результаты помогут наметить пути дальнейших, более углубленных исследований в этом направлении. Персонализированные результаты комплексного исследования генетических вариантов

РААС, оценки гормонального статуса и липидного спектра при СД2 и АГ, несомненно, могут обладать достаточной прогностической мощностью, что позволит обоснованно представить рекомендации конкретным больным и их семьям.

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

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Tarasov EV, et al. Pharmacoeconomic assessment of type 2 diabetes mellitus care on the base of Endocrinology Research Centre, Moscow. *Diabetes Mellit.* 2012;15(3):101-9. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Тарасов Е.В. и др. Фармакоэкономическая оценка терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр. *Сахарный диабет.* 2012;15(3):101-9. doi:10.14341/2072-0351-6093.
2. Sharipov RA. Arterial hypertension and diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2008;(3):71-5. (In Russ.) Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. *Российский кардиологический журнал.* 2008;(3):71-5.
3. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Mitrofanov IM. Combination of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus with obesity. *Clinical medicine.* 2014;(9):65-9. (In Russ.) Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа с ожирением. *Клиническая медицина.* 2014;(9):65-9.
4. Libianto R, Batu D, MacIsaac RJ, et al. Pathophysiological Links Between Diabetes and Blood Pressure. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):585-94. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.010.
5. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR, et al. Aldosterone, Renin and Diabetes Mellitus in African Americans: The Jackson Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(4):1770-8. doi:10.1210/je.2016-1002.
6. Underwood PC, Adler GK. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013;15(1):59-70. doi:10.1007/s11906-012-0323-2.
7. Das UN. Renin-angiotensin-aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Transl. Intern. Med.* 2016;4(2):66-72. doi:10.1515/jtim-2016-0022.
8. Apperloo EM, Pena MJ, de Zeeuw D, et al. Individual variability in response to renin angiotensin aldosterone system inhibition predicts cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes, Obes. Metab.* 2018;20(6):1377-83. doi:10.1111/dom.13226.
9. Griffin T, Wall D, Browne G, et al. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Ann. Clin. Biochem. Int. J. Lab. Med.* 2018;55(3):373-84. doi:10.1177/0004563217728964.
10. Ojha A, Ojha U, Mohammed R, et al. Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Adv Appl.* 2019;11(3):57-65. doi:10.2147/CPAA.S202614.
11. Lelis D, Freitas DF, Machado AS, et al. Angiotensin-(1-7), Adipokines and Inflammation. *Metabolism.* 2019;95(3):36-45. doi:10.1016/j.metabol.2019.03.006.
12. Bagenova EA, Belaeva OD, Berezina AB, et al. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Arterial hypertension on obesity. *Arterial hypertension.* 2013;19(5):389-96. (In Russ.) Баженова Е.А., Беляева О.Д., Бerezina A.B. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(5):389-96.
13. Litvinova LS, Vasilenko MA, Zatolokin PA. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. *Diabetes mellitus.* 2014;3:51-9. (In Russ.) Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А. и др. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения. *Сахарный диабет.* 2014;3:51-9. doi:10.14341/DM2014351-59.
14. Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(1):62-6. (In Russ.) Бородинка Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(1):62-6. doi:10.14341/probl8740.
15. Marusyn OV. The relationship between obesity, glycemia and leptin level of type 2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *Wiad. Lek.* 2018;71(6):1165-8.
16. Underwood PC, Sun B, Williams JS, et al. The association of the angiotensinogen gene with insulin sensitivity in humans: a tagging single nucleotide polymorphism and haplotype approach. *Metabolism.* 2011;60(8):1150-7. doi:10.1016/j.metabol.2010.12.009.
17. Pan Y-H, Huang Y-M, Qiao Y-C, et al. Family history and renin-angiotensin system gene polymorphisms in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9148. doi:10.1097/MD.00000000000009148.
18. Ahmad N, Jamal R, Shah SA, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetic Nephropathy in Asian Populations: An Updated Meta-analysis. *Curr. Diabetes. Rev.* 2019;15(4):263-76. doi:10.2174/1573399814666180709100411.
19. Joyce-Tan SM, Zain SM, Abdul Sattar MZ. Renin-Angiotensin System Gene Variants and Type 2 Diabetes Mellitus: Influence of Angiotensinogen. *J Diabetes Res.* 2016;1-7. doi:10.1155/2016/2161376.
20. Saidov MZ, Mammaev SN, Magadova HM, et al. Association of angiotensinogen and angiotensin II receptor I polymorphisms with biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension in residents of Dagestan. *Diabetes mellitus.* 2019;22(6):568-76. (In Russ.) Саидов М.З., Маммаев С.Н., Магадова Г.М. и др. Генетический полиморфизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при сахарном диабете 2 типа и при сочетании с артериальной гипертензией у жителей Дагестана. *Сахарный диабет.* 2019;22(6):568-76. doi:10.14341/DM10207.
21. Bandesh K, Prasad G, Giri AK, et al. Genomewide association study of C-peptide surfaces key regulatory genes in Indians. *J. Genet.* 2019;98(1):8. doi:10.1007/s12041-018-1046-1.
22. Wang Y, Wan H, Chen Y, et al. Association of C-peptide with diabetic vascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020;46(1):33-40. doi:10.1016/j.diabet.2019.04.004.




Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3,4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ


Наша миссия – ваше здоровье

МОЩНЫЙ СОЮЗ

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛПН-002941 от 02.04.2015. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращенная информация по применению
Торговое название: Эдарби® Кло.

Международное непатентованное или группировочное название: азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг.

Показания к применению: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания. повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; ангина; беременность и период грудного вскармливания; одновременный прием препаратов, содержащих алискирин, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; трудно контролируемый сахарный диабет; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения).

Способ применения и дозы. Препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Побочное действие: очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипотензия; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота,

гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отеки, повышение активности креатинфосфокиназы, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, гипомегалия, снижение потенции.

Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

С осторожностью: тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени легкой и умеренной степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, прием высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипонатриемия, гипонатриемия.

Срок годности: 3 года. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

АО «Нижфарм», Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88,
E-mail: med@stada.ru,
www.stada.ru

Дата выхода материала октябрь 2021 г. 100823



Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК

Салахов Р. Р.¹, Голубенко М. В.¹, Павлюкова Е. Н.², Кучер А. Н.¹, Бабушкина Н. П.¹, Валиахметов Н. Р.¹, Марков А. В.¹, Беляева Е. О.¹, Канев А. Ф.², Назаренко М. С.¹

Цель. Оценить возможность применения технологии секвенирования третьего поколения компании Oxford Nanopore Technologies для диагностики гипертрофической кардиомиопатии.

Материал и методы. Обследованы 12 пациентов с установленным диагнозом "гипертрофическая кардиомиопатия": 9 женщин и 3 мужчин, в возрасте от 18 до 67 лет. ДНК-библиотека для секвенирования была приготовлена на основе продуктов Long-Range ПЦР, охватывающих полную последовательность генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI2*, *TNNI3* и *TPM1* (по протоколу "PCR barcoding amplicons (SQK-LSK109)"). Секвенирование выполнено на платформе MinION компании Oxford Nanopore Technologies (UK). Биоинформатические алгоритмы обработки данных включали "Guppy v.5.0.7", "Nanopolish" и "Clairvoyante". Выявленные генетические варианты были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Получены данные о полной последовательности пяти основных генов саркомерных белков гипертрофической кардиомиопатии. Из восьми вариантов в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TNNI2*, выявленных в результате мономолекулярного секвенирования и потенциально являющихся причиной заболевания, были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру лишь четыре (p.Arg243Cys, p.Tyr609Asn, p.Arg870His в гене *MYH7* и p.Lys985Asn в гене *MYBPC3*). Проведен каскадный скрининг патогенного варианта p.Arg870His в гене *MYH7*. Установлено наличие гетерозиготного носительства у одной из дочерей пробаанда.

Заключение. Технология мономолекулярного секвенирования имеет потенциал для диагностики гипертрофической кардиомиопатии при условии повышения точности секвенирования ДНК, а также оптимизации и упрощения биоинформатических алгоритмов идентификации генетических вариантов.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, мономолекулярное секвенирование, Oxford Nanopore Technology, *MYH7*, *MYBPC3*.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1093.2020.7, в рамках научно-го проекта РФФИ № 20-315-90059 и ПНИ № АААА-А20-120041490002-9.

¹НИИ медицинской генетики ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²НИИ кардиоло-

гии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Салахов Р. Р.* — к.м.н., н.с., лаборатория популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-9789-9555, Голубенко М. В. — к.б.н., с.н.с., лаборатория популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-7692-9954, Павлюкова Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-3081-9477, Кучер А. Н. — д.б.н., в.н.с., лаборатория популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3824-3641, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с., лаборатория популяционной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Валиахметов Н. Р. — аспирант, ORCID: 0000-0001-7969-7020, Марков А. В. — н.с., лаборатория популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-5824-6439, Беляева Е. О. — к.м.н., н.с., лаборатория онтогенетики, ORCID: 0000-0003-4956-5689, Канев А. Ф. — аспирант, ORCID: 0000-0002-7556-9379, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ramil.salakhov@medgenetics.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, *MYH7* — ген тяжелой цепи миозина, *MYBPC3* — ген миозинсвязывающего белка, *TNNI2* — ген тропонина Т.

Рукопись получена 06.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Салахов Р. Р., Голубенко М. В., Павлюкова Е. Н., Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Валиахметов Н. Р., Марков А. В., Беляева Е. О., Канев А. Ф., Назаренко М. С. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4673. doi:10.15829/1560-4071-2021-4673

Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing

Salakhov R. R.¹, Golubenko M. V.¹, Pavlyukova E. N.², Kucher A. N.¹, Babushkina N. P.¹, Valiakhmetov N. R.¹, Markov A. V.¹, Belyaeva E. O.¹, Kanev A. F.², Nazarenko M. S.¹

Aim. To investigate the application of the Oxford Nanopore Technologies' third generation sequencing for the genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy.

Material and methods. The study involved 12 patients with hypertrophic cardiomyopathy aged 18 to 67 years (women, 9; men, 3). Using the PCR barcoding amplicons (SQK-LSK109) protocol, DNA libraries were created which contained long-range PCR fragments of the *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI2*, *TNNI3* and *TPM1* genes. The sequencing was performed using the MinION system by Oxford Nanopore Technologies (UK). Bioinformatic algorithms for data analysis included Guppy v.5.0.7, Nanopolish and Clairvoyante. The identified genetic variants were confirmed by Sanger sequencing.

Results. Data on the complete sequence of the five major sarcomeric genes for hypertrophic cardiomyopathy were obtained. We found eight potentially disease-causing sequence variants in *MYH7*, *MYBPC3* and *TNNI2* genes by monomolecular sequencing. However, only three mutations p.Arg243Cys, p.Tyr609Asn, p.Arg870His in the *MYH7* gene, and one mutation p.Lys985Asn in the *MYBPC3* were confirmed by Sanger sequencing. Cascade screening of pathogenic

variant p.Arg870His in the *MYH7* gene was performed. We found one asymptomatic carrier.

Conclusion. It appears that monomolecular sequencing technology is a feasible approach to identify mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Although improvement in accuracy of DNA sequencing, as well as optimization and simplification of bioinformatic algorithms for identification of the genetic variants are needed.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, monomolecular sequencing, Oxford Nanopore Technology, *MYH7*, *MYBPC3*.

Relationships and Activities. This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation МК-1093.2020.7 within projects № 20-315-90059 and № АААА-А20-120041490002-9.

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Salakhov R. R.* ORCID: 0000-0002-9789-9555, Golubenko M. V. ORCID: 0000-0002-7692-9954, Pavlyukova E. N. ORCID: 0000-0002-3081-9477, Kucher A. N. ORCID: 0000-0003-3824-3641, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Valiakhmetov N. R. ORCID: 0000-0001-7969-7020, Markov A. V. ORCID: 0000-0002-5824-6439, Belyaeva E. O. ORCID: 0000-0003-4956-5689, Kanev A. F. ORCID: 0000-0002-7556-9379, Nazarenko M. S. ORCID: 0000-0002-0673-4094.

*Corresponding author: ramil.salakhov@medgenetics.ru

Received: 06.09.2021 Revision Received: 11.10.2021 Accepted: 16.10.2021

For citation: Salakhov R. R., Golubenko M. V., Pavlyukova E. N., Kucher A. N., Babushkina N. P., Valiakhmetov N. R., Markov A. V., Belyaeva E. O., Kanev A. F., Nazarenko M. S. Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4673. doi:10.15829/1560-4071-2021-4673

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — одно из наиболее распространенных наследственных аутосомно-доминантных сердечно-сосудистых заболеваний. ГКМП может протекать как практически бессимптомно, так и с выраженными проявлениями в виде одышки, нарушения ритма сердца, синкопальных проявлений и внезапной сердечной смерти. Оценки распространенности ГКМП в популяции варьируют от 1:500 до 1:200 [1, 2]. Сложность выявления генетической компоненты ГКМП и оценки патогенетической значимости отдельных генетических вариантов обусловлена тем, что для ГКМП характерны неполная возраст-зависимая пенетрантность и вариабельность клинического течения даже у обладателей одного и того же патологического варианта; пенетрантность мутации может различаться в т.ч. и у близнецов [3].

Кроме того, это заболевание характеризуется высокой генетической гетерогенностью: к настоящему времени выявлено уже несколько десятков генов, мутации которых связывают с развитием ГКМП, однако в некоторых из них описаны только единичные мутации. Так, из 33 генов, ассоциированных с ГКМП, только для 8 была подтверждена несомненная связь с заболеванием (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2* и *MYL3*), еще для 3 получены “умеренные” доказательства в пользу такой связи (*CSRP3*, *TNNC1* и *JPH2*), а 22 гена могут рассматриваться в качестве причины кардиомиопатии с очень малой вероятностью, в то же время, в базе ClinVar именно около трети всех предположительных мутаций приведены именно для этих генов [4]. При этом наибольший вклад в развитие ГКМП вносят варианты, локализованные в двух генах саркомерных белков — *MYBPC3* и *MYH7* [5].

Развитие современных молекулярно-генетических методов и, в частности, методов секвенирования нового поколения, привело к значительному прогрессу в генодиагностике наследственных заболеваний. Технология массового параллельного секвенирования ДНК (секвенирование второго поколения) обеспечила возможность создания диагностических панелей, включающих десятки генов моногенных заболеваний, в т.ч. и ГКМП. Однако такие панели включают, в основном, только белок-кодирующие регионы генов (экзоны).

Появление технологий секвенирования третьего поколения (мономолекулярное секвенирование)

позволяет оценивать изменчивость протяженных участков генов за счет длинных прочтений. К числу таких технологий относится метод нанопорового секвенирования, который позволяет определять последовательность нуклеотидов по профилю изменения силы электрического тока через нанопору по мере прохождения через нее молекулы ДНК [6]. За счет длинных прочтений появляется возможность изучать варианты в интронах, а также оценивать структуру гаплотипов в изучаемых генах непосредственно, а не с использованием статистических подходов. В настоящее время точность единичных прочтений для этого метода колеблется в пределах 93-98%, что вносит “шум” в получаемые первичные данные, но поскольку ошибки носят случайный характер, большая их часть может быть отсеяна на этапе биоинформатической обработки исходных сигналов. При этом данная технология продолжает развиваться за счет постоянного совершенствования как реагентов, так и алгоритмов обработки данных. Кроме того, преимуществом технологии нанопорового секвенирования является то, что в ходе выполнения секвенирования у исследователя есть возможность остановить эксперимент в любой момент времени, если объем полученных данных достаточен для анализа.

В последнее время технологии мономолекулярного секвенирования находят применение в диагностике наследственных заболеваний: для поиска структурных вариаций, tandemных повторов, анализа эпигенетических вариаций и изоформ РНК [7]. Так, в одной из работ выполнено транскриптомное секвенирование образца миокарда у пациента с ГКМП с вариантом, приводящим к пропуску 20-го экзона в гене *MYBPC3* за счет появления сайта альтернативного сплайсинга, и, как следствие, к появлению укороченной формы белка. Такое состояние приводит к развитию гаплонедостаточности продукта гена, что может способствовать развитию заболевания [8].

В настоящей работе оценена возможность использования технологии секвенирования третьего поколения компании Oxford Nanopore Technologies для диагностики ГКМП.

Материал и методы

В исследование были включены 12 пациентов с диагнозом “гипертрофическая кардиомиопатия” (9 женщин и 3 мужчин, средний возраст пациентов

Таблица 1

Генетические варианты, выявленные с помощью мономолекулярного секвенирования у пациентов с ГКМП

№	Ген	Замена нуклеотида	Замена в белке	Подтверждение варианта			Оценка патогенности
				Алгоритм Nanopolish	Алгоритм Clairvoyante	Секвенирование по Сэнгеру	
1	MYH7	NM_000257.4:c.1623delG	p.Pro541fs	+	-	-	-
2		NM_000257.4:c.3058delG	p.Leu1020X	+	-	-	-
3		NM_000257.4:c.735delC	p.Gly245fs	+	+	-	-
4		NM_000257.4:c.727C>T	p.Arg243Cys	+	+	+	Патогенный
5		NM_000257.4:c.1825T>A	p.Tyr609Asn	+	+	+	Вероятно патогенный
6		NM_000257.4:c.2609G>A	p.Arg870His	+	+	+	Патогенный
7	MYBPC3	NM_000256:c.2955G>T	p.Lys985Asn	+	+	+	Неопределенного значения
8	TNNT2	NM_000364.4:c.97G>A	p.Glu33Lys	+	-	-	-

составил 53 года (18–67 лет)) и пиковым градиентом в выводном отделе левого желудочка (ЛЖ) в покое 50 мм рт.ст. и более. Работа одобрена локальными этическими комитетами. Добровольное информированное согласие получено от всех пациентов.

Для проведения молекулярно-генетического исследования были взяты образцы периферической венозной крови пациентов. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови выполнено с использованием метода фенол-хлороформной экстракции. Для поиска генетических вариантов, ассоциированных с развитием заболевания, была подобрана панель олигонуклеотидных праймеров для наработки длинных фрагментов ПЦР (Long-Range PCR). Праймеры подобраны таким образом, что они охватывают всю последовательность (включая интроны) генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3* и *TPM1*. Выбор генов обусловлен известными данными о частоте выявленных патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах с доказанной связью с заболеванием, ассоциированных с ГКМП: в гене *MYH7* доля таких вариантов составила — 40%, в *MYBPC3* — 29%, в *TPM1* — 8%, в *TNNI3* — 3% и в *TNNT2* — 2% [4, 5, 9]. Варианты в изучаемых генах определяют возникновение заболевания примерно у 50% пациентов [5].

Полученная ДНК-библиотека, содержащая фрагменты ПЦР-продуктов изучаемых генов, была секвенирована на платформе MinION компании Oxford Nanopore Technologies (UK) с помощью протокола “PCR barcoding amplicons (SQK-LSK109)”. Преобразование профиля сигналов тока в нуклеотидную последовательность и демультимплексирование полученных данных проводили с помощью программного обеспечения “Guppy v.5.0.7”. Всего было получено 1143182 прочтения, из которых 994234 (87%) были признаны удовлетворяющими критериям качества. Полученные прочтения содержат в общей сложности 3,54 Gb данных. Средняя длина прочтений составила 3560 оснований.

После выравнивания просеквенированных последовательностей на референсную последовательность

генома сборки GRCh38 поиск генетических вариантов проводили с применением двух различных алгоритмов: “Nanopolish” [10] и “Clairvoyante” [11]. Из выявленных изменений были выбраны варианты, наиболее вероятно связанные с заболеванием (миссенс- и нонсенс-варианты, описанные впервые либо зарегистрированные в популяциях с частотой не >0,01%). Их наличие было проверено секвенированием по Сэнгеру.

Выявленные у индивидов генетические варианты оценены с точки зрения их эффекта на структуру и/или функцию белка, с использованием различных инструментов биоинформатики и баз данных (Annovar, SIFT, Mutation Tester, MutPred; 1000Genomes, Exome Aggregation Consortium, dbSNP, HGMD и др.). Оценку патогенности выявленных вариантов проводили на основании как Российских рекомендаций по интерпретации данных высокопроизводительного секвенирования [12], так и зарубежных [13], а также рекомендаций, учитывающих интерпретацию данных при кардиомиопатиях [14, 15].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1093.2020.7 (проведение мономолекулярного секвенирования образцов ДНК пациентов с ГКМП, биоинформатическая обработка данных), РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90059 (проведение подтверждающего секвенирования выявленных вариантов у пациентов и членов семьи с помощью секвенирования по Сэнгеру) и ПНИ № АААА-А20-120041490002-9 (медико-генетическое консультирование, подбор праймеров и условий для Long-Range PCR).

Результаты и обсуждение

В результате анализа данных мономолекулярного секвенирования идентифицированы несколько вариантов в генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TNNT2*, которые могут иметь отношение к развитию заболевания. Восемь вариантов были выявлены с помощью алгоритма Nanopolish, пять вариантов — с помощью алгоритма Clairvoyante. Секвенирование по Сэнгеру подтвердило наличие у пациентов только четырех из

пяти вариантов, которые были выявлены обоими алгоритмами (табл. 1). Таким образом, примененные алгоритмы “Nanopolish” и “Clairvoyante” допускают ошибки при выявлении генетических вариантов.

Вариант NM_000257.4:c.727C>T в гене тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*) идентифицирован у пациентки 44 лет с выраженной обструкцией в выходном тракте ЛЖ (градиент давления 122 мм рт.ст.). Данный вариант является патогенным, согласно данным базы ClinVar [16]. Он изменяет консервативную аминокислоту аргинин на цистеин (p.Arg243Cys) в функционально важном домене белка (головка миозина) и является известной мутацией, описанной у значительного количества неродственных пациентов с ГКМП [16].

Вариант NM_000257.4:c.1825T>A (p.Tyr609Asn) в гене тяжелой цепи бета-миозина выявлен у пациентки 42 лет с индексом массы миокарда 104 г/м². Данный вариант не был описан ранее, однако в этой позиции известна клинически значимая мутация NM_000257.4(*MYH7*):c.1826A>G (p.Tyr609Cys) [16]. Кроме того, программы предсказания эффекта (Mutation Tester, MutPred; FATHMM и др.) оценивают его как патогенный. С учетом того, что семейный анамнез пациентки неизвестен, этот вариант был охарактеризован как вероятно патогенный.

Вариант NM_000256:c.2955G>T в гене миозин-связывающего белка C (*MYBPC3*) выявлен у пациентки 46 лет, имевшей асимметричную гипертрофию миокарда (толщина межжелудочковой перегородки 27 мм, толщина задней стенки ЛЖ 17 мм, индекс массы миокарда ЛЖ 268 г/м²). Данный вариант не был описан ранее, оценки его патогенности *in silico* противоречивы. Вариант изменяет положительно заряженную аминокислоту лизин на “нейтральный” аспарагин (p.Lys985Asn). Имеющиеся данные не позволяют однозначно оценить клиническую значимость данного варианта, и, таким образом, он на данный момент обозначен как вариант с неопределенным клиническим значением.

Вариант NM_000257.4:c.2609G>A (p.Arg870His) в тяжелой цепи бета миозина был выявлен у пациентки 58 лет. Обнаруженная мутация расположена в 22-ом экзоне гена, а аминокислота Arg870 входит в домен S2 — так называемую “шейку” молекулы миозина. Несмотря на то, что аминокислоты аргинин и гистидин имеют один и тот же заряд, они отличаются по ряду свойств (гидрофильности, размеру, донорно-акцепторным свойства), которые могут повлиять на структурно-функциональные особенности содержащих их белковых молекул.

Установлено, что замена p.Arg870His приводит к резкому снижению (более чем на порядок) аффинности связывания домена локализации данного варианта с C1-C2 доменами MyBP-C [17], скорости скольжения актиновых и миозиновых филаментов

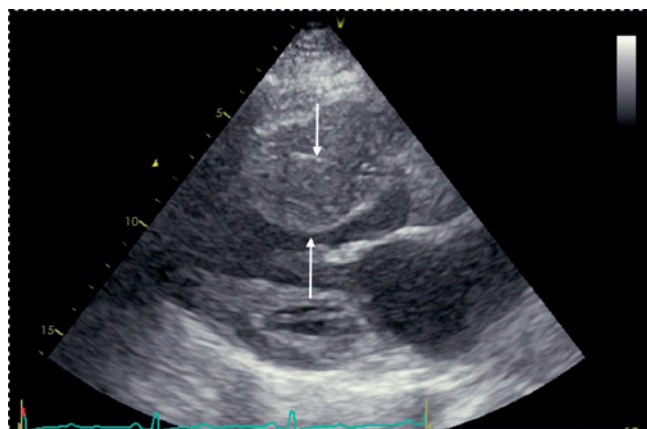


Рис. 1. Эхокардиографическая картина гипертрофии межжелудочковой перегородки миокарда у пробанда (указано белыми стрелками).

относительно друг друга [18]. Исследование трехмерной структуры белка показало, что поскольку “головка” миозина генерирует силу сокращения, то мутации в “шейке” и “хвосте” могут приводить либо к нарушению передачи силы сокращения между структурами толстых филаментов, либо к изменению структуры и стабильности белка [19]. Исследование подвижности молекул миозина, выделенных из скелетных мышц пациентов с семью мутациями *MYH7*, в т.ч. p.Arg870His, показало снижение скорости перемещения миозина относительно актина при наличии мутации, по сравнению с контролем [18].

Замена p.Arg870His крайне редко регистрируется в популяциях (с частотой, соответствующей мутационным событиям — $4 \cdot 10^{-6}$ (согласно базе GnomAD), но выявляется у пациентов с ГКМП из разных этнических групп, как при спорадических, так и при семейных случаях [16]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют оценить этот вариант как патогенный.

В случае последнего варианта (p.Arg870His) была возможность молекулярно-генетического обследования родственников пациентки, поэтому нами был проведен более детальный анализ фенотипического проявления данной мутации.

Пациентка Р., 58 лет, с диагнозом ГКМП, обструктивная форма с синкопальными состояниями. В возрасте 45 лет со слов пациентки впервые появились признаки одышки и слабости. Анамнез по ГКМП не отягощен (матери 92 года, отец умер в 62 года от острого нарушения мозгового кровообращения). Ухудшение состояния (усиление одышки, увеличение градиента в выходном тракте ЛЖ) отмечалось в 49 лет, на основании чего была проведена коррекция медикаментозного лечения. Резкое усиление одышки отмечено в возрасте 53 лет.

По данным эхокардиографии была обнаружена картина выраженной асимметричной гипертрофии миокарда: толщина межжелудочковой перегородки 20 мм;

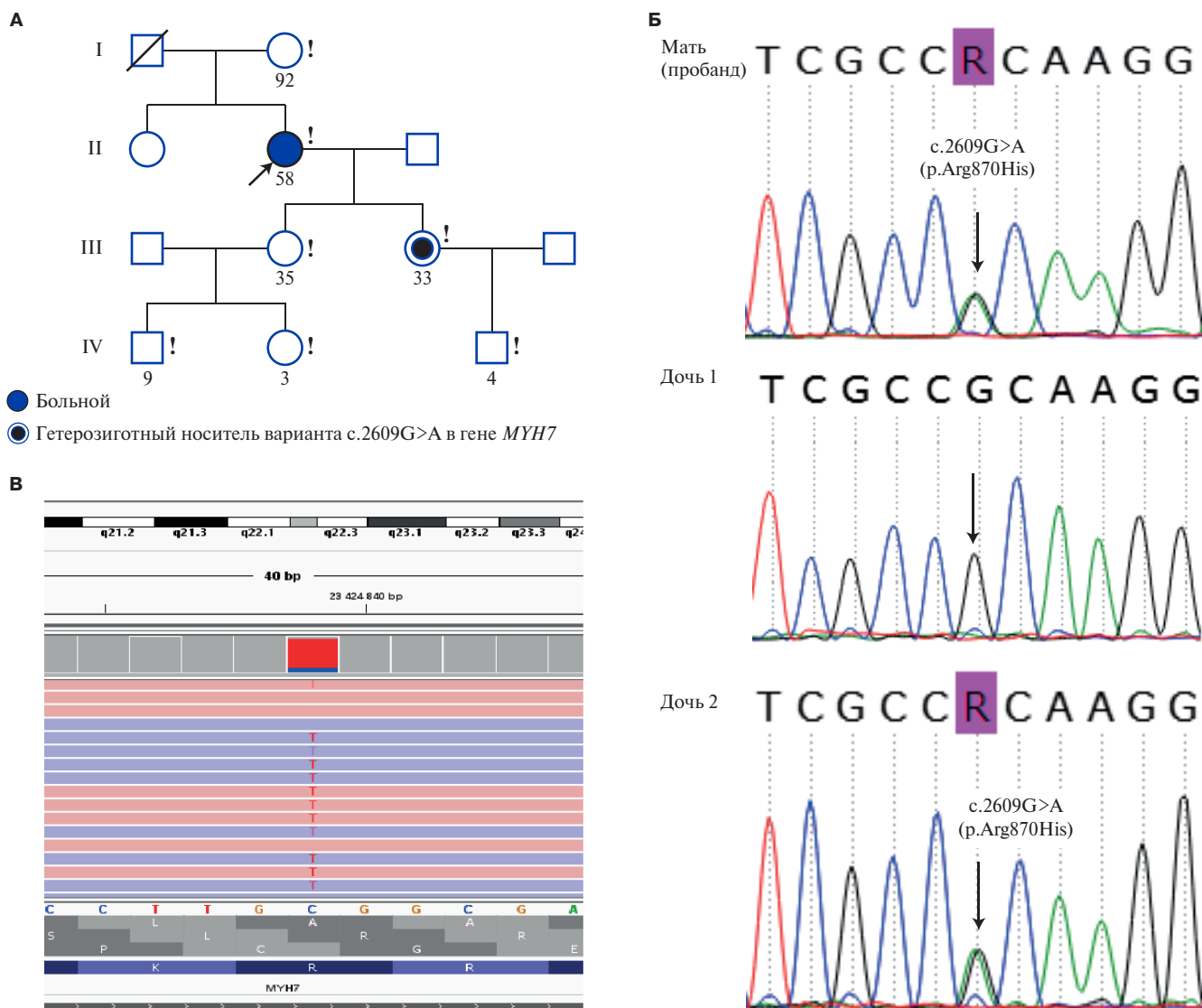


Рис. 2. Диагностика варианта NM_000257.4:c.2609G>A (p.Arg870His) в гене *MYH7* у пациента с ГКМП: **А** — родословная семьи (восклицательным знаком обозначены члены семьи, у которых проведен генетический скрининг, цифрами обозначен возраст обследуемых); **Б** — результат молекулярно-генетического тестирования с помощью нанопорового секвенирования; **В** — подтверждение варианта с помощью секвенирования по Сэнгеру у матери (пробанд) и ее дочери.

толщина задней стенки ЛЖ 9 мм, отношение толщины межжелудочковой перегородки к задней стенке ЛЖ 2,22 (рис. 1). Выявлен пиковый градиент обструкции в выводном отделе ЛЖ 105 мм рт.ст., обуславливающий развитие митральной регургитации 2 степени (с объемом до 25 мл), и аномалия митрального клапана (прикрепление заднемедиальной папиллярной мышцы к передней створке митрального клапана). Фракция выброса ЛЖ составляла 63%. Для коррекции обструкции выводного отдела ЛЖ была проведена расширенная септальная миэктомия с пластикой митрального клапана, резекцией вторичных хорд и аномально прикрепленной папиллярной мышцы к передней створке митрального клапана в условиях искусственного кровообращения. Градиент выводного тракта ЛЖ после оперативного лечения составил 12 мм рт.ст.

После сбора семейного анамнеза (схема родословной приведена на рисунке 2) и проведения каскадного генетического скрининга среди ближайших родственников установлено наличие варианта p.Arg870His у младшей дочери (возраст — 33 года) в гетерозиготном состоянии. При этом жалоб и клинической картины заболевания у дочери на момент молекулярно-генетического обследования не наблюдается. У матери пробанда данный вариант отсутствовал. Отца на момент скрининга уже не было в живых. В результате нам не удалось достоверно установить, унаследован ли данный вариант пробандом, либо возник *de novo*.

В случае носительства мутации p.Arg870His гена *MYH7* описан широкий спектр фенотипических проявлений: от бессимптомного носительства [20,

21] до тяжелой клинической картины ГКМП [22] и случаев внезапной сердечной смерти [23, 24]. В частности, на основании анализа большой родословной [21, 25], отягощенной ГКМП, было установлено, что 75% мужчин и 44% женщин с данным вариантом имели клинические симптомы ГКМП, а пенетрантность варианта в среднем составила 59%. В родословной описано два случая гомозиготности по этой мутации у потомков близкородственных браков: у одного из носителей гомозиготного генотипа по p.Arg870His зарегистрирована внезапная смерть в 36 лет, которая наступила через несколько месяцев после имплантации кардиостимулятора, у другого — уже в 19 лет был поставлен диагноз ГКМП (асимметричная гипертрофия перегородки без обструкции), и на электрокардиограмме регистрировались аномальные зубцы Т и Q [21, 25]. Неполная пенетрантность, редкость случаев внезапной смерти и возможность выживания гомозигот до взрослого возраста указывают на преимущественно “незлокачественное” течение заболевания у носителей этой мутации.

Заключение

Таким образом, наш опыт показывает, что технология мономолекулярного секвенирования может иметь потенциал для диагностики ГКМП, при условии повышения точности секвенирования ДНК, оптимизации и упрощения биоинформатических алгоритмов идентификации генетических вариантов. Проведенный нами анализ доступных данных о фенотипическом проявлении патогенного варианта NM_000257.4:c.2609G>A (p.Arg870His) в гене *MYH7* позволяет сделать вывод о том, что этот вариант в большинстве случаев характеризуется умеренной степенью тяжести течения заболевания и невысоким риском внезапной смерти, что согласуется с клиническими особенностями заболевания в представленном нами случае.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1093.2020.7, в рамках научного проекта РФФИ № 20-315-90059 и ПНИ № АААА-А20-120041490002-9.

Литература/References

- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
- McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):22-36. doi:10.1038/s41569-020-0428-2.
- Repetti GG, Kim Y, Pereira AC, et al. Discordant clinical features of identical hypertrophic cardiomyopathy twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(10):e2021717118. doi:10.1073/pnas.2021717118.
- Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(5):7-57. (In Russ.) Elliott P.M., Anastasakis A.A., Borger M., et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;(5):7-57. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-7-57.
- Deamer D, Akeson M, Branton D. Three decades of nanopore sequencing. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):518-24. doi:10.1038/nbt.3423.
- Ameur A, Kloosterman WP, Hestand MS. Single-Molecule Sequencing: Towards Clinical Applications. *Trends Biotechnol*. 2019;37(1):72-85. doi:10.1016/j.tibtech.2018.07.013.
- Dainis A, Tseng E, Clark TA, et al. Targeted Long-Read RNA Sequencing Demonstrates Transcriptional Diversity Driven by Splice-Site Variation in MYBPC3. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(5):e002464. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002464.
- Hathaway J, Heliö K, Saarinen I, et al. Diagnostic yield of genetic testing in a heterogeneous cohort of 1376 HCM patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):126. doi:10.1186/s12872-021-01927-5.
- Loman NJ, Quick J, Simpson JT. A complete bacterial genome assembled de novo using only nanopore sequencing data. *Nat Methods*. 2015;12(8):733-5. doi:10.1038/nmeth.3444.
- Luo R, Sedlazeck FJ, Lam TW, Schatz MC. A multi-task convolutional deep neural network for variant calling in single molecule sequencing. *Nat Commun*. 2019;10(1):998. doi:10.1038/s41467-019-09025-z.
- Ryzhikova 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.
- 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.
- Kelly MA, Caleshu C, Morales A, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med*. 2018;20(3):351-9. doi:10.1038/gim.2017.218.
- Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, et al. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med*. 2019;11(1):5. doi:10.1186/s13073-019-0616-z.
- ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
- Gruen M, Gautel M. Mutations in beta-myosin S2 that cause familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) abolish the interaction with the regulatory domain of myosin-binding protein-C. *J Mol Biol*. 1999;286(3):933-49. doi:10.1006/jmbi.1998.2522.
- Cuda G, Fananapazir L, Epstein ND, et al. The in vitro motility activity of beta-cardiac myosin depends on the nature of the beta-myosin heavy chain gene mutation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Muscle Res Cell Motil*. 1997;18(3):275-83. doi:10.1023/a:1018613907574.
- Rayment I, Holden HM, Sellers JR, et al. Structural interpretation of the mutations in the beta-cardiac myosin that have been implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(9):3864-8. doi:10.1073/pnas.92.9.3864.
- Nishi H, Kimura A, Harada H, et al. A myosin missense mutation, not a null allele, causes familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91(12):2911-5. doi:10.1161/01.cir.91.12.2911.
- Tanjore RR, Sikindrapuram AD, Calambur N, et al. Genotype-phenotype correlation of R870H mutation in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2006;69(5):434-6. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00599.x.
- Capek P, Vondrasek J, Skvor J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to functional analysis of defective protein. *Croat Med J*. 2011;52(3):384-91. doi:10.3325/cmj.2011.52.384.
- Laredo R, Monserrat L, Hermida-Prieto M, et al. Beta-myosin heavy-chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(10):1008-18. doi:10.1157/13093977.
- Hershkovitz T, Kurolap A, Ruhrman-Shahar N, et al. Clinical diversity of MYH7-related cardiomyopathies: Insights into genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3):365-72. doi:10.1002/ajmg.a.61017.
- Bashyam MD, Savithri GR, Gopikrishna M, et al. A p.R870H mutation in the beta-cardiac myosin heavy chain 7 gene causes familial hypertrophic cardiomyopathy in several members of an Indian family. *Can J Cardiol*. 2007;23(10):788-90. doi:10.1016/s0828-282x(07)70828-0.

Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей и взрослых с синдромом удлинённого интервала QT

Чакова Н.Н.¹, Комиссарова С.М.², Засим Е.В.³, Долматович Т.В.¹, Ребеко Е.С.², Ниязова С.С.¹, Заклязьминская Е.В.⁴, Плащинская Л.И.², Дудко М.В.¹

Цель. Изучить спектр мутаций в генах, ответственных за синдром удлинённого интервала QT (LQTS), а также проанализировать их фенотипические проявления у пациентов с LQTS в разных возрастных группах.

Материал и методы. Группа из 35 неродственных пробандов с клиническим диагнозом LQTS: 23 взрослых (8 мужчин) и 12 детей (9 мальчиков). Клинические особенности включали синкопальные состояния (54%), внезапную сердечную смерть (ВСС) в семье (29%), 16 пациентам (46%) был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы покоя в 12 отведениях, 24-часовое холтеровское мониторирование, генеалогический анализ, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца. Генетическое исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq (Illumina). Сравнение двух не связанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В обследованной группе из 35 пробандов были выявлены 23 генетических варианта IV и V класса патогенности (далее — мутации). Молекулярно-генетический вариант заболевания был верифицирован у 66% пробандов. При этом выявляемость мутаций была у пациентов с ранней манифестацией (дети) выше, чем у взрослых: 83% (10 из 12 детей) vs 57% (13 из 23). У 4 из 35 пробандов (11%) были выявлены редкие генетические варианты неопределённой значимости (VUS, III класс патогенности). В группах детей и взрослых с LQT1, LQT2 и LQT3 распределение по полу отклонялось от соотношения 1:1. Среди детей две трети составляли мальчики, среди взрослых — женщины. Наблюдалась зависимость срока манифестации заболевания, продолжительности QTc и риска неблагоприятных событий от генетического типа LQTS, внутригенной локализации мутаций и пола. У детей все 4 миссенс-мутации в гене *KCNQ1* были локализованы в области трансмембранного домена, а у взрослых 4 мутации — в трансмембранном домене, и три — в С-концевом домене белка. LQT1 у мальчиков характеризовался ранней манифестацией, при этом QTc не превышал 500 мс, не было неблагоприятных исходов. У двух женщин с LQT1 с мутациями в трансмембранном домене был имплантирован ИКД (QTc >520 мс). У всех пациентов с LQT2 (4 детей, 4 взрослых) зарегистрирован QTc >500 мс; при этом 2 детям и 3 женщинам был имплантирован ИКД. LQT3 был диагностирован только в детской подгруппе (2 мальчика, с QTc 510 мс и QTc 610 мс), один из них умер внезапно, несмотря на терапию бета-блокаторами. Четверо взрослых пациентов, носители вариантов III класса патогенности, имели QTc <500 мс и более позднюю манифестацию заболевания (после 30 лет). У троих из них зарегистрированы эпизоды клинической смерти с успешными реанимационными мероприятиями и последующей имплантацией ИКД.

Заключение. Диагностическая эффективность поиска мутаций методом NGS у больных с клинически манифестным LQTS составила 66%, при этом выявляемость мутаций в детской группе была значительно выше. У генотип-позитивных пробандов риск неблагоприятных исходов коррелирует с полом, возрастом и генетическим вариантом заболевания. Наибольшее число неблагоприятных исходов наблюдалось у носителей мутаций в генах *KCNH2* (LQT2) и *SCN5A*

(LQT3). У 4 пробандов (11%) были выявлены варианты с неизвестным клиническим значением, что потенциально открывает возможность для подтверждения диагноза после получения результатов функциональных исследований.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, спектр мутаций, ген *KCNQ1*, ген *KCNH2*, ген *SCN5A*, ген *CACNA1C*, ген *ANK2*, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь; ²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь; ³Республиканский научно-практический центр «Детской хирургии», Минск, Республика Беларусь; ⁴ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Чакова Н.Н.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0003-4721-9109, Комиссарова С.М. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Засим Е.В. — к.м.н., зав. консультативно-поликлиническим отделением, ORCID: 0000-0003-0778-6512, Долматович Т.В. — к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0001-7562-131X, Ребеко Е.С. — к.м.н., в.н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0002-8131-0849, Ниязова С.С. — м.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0002-3566-7644, Заклязьминская Е.В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Плащинская Л.И. — к.м.н., в.н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0001-8815-3543, Дудко М.В. — м.н.с. лаборатории генетики животных, ORCID: 0000-0003-3794-194X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n.chakova@igc.by

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, LQTS — синдром удлинённого интервала QT, LQT1 — LQTS 1-ого типа, LQT2 — LQTS 2-ого типа, LQT3 — LQTS 3-его типа, NGS — (Next-generation sequencing) высокопроизводительное таргетное секвенирование, VUS — вариант неопределённого значения III класса.

Рукопись получена 28.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Чакова Н.Н., Комиссарова С.М., Засим Е.В., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Ниязова С.С., Заклязьминская Е.В., Плащинская Л.И., Дудко М.В. Спектр мутаций и их фенотипическая реализация у детей и взрослых с синдромом удлинённого интервала QT. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4704. doi:10.15829/1560-4071-2021-4704

Spectrum of mutations and their phenotypic manifestations in children and adults with long QT syndrome

Chakova N. N.¹, Komissarova S. M.², Zasim E. V.³, Dolmatovich T. V.¹, Rebeko E. S.², Niyazova S. S.¹, Zaklyazminskaya E. V.⁴, Plashchinskaya L. I.², Dudko M. V.¹

Aim. To determine the spectrum of mutations in the genes responsible for the long QT syndrome (LQTS) and study their phenotypic manifestations in patients with LQTS in different age groups.

Materials and methods. The study included 35 unrelated probands with a clinical diagnosis of LQTS: 23 adults (8 men) and 12 children (9 boys). There were following clinical features: syncope — 54%, positive family history for SCD — 29%,

implanted cardioverter defibrillator (ICD) — 46%. All participants underwent 12-lead electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring, genealogical analysis, echocardiography and cardiac MRI. The genetic study was performed by next-generation sequencing (NGS) using the MiSeq system (Illumina). The quantitative comparison of two unrelated groups was carried out using the nonparametric Mann-Whitney U-test. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In the examined group of 35 probands, 23 genetic variants of pathogenicity class IV and V (hereinafter referred to as) were identified. The molecular genetic variant of the disease was verified in 66% of probands. At the same time, the detection of mutations in the group with early manifestation (children) was significantly higher: 83% (10 out of 12 children) vs 57% in adults (13 out of 23). Rare genetic variants of uncertain significance (VUS, class III pathogenicity) were detected in 4 probands (11%).

In the groups of children and adults with LQT1, LQT2 and LQT3, the sex distribution deviated from the 1:1 ratio. Among children, two-thirds were boys, among adults — the same proportion was represented by women. Disease manifestation time, QTc duration and adverse events risk depended on the genetic type of LQTS, intragenic localization of mutations and sex. In children, all 4 missense mutations in the *KCNQ1* gene were located in transmembrane domain, and in adults, 4 mutations were in the transmembrane domain and three — in the C-terminal domain of the protein. LQT1 in boys was characterized by early manifestation, while QTc did not exceed 500 ms and there were no adverse outcomes. Two women out of 7 adults with LQT1 with mutations in the transmembrane domain had no ICD (QTc >520 ms). All patients with LQT2 (4 children, 4 adults) had QTc >500 ms. At the same time, 2 children and 3 women had an ICD. LQT3 was diagnosed only in the children subgroup (2 boys, with QTc of 510 ms and QTc of 610 ms); one of them died suddenly despite beta-blocker therapy. Four adult patients, carriers of class III pathogenicity variants, had QTc <500 ms and delayed disease manifestation (after 30 years). Three of them had episodes of clinical death with subsequent resuscitation and implantation of cardioverter defibrillator.

Conclusion. The average diagnostic efficiency of mutation identification using NGS in patients with clinically manifest LQTS was 66%. At the same time, mutations were more common in the children's group. In genotype-positive probands, the risk

of adverse outcomes correlated with sex, age and the genetic variant of disease. The greatest number of adverse outcomes was observed in carriers of mutations in both *KCNH2* (LQT2) and *SCN5A* (LQT3) genes. Variants with unknown clinical significance were identified in 4 probands (11%), which potentially allowed to confirm the diagnosis after functional tests.

Keywords: long QT interval syndrome, spectrum of mutations, *KCNQ1* gene, *KCNH2* gene, *SCN5A* gene, *CACNA1C* gene, *ANK2* gene, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus; ²Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus; ³Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus; ⁴B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Chakova N. N.* ORCID: 0000-0003-4721-9109, Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Zasim E. V. ORCID: 0000-0003-0778-6512, Dolmatovich T. V. ORCID: 0000-0001-7562-131X, Rebeko E. S. ORCID: 0000-0002-8131-0849, Niyazova S. S. ORCID: 0000-0002-3566-7644, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Plashchinskaya L. I. ORCID: 0000-0001-8815-3543, Dudko M. V. ORCID: 0000-0003-3794-194X.

*Corresponding author: n.chakova@igc.by

Received: 28.09.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 16.10.2021

For citation: Chakova N. N., Komissarova S. M., Zasim E. V., Dolmatovich T. V., Rebeko E. S., Niyazova S. S., Zaklyazminskaya E. V., Plashchinskaya L. I., Dudko M. V. Spectrum of mutations and their phenotypic manifestations in children and adults with long QT syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4704. doi:10.15829/1560-4071-2021-4704

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) представляет собой генетически обусловленное заболевание, характеризующееся увеличением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, синкопальных состояний и внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте. Причиной LQTS преимущественно являются функциональные изменения калиевых, натриевых и кальциевого ионных каналов, которые чаще всего вызваны дефектами генов, кодирующих порообразующие α -субъединицы и регуляторные β -субъединицы ионных каналов, а также некоторые другие белки. Распространённость клинически выраженного LQTS составляет по крайней мере 1 на 2 тыс. человек [1].

Современные подходы к диагностике LQTS, оценке риска ВСС и выбору тактики лечения у пациентов с такой патологией в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Определение генетической причины позволяет минимизировать генотип-специфические триггеры жизнеугрожающих аритмий [2], исключить препараты, удлиняющие интервал QT, а также индивидуализировать лечение и назначить оптимальные антиаритмические препараты при определенном типе LQTS [1]. Клиническая значимость

генетического тестирования у пациентов с LQTS подтверждается и тем, что у бессимптомных носителей мутаций без проведения профилактических мероприятий и соответствующей терапии риск серьезных сердечных событий к возрасту 40 лет существенно повышается [3]. К настоящему времени предложены алгоритмы стратификации риска и ведения пациентов с различными генетическими вариантами LQTS, которые существенно помогают в клинической практике [2-5]. Наряду с этим, показано, что прогноз заболевания зависит от пола пациента и меняется с возрастом: наиболее злокачественное течение синдрома и повышенный риск ВСС чаще отмечается у взрослых женщин, а среди детей — у мальчиков [6, 7]. Однако мало внимания, на наш взгляд, уделено вопросу модулирующего действия половых и возрастных характеристик на фенотипическое проявление конкретных мутаций в зависимости от их внутригенной локализации. В связи с этим целью нашего исследования являлось определение спектра и распространенности мутаций, а также изучение их фенотипических проявлений у пациентов с LQTS разных возрастных групп.

Материал и методы

В исследование включены 35 неродственных пробандов с диагнозом LQTS, установленном на осно-

Таблица 1

Генетические варианты IV и V класса патогенности, выявленные у белорусских пациентов с LQTS

Код	Пол	Возраст ^a , лет	Ген (экзон)	Замена в ДНК, rs	Замена в белке	Класс патогенности	Критические события
Пациенты детского возраста							
682	М	7	KCNQ1	c.IVS96+1G>A rs762814879	Мутация сплайсинга	V	ВСС в семье
2Н	М	6	KCNQ1 (5)	c.394C>T rs1994722719	p.Arg132Cys	V	–
602	Ж	3	KCNQ1 (7)	c.641C>T rs12720459	p.Ala214Val	V	Синкопе у женщин в семье
5Н	М	9	KCNQ1 (9)	c.1233delA	p.Lys411Asnfs*8	V*	–
4Н	М	10	KCNH2 (7)	c.1496T>G rs794728370	p.Leu499Arg	V	ВСС в семье
1Н	М	11	KCNH2 (7)	c.1682C>T rs121912504	p.Ala561Val	V	–
6Н	М	7	KCNH2 (7)	c.1868C>T rs199472950	p.Thr623Ile	V**	ЖТ/ИКД
684	Ж	12	KCNH2 (7)	c.1928G>A	p.Cys643Tyr	V*	Синкопе, ВСС в семье, реанимация, ИКД
3Н	М	6	SCN5A (10)	c.1231G>A rs72549410	p.Val411Met	V**	–
722	М	12	SCN5A (28)	c.4931G>A rs28937316	p.Arg1644His	V	–
Взрослые пациенты							
566	Ж	24	KCNQ1 (5)	c.379G>A rs120074179	p.Val127Met	V	Синкопе, ВСС в семье, ЖТ/ИКД
609	Ж	12	KCNQ1 (6)	c.535G>C rs120074181	p.Gly179Arg	V	ЖТ/ФЖ, реанимация, ИКД
656	Ж	35	KCNQ1 (7)	c.592G>A rs199472756	p.Gly198Arg	V	–
713	М	21	KCNQ1 (7)	c.641C>T rs12720459	p.Ala214Val	V	Синкопе
639	Ж	25	KCNQ1 (12)	c.1555C>T rs199472787	p.Arg519Cys	IV	Синкопе
640	Ж	18	KCNQ1 (13)	c.1621G>A rs199472796	p.Val541Ile	IV	–
635	М	19	KCNQ1 (16)	c.1999G>A rs776119582	p.Val667Met	IV	–
564	Ж	24	KCNH2 (3)	c.371T>A	p.Met124Lys	V*	Синкопе, ЖТ/ИКД
655	Ж	34	KCNH2 (6)	c.1424A>G rs199472907	p.Tyr475Cys	V	Синкопе, ВСС в семье, ИКД
589	Ж	35	KCNH2 (8)	c.2131A>G rs199473532	p.Ile711Val	IV	Синкопе
720	Ж	43	KCNH2 (12)	c.2775dupG rs794728455	p.Pro926AlafsX14	V	Синкопе, ВСС в семье, ИКД
628	Ж	14	CACNA1C (14)	c.2053C>T	p.Arg685Trp	IV*	–
610	Ж	31	CACNA1C (19)	c.2573G>A rs786205753	p.Arg858His	V	ЖТ/ИКД

Примечание: ^a — возраст манифестации; * — новая, ранее не описанная мутация, ** — мутация *de novo*; м — мужской пол, ж — женский пол; IV и V — класс патогенности генетического варианта согласно ACMG2015 критериям.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков.

вании Рекомендаций ESC 2015 [8] и модифицированной шкалы Schwartz PJ, et al. (2011) [9]. В группу взрослых вошли 23 пациента в возрасте старше 18 лет (медиана 31 [21; 35]; 8 мужчин), наблюдавшихся в РНПЦ “Кардиология”. Группа детей представлена 12 пробандами (медиана возраста 7 [5; 9] лет, 9 мальчиков), проходившими лечение в РНПЦ “Детской хирургии”. До включения в исследование у всех взрослых участников исследования и родителей/опекунов пробандов из детской группы было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, суточное мо-

нитирование ЭКГ, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи и выявлением случаев ВСС. Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование согласно действующим рекомендациям.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием набора “TruSight™ Cardio Sequencing Panel” (Illumina), включающего 174 гена, ассоциированного с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Верификация выявленных мутаций выполнена методом прямого секвенирования по Сенгеру. Аннотирование результатов секвенирова-

Таблица 2

**Варианты с неустановленным клиническим значением
(III класс патогенности согласно критериям ACMG2015), выявленные в группе взрослых пациентов**

Код	Пол	Возраст ^a , лет	Ген (экзон)	Замена в ДНК, rs	Замена в белке	Дополнительный вариант (III класс)	Критические события
613	Ж	39	<i>CACNA1C</i> (8)	c.1186G>A rs762756712	p.Val396Ile	<i>KCNH2</i> : c.49A>T (p.Arg17Trp)*	ЖТ/ФЖ/ИКД
607	М	33	<i>CACNA1C</i> (40)	c.4942G>A rs370432385	p.Ala1648Thr	<i>SCN3B</i> : c.260C>G (p.Pro87Arg), rs371050389 <i>DSG2</i> : c.1442T>C (p.Ile481Thr), rs371854289	ЖТ/ЖЭ/РЧА
543	М	45	<i>ANK2</i> (14)	c.1397C>T rs786205722	p.Thr466Met	<i>SNTA1</i> : c.787G>T (p.Ala263Ser), rs15057653	ЖТ/ФП, ИКД
586	М	33	<i>ANK2</i> (38)	c.9161C>G rs139007578	p.Ala3054Gly	<i>KCNE1</i> : c.253G>A (p.Asp85Asn), rs1805128	ЖТ/ФЖ, ИКД, штормы

Примечание: ^a — возраст манифестации; * — новая, ранее не описанная мутация; м — мужской пол, ж — женский пол.

Сокращения: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, РЧА — радиочастотная абляция, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий.

ния проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [10]. Оценка патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского Колледжа медицинской генетики (ACMG2015) [11]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ данных включены также варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс) в генах, ассоциированных с наследственными нарушениями ритма [12].

Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В работе представлен сравнительный анализ спектра мутаций между группами взрослых и детей с диагнозом LQTS, а также изучение некоторых клинических показателей, включая неблагоприятные события и исходы, у пациентов с различными генетическими типами LQTS с учетом гендерных и возрастных характеристик. Клиническая характеристика общей группы была следующей: у 54% пациентов зарегистрированы синкопальные состояния, у 29% — ВСС в семейном анамнезе, 46% имплантирован имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) (в 88% случаев — по причине ВСС или остановки сердечной деятельности с успешной реанимацией, в 12% — с целью первичной профилактики ВСС).

В ходе генотипирования 35 пробандов с клиническим диагнозом LQTS у 23 (66%) пациентов были выявлены 23 генетических варианта IV и V классов патогенности (далее — мутации) в 4 генах: *KCNQ1* (LQT1) — 11 мутаций, *KCNH2* (LQT2) — 8 мутаций,

SCN5A (LQT3) — 2 мутации, *CACNA1C* (LQT8) — 2 мутации (табл. 1). У 10 (83%) из 12 детей мутации находились в 3 мажорных генах: в *KCNQ1* — 4 мутации, в *KCNH2* — 4 мутации, в *SCN5A* — 2 мутации. В группе взрослых 13 мутаций выявлены в 3 генах: *KCNQ1* — 7 мутаций, *KCNH2* — 4 мутации, *CACNA1C* — 2 мутации (табл. 1).

Кроме того, в обследованной группе взрослых пациентов были выявлены 4 редких варианта (VUS) с частотой встречаемости $< 0,00001$, из них 2 находились в гене *CACNA1C*, кодирующем α -субъединицу кальциевого канала, и 2 — в гене *ANK2*, отвечающем за синтез анкирина (табл. 2).

У этих пациентов выявлены также дополнительные генетические варианты VUS в генах, ассоциированных с нарушением ритма и кодирующих субъединицы калиевых (*KCNH2*, *KCNE1*) и натриевых (*SCN3B*) ионных каналов, и некоторые другие белки (*SNTA1*, *DSG2*) (табл. 2).

Среди обследованных пробандов доля генотип-позитивных пациентов с мутациями IV и V классов составила 66% (23 из 35). Сравнительный анализ этого показателя между группами детей (10 из 12) и взрослых (13 из 23) показал, что выявляемость диагностически значимых мутаций в группе с ранней манифестацией (дети) была выше (83%), чем у взрослых (57%), причем в отношении мажорных генов *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* разница была статистически значимой (83% vs 48%, $p < 0,05$). У 4 пациентов (11%) выявлено сочетание нескольких VUS в генах, ассоциированных с LQTS и другими наследственными аритмогенными заболеваниями.

Распределение 27 генетических вариантов III-V классов (табл. 1, 2), выявленных в общей группе пробандов, представлено на рисунке 1. В гене *KCNQ1* (LQT1) находились 11 (41%) патогенных мутаций, в гене *KCNH2* (LQT2) — 8 (30%), в гене *SCN5A*

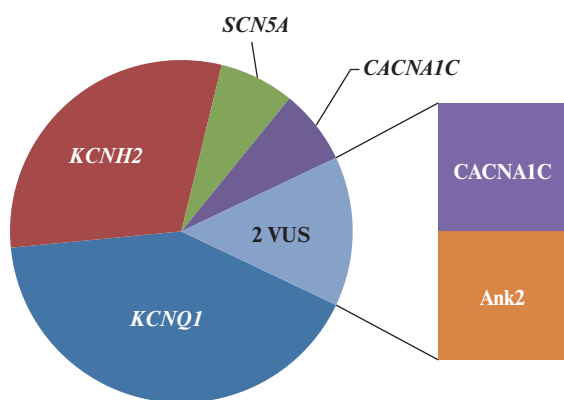


Рис. 1. Распределение генетических вариантов III-V классов патогенности в общей группе пациентов с LQTS.

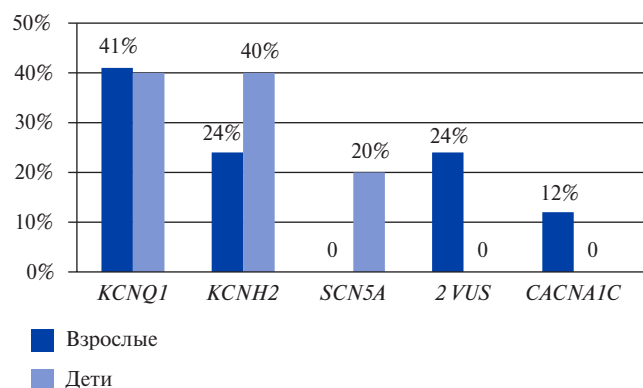


Рис. 2. Сравнительный анализ распределения генетических вариантов III-V классов патогенности между взрослыми и детьми.

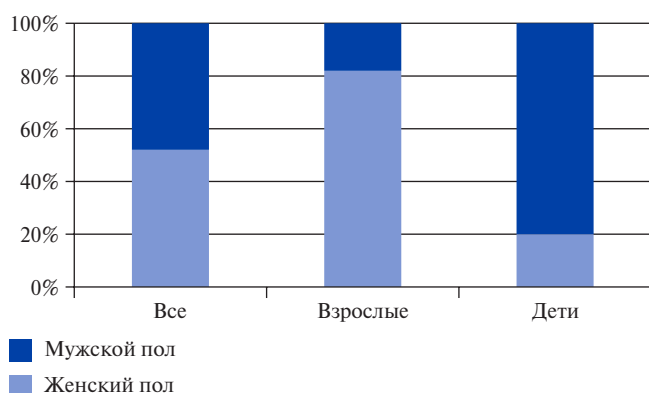


Рис. 3. Распределение по полу среди пациентов с LQTS в общей группе и в зависимости от возраста.

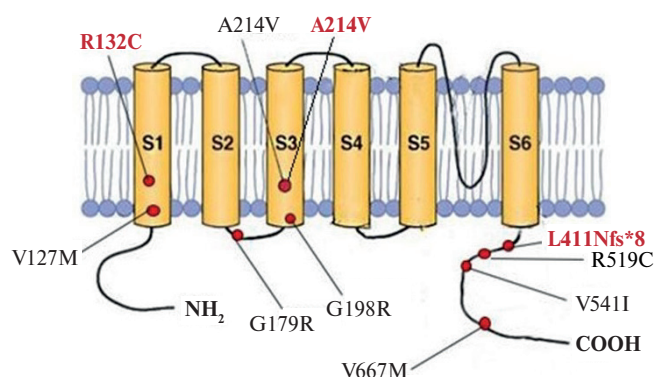


Рис. 4. Мутации в гене *KCNQ1* (LQT1): красным шрифтом обозначены мутации у детей.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(LQT3) — 2 (7%). 4 (15%) нуклеотидных варианта (VUS III класса патогенности), 2 из которых локализовались в гене *CACNA1C* и 2 — в гене *ANK2*, сочетались с VUS в других генах.

Сравнительный анализ распределения мутаций в зависимости от возраста пациентов показал существенные различия между группами детей и взрослых. У пациентов детского возраста все 10 выявленных мутаций были сосредоточены в трех мажорных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*), тогда как у взрослых доля мутаций в этих генах составила только 65% (11 из 17). Доля мутаций в гене *KCNH2* в группе детей была в 2 раза больше (40%), чем у взрослых пробандов (22%), тогда как доля мутаций в гене *KCNQ1* была одинаковой в обеих выборках (рис. 2).

Мутации в гене *SCN5A* обнаружены исключительно в группе детей: у 2 из 10 пациентов (табл. 1, рис. 2). У 2 взрослых пробандов найдены 2 патогенные мутации IV и V классов в гене *CACNA1C*, одна из которых ранее не описана. В группе взрослых пациентов выявлено также сочетание нескольких VUS в разных генах (24%) (табл. 1, рис. 2).

Изучение распределения по полу в разных возрастных группах пациентов с генетически подтвержденным диагнозом LQT1-LQT3 выявило следующие различия: среди взрослых пробандов преобладали женщины — 82% (9 из 11 пациентов), а в группе детей 80% (8 из 10 пациентов) составляли мальчики. Следует отметить, что распределение по полу в общей группе было 1:1 (рис. 3).

Обнаруженные сдвиги в распределении по полу указывают на то, что данный признак оказывает существенное влияние на возраст манифестации клинических проявлений LQTS первых трех типов. Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, в которых также отмечено преобладание мужского пола среди пациентов младшей возрастной группы и доминирование женщин в старшей возрастной группе [6].

Ген *KCNQ1* (LQT1)

В таблице 1 и на рисунке 4 представлены установленные у белорусских пациентов мутации в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу потенциал-за-

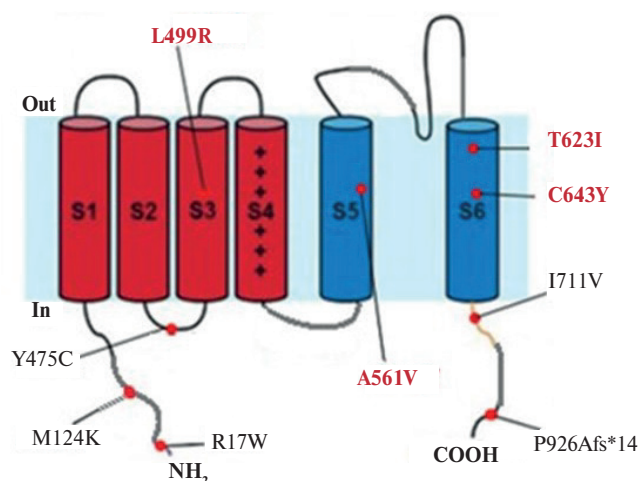


Рис. 5. Генетические варианты в гене *KCNH2* (LQT2): красным шрифтом обозначены мутации у детей.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

висимого калиевого канала (Kv7.1), ответственного за медленный ток положительно заряженных ионов калия из клеток.

82% мутаций в общей группе были миссенс-мутациями, при этом у всех взрослых наблюдался такой тип мутаций, а у детей — только в половине случаев. Остальные же генетические варианты в группе детей были представлены мутацией IVS96+1G>A во втором интроне, приводящей к нарушению процесса сплайсинга, и новой делецией с.1233delA (p.Lys411Asnfs*8) в 9 экзоне со сдвигом рамки считывания и образованием преждевременного стоп-кодона.

57% миссенс-мутаций в гене *KCNQ1* у взрослых и все миссенс-мутации у детей концентрировались в 5-7 экзонах гена *KCNQ1*, что соответствует 1-ому (S1) и 3-ему (S3) сегментам трансмембранного домена α -субъединицы. 43% мутаций у взрослых пациентов были сосредоточены в 12, 13, 16 экзонах, кодирующих С-концевую область белка (табл. 1, рис. 4).

Значение QTc у детей с LQT1 варьировало от 447 до 528 мс, клиническое течение характеризовалось отсутствием синкопальных состояний, но у всех пробандов имелись случаи заболевания в семье, при этом у родственников женского пола. Продолжительность интервала QTc у взрослых с LQT1 изменялась в пределах 450-630 мс. Тяжелая форма заболевания наблюдалась только у 2 женщин (29%) с патогенными мутациями в 5-ом (p.Val127Met) и 6-ом экзонах (p.Gly179Arg) гена *KCNQ1*. У этих пациенток значение QTc было >520 мс, имелись рецидивирующие синкопальные состояния, а также желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующими успешными реанимационными мероприятиями и имплантацией ИКД. Следует отметить, что значение QTc >500 мс наблюдалось у всех взрослых с мутациями в 5-7 экзоне гена *KCNQ1* независимо от пола, одна-

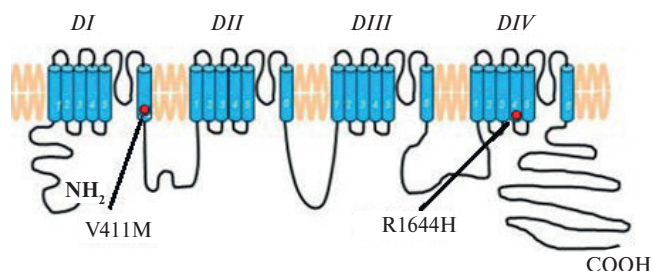


Рис. 6. Мутации в *SCN5A* (LQT3).

ко неблагоприятные события наблюдались у женщин старше 24 лет с QTc >520 и мутациями в 5 и 6 экзонах.

Все мутации были уникальными, за исключением p.Ala214Val, локализованной в S3, которая обнаружена у 2 неродственных пробандов (у мужчины 30 лет с манифестацией в 6-летнем возрасте, рецидивирующими синкопальными состояниями, неустойчивой желудочковой тахикардией (НЖТ) и QTc =630 мс, а также у девочки 3 лет с QTc =505 мс).

Ген *KCNH2* (LQT2)

Мутации в гене *KCNH2* (LQT2), кодирующем α -субъединицу быстро активирующегося потенциал-зависимого калиевого канала (Kv11.1), представлены в таблице 1 и на рисунке 5. Мутации в этом гене, как и в гене *KCNQ1*, приводят к снижению реполяризующего тока из клетки и увеличению продолжительности потенциала действия за счет удлинения QT.

7 из 8 (88%) генетических вариантов были миссенс-мутациями, также выявлена дупликация, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона.

Все мутации были уникальными и в 75% случаев концентрировались в 6-8 экзонах. 23% мутаций располагались в N и С-концевых областях и выявлены в группе взрослых (рис. 5).

Все 4 пациента детского возраста с LQT2 имели мутации в 7 экзоне, который соответствует 5-6 сегментам трансмембранного домена, образующим непосредственно область поры канала. Трое из пробандов были мальчиками, что косвенно указывает на раннее фенотипическое проявление этих мутаций (до 11 лет) в первую очередь у лиц мужского пола. QTc >500 мс наблюдался у всех детей и взрослых с LQT2 независимо от локализации мутации. Для 50% детей и 75% взрослых потребовалась имплантация ИКД. У 50% детей и взрослых зафиксирована ВСС родственников в анамнезе. Факторами риска неблагоприятных событий среди детей с LQT2 являлась локализация мутации в 7 экзоне гена *KCNH2*, у взрослых пациентов — женский пол и возраст старше 28 лет.

Ген *SCN5A* (LQT3)

Мутации в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала (Nav1.5) и отвечающем за развитие LQTS треть-

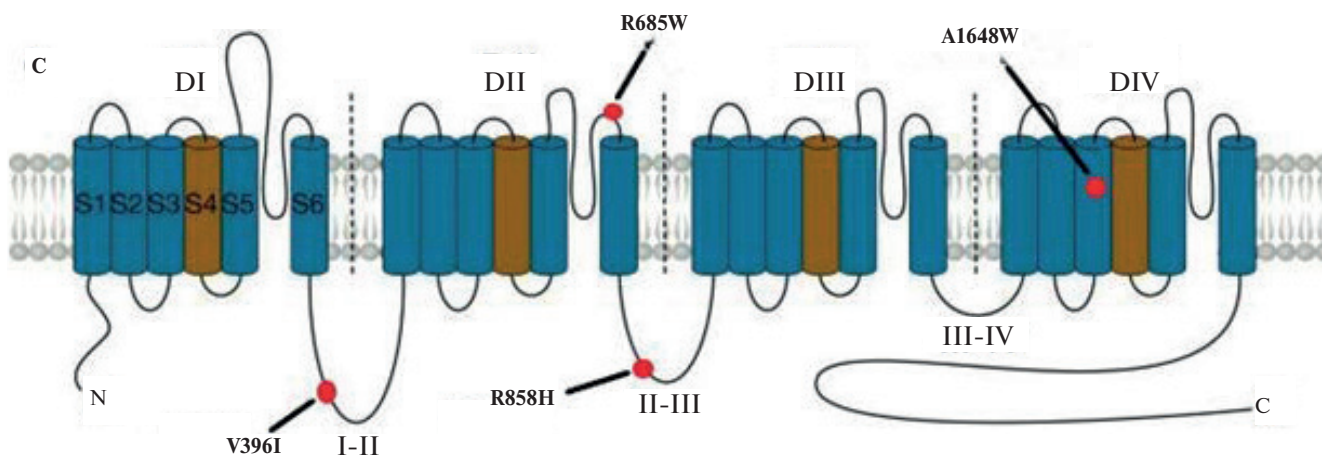


Рис. 7. Генетические варианты в гене *CACNA1C* (LQT8).

го типа (LQT3), обнаружены только в группе детей — у 2 пробандов (табл. 1). Наиболее опасной из выявленных генетических вариантов оказалась возникшая *de novo* патогенная мутация с.1231G>A в гене *SCN5A*, приводящая к замене аминокислоты в трансмембранной области DI-S6 натриевого канала (p.Val411Met, rs72549410) (рис. 6). У мальчика заболевание проявлялось синкопальными состояниями продолжительностью 5-7 сек, первое из которых произошло в 3 года, и величиной QTc = 595 мс (макс. QTc = 616 мс). Несмотря на терапию бета-блокаторами, в 9 лет у мальчика произошла ВСС во сне на фоне вирусной инфекции.

Мутация p.Val411Met описана ранее как возникшая *de novo* в трех не связанных случаях, что указывает на ее особую злокачественность и “горячую точку” мутаций. Функциональные исследования показали, что она приводит к гиперактивации натриевого канала и длительной реполяризации потенциала действия.

У второго пациента с LQT3 патогенная мутация с.4931G>A затрагивала область DIV-S4 белка натриевого канала (p.Arg1644His, rs28937316) (рис. 6) и фенотипически проявилась в возрасте 12 лет незначительным удлинением QTc (до 490 мс). Об этом варианте сообщалось ранее у нескольких пациентов с LQT3. При p.Arg1644His показан устойчивый внутренний ток ионов Na, однако этот нуклеотидный вариант может быть менее серьезным, чем другие изменения в этом гене. Диагноз LQTS выставлен отцу матери мальчика и ее 34-летнему двоюродному брату, у матери пациента наличие мутации p.Arg1644His не сопровождалось фенотипическими проявлениями. ВСС в семье не было.

Сравнительный анализ клинических показателей между пациентами с разными генетическими типами LQTS показал, что величина QTc не зависела от пола и возраста и в основном определялась генетическим типом LQTS, а также внутригенной локализацией мутации у пациентов с LQT1. Так, у всех

пробандов с LQT2 и LQT3 наблюдалось увеличение QTc > 500 мс, а у пациентов с LQT1 значение QTc > 500 мс — только у носителей мутаций в 5-7 экзоне. Вероятность неблагоприятных исходов коррелировала с величиной QTc и была выше у пациентов LQT2 и LQT3 по сравнению с пациентами LQT1. При этом у взрослых пациентов с LQT1 факторами риска являлись женский пол, QTc > 520 и локализация мутации в 5 и 6 экзонах. Все взрослые пациенты с LQT2, нуждающиеся в установке ИКД, также были женского пола, а в детской группе пациентов с LQT2 и LQT3 события, требующие имплантации ИКД, чаще регистрировались у мальчиков.

4 взрослых пациента обнаружено сочетание нескольких VUS, при этом у 2 пробандов один из вариантов III класса патогенности находился в гене *CACNA1C* (рис. 7), у 2 — в гене *ANK2*. У всех пациентов с несколькими генетическими вариантами в генах, ассоциированных с данной патологией, наблюдалось тяжелое течение заболевания.

Ген *CACNA1C*

Ген *CACNA1C* кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала ($Ca_v1.2$), генерирующего кальциевые токи L-типа. Этот ген ранее ассоциирован преимущественно с синдромом Тимоти, который проявляется полиорганной дисфункцией, включая перепончатость пальцев рук и ног, врожденные пороки сердца, иммунодефицит, гипогликемию, когнитивные нарушения и аутизм [13]. В последних исследованиях обнаруживается все больше фактов его значимости в развитии изолированного аутосомно-доминантного LQTS без экстракардиальных особенностей [14], SQTS [15], а также судорожных состояниях, включая эпилепсию [16].

Наиболее тяжелая картина заболевания с удлинением интервала QTc до 500 мс, эпизодами синкопальных состояний, развитием ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и имплантацией ИКД наблюдалась у паци-

ентки с заменой p.Val396Ile в 8 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 2, рис. 7) в сочетании с новой заменой p.Arg17Trp (с.49A>T) в гене *KCNH2* (табл. 2, рис. 5).

У пациента с заменой p.Alal648Thr в 40 экзоне гена *CACNA1C* в сочетании с редкими вариантами в генах *SCN3B* и *DSG2* наблюдались частые эпизоды НЖТ и злокачественной желудочковой экстрасистолии, что потребовало выполнения радиочастотной абляции эктопических очагов. Выраженная клиническая картина заболевания с удлинением интервала QTc >500 мс, рецидивирующими синкопальными состояниями, эпизодом остановки сердечной деятельности и успешной реанимацией с имплантацией ИКД наблюдалась у пациентки с патогенной мутацией (V класс) p.Arg858His в 19 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 1, рис. 7). В течение 8 лет у пациентки трижды развивались полиморфные ЖТ типа “пируэт” (TdP), купируемые ИКД.

У пациентки с новой, патогенной по предикторам *in silico*, мутацией p.Arg685Trp в 14 экзоне гена *CACNA1C* (табл. 1, рис. 7) течение заболевания было более лёгким, без развития синкопальных состояний и значимых эпизодов желудочковых тахикардий, контролируемым медикаментозной терапией.

Ген *ANK2*

Замены VUS в 15 и 38 экзонах гена *ANK2*, ранее ассоциированного с развитием LQTS типа 4, в сочетании с дополнительными вариантами в генах *SNTA1* и *KCNE1* выявлены у 2 неродственных пробандов мужского пола (табл. 2) [17]. Ген *ANK2* кодирует адаптерный белок из семейства анкиринов, участвующий в локализации и стабилизации мембранных переносчиков ионов и ионных каналов. Не так давно установлено, что мутации в гене *ANK2* приводят к другим нарушениям ритма, включая синдром слабости синусового узла, фибрилляцию предсердий, а также жизнеугрожающие желудочковые тахикардии с высоким риском ВСС. Все это фенотипическое разнообразие нарушений сердечного ритма и проводимости объединено, на данный момент, в “синдром анкирина-В” [18].

Несмотря на отсутствие отягощенного семейного анамнеза и удлинения интервала QTc на серии ЭКГ (375 и 440 мс), у обоих пациентов наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, развитие ЖТ/ФЖ, требующих реанимационных мероприятий и имплантации ИКД. У 43-летнего пробанда с заменами в генах *ANK2* и *SNTA1* за период 8-летнего наблюдения трижды развивались полиморфные ЖТ/ФЖ, купируемые ИКД, трижды выполнена замена ИКД. В течение последних лет эпизодов синкопальных состояний и повторных срабатываний ИКД, приводящих к реанимационным мероприятиям, не повторялось.

Все пациенты с несколькими VUS характеризовались незначительным удлинением интервала QTc, попадающего в “серую зону”, но при этом имели нару-

шения ритма и высокий риск ВСС, такой же, по сути, как и пациенты с мутациями в гене *KCNH2* (LQT2). Так, за период наблюдения у 3 из 4 (75,0%) пациентов с несколькими генетическими вариантами и у 3 из 4 пациентов с LQT2 зарегистрированы ЖТ/ФЖ с имплантацией ИКД, тогда как у пациентов с LQT1 только в 25,0% случаев, как уже упоминалось выше, имелись жизнеугрожающие аритмические события.

Отличительной чертой группы взрослых пациентов с несколькими VUS было некоторое преобладание мужчин, тогда как клинические проявления LQT1 и LQT2 наблюдались в основном у пациентов женского пола.

Ограничение исследования. Результаты этого исследования следует рассматривать в свете некоторых ограничений, основным из которых является относительно небольшая выборка пациентов ввиду низкой распространенности LQTS. Увеличение численности рассматриваемых групп позволило бы получить более точные результаты. Тем не менее представленные данные хорошо согласуются с уже описанными в литературе. Второе ограничение касается предположений о диагностической значимости сочетания нескольких VUS в генах, ассоциированных со злокачественными аритмиями, у пациентов с LQTS. Проведение семейного каскадного скрининга членов первой степени родства таких пробандов в дальнейшем поможет оценить диагностическую достоверность выявленных вариантов.

Заключение

К настоящему времени, несмотря на огромный скачок в понимании патогенеза LQTS благодаря выявлению молекулярно-генетических причин, существуют еще пробелы в знаниях о фенотипических проявлениях генетических дефектов, в т.ч. до конца не понятна роль возрастного и полового факторов в клинической манифестации симптомов LQTS. Прогноз заболевания и стратификация риска ВСС у пациентов с LQTS основывается, главным образом, на удлинении интервала QT на ЭКГ, наличии в анамнезе синкопальных эпизодов, обусловленных ЖТ типа пируэт (torsade de pointes) или остановкой сердца, а также случаев ВСС у кровных родственников. Независимым прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов является наличие патогенных мутаций в генах, ассоциированных с данной патологией.

Сравнительный анализ предикторов ВСС (возраст манифестации, синкопе, остановка сердца, тип и локализация мутации) в группах детей и взрослых белорусских пациентов с LQTS первых трех типов подтверждает существенное модулирующее влияние возраста и пола на фенотипическую реализацию заболевания. В ходе исследования установлено, что в группах пробандов младшего и старшего возраста рас-

пределение по полу отклонялось от соотношения 1:1 и было прямо противоположным — среди детей две трети составляли мальчики, среди взрослых — женщины. Исходя из этого факта, можно предположить, что возраст манифестации клинических проявлений LQTS первых трех типов существенно зависит от пола пациента. У лиц мужского пола признаки заболевания проявляются в детском возрасте чаще, чем у женщин.

Результаты нашего исследования показали, что спектр мутаций также имеет возрастные особенности. В группе детей с LQTS все выявленные мутации были сосредоточены в трех мажорных генах: по 40% в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и 20% в гене *SCN5A*. У взрослых пробандов доля мутаций в этих генах составила только 65%: 41% в гене *KCNQ1* и 24% в гене *KCNH2*. Мутаций в гене *SCN5A* в этой группе не выявлено. У 4 взрослых пациентов установлено сочетание нескольких VUS в генах, ассоциированных с нарушениями ритма, при этом у 2 пробандов один из вариантов находился в гене *CACNA1C* и у 2 других пробандов — в гене *ANK2*.

В ходе изучения ассоциации возраста манифестации от внутригенной локализации мутаций выяснилось, что у детей все миссенс-мутации в гене *KCNQ1* концентрировались в 5-7 экзонах, соответствующих области трансмембранного домена α -субъединицы, а у взрослых практически половина мутаций приводила к заменам аминокислот в С-концевой области белка. На основании этих данных можно предположить, что мутации в гене *KCNQ1*, затрагивающие

С-концевую область белка, имеют более позднее фенотипическое проявление. Что касается LQT2, то все пациенты детского возраста с данным типом LQTS имели мутации в 7 экзоне, которые преимущественно нарушали белок в области поры. Этот факт косвенно указывает на раннее фенотипическое проявление этих мутаций, по крайней мере, у лиц мужского пола. У всех пациентов с несколькими заменами VUS наблюдалось тяжелое течение заболевания, однако манифестация заболевания у этих пробандов была статистически значимо более поздней, чем у носителей мутаций в мажорных генах (*KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*).

В связи с вышесказанным мониторинг основных клинико-электрофизиологических маркеров риска ВСС при синдроме удлиненного интервала QT желателен проводить с учетом возраста и пола. Это позволит оптимизировать лечение и избежать неблагоприятных исходов данного вида каналопатии, а также своевременно проводить профилактику угрожающих жизни аритмий у лиц с латентной и бессинкопальной формами заболевания с учетом данных параметров. Сравнительный подход в изучении фенотипических проявлений LQTS с учетом возраста пациентов позволяет лучше оценить прогностическую значимость выявленных мутаций.

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

Литература/References

- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):58. doi:10.1038/s41572-020-0188-7.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001;103(1):89-95. doi:10.1161/01.cir.103.1.89.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med. 2003;348(19):1866-74. doi:10.1056/NEJMoa022147.
- Sugrue A, van Zyl M, Enger N, et al. Echocardiography-Guided Risk Stratification for Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2834-43. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.024.
- Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):103-9. doi:10.1016/s0735-1097(03)00554-0.
- Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018;23(3):e12537. doi:10.1111/anec.12537.
- Shkolnikova MA, Chuprova SN. Clinical and genetic polymorphism of hereditary Long QT Syndrome, risk factors syncope and sudden death. Bulletin of arrhythmology. 2002;26:35-42. (In Russ.) Школьников А. М., Чупрова С. Н. Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти. Вестник аритмологии. 2002;26:35-42.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36(41):2793-67. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. Circulation. 2011;124(20):2181-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 2010;38(16):e164. doi:10.1093/nar/gkq603.
- 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):405-23. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Walsh R, Lahrouchi N, Tados R, et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. Genet Med. 2021;23(1):47-58. doi:10.1038/s41436-020-00946-5.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. CaV1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. Cell. 2004;119(1):19-31. doi:10.1016/j.cell.2004.09.011.
- Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(3):279-89. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000138.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation. 2007;115(4):442-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668392.
- Bozarth X, Dines JN, Cong Q, et al. Expanding clinical phenotype in CACNA1C related disorders: From neonatal onset severe epileptic encephalopathy to late-onset epilepsy. Am J Med Genet A. 2018;176(12):2733-9. doi:10.1002/ajmg.a.40657.
- Chakova NN, Komissarova SM, Niyazova SS, et al. Multiple mutations in associated with LQTS genes in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Medical Genetics. 2020;19(12):47-55. (In Russ.) Чакова Н. Н., Комиссарова С. М., Ниязова С. С. и др. Множественные мутации в генах, ассоциированных с синдромом LQTS, у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями. Медицинская генетика. 2020;19(12):47-55.
- Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, et al. Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016;80(12):2435-42. doi:10.1253/circj.CJ-16-0486.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



99% ЧКВ в TRITONSM, 2



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты первичной конечной точки (ПКТ) и вторичных конечных точек (ВКТ) с 3-го дня и до 450 дней²



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 кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел 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 (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), 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 однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ, 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 назначают ежедневную поддерживающую дозу 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 Чайлд-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 лейкопении или агранулоцитозе); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку 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 требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, 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 ИМБПСТ, принимающих 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 возникающих кровотечениях. Гиперчувствительность, включая анафилактический шок: сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидопиридином 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: особая осторожность 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 гидроксифлуора.

пропона – 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 изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигитоксиком и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания 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 интубационных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (≥4 единицы)); «малые» кровотечения по классификации 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, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры. Нежелательные реакции негеморрагического 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. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, 8, 9.

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

** Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ – аортокоронарное 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., Wiwiot 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/Antman E. 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.



Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей

Савостьянов К. В., Басаргина Е. Н., Рябова Е. Е., Пушков А. А., Жанин И. С., Басаргина Е. Ю., Алексеева А. Ю., Муравьева Л. В., Гандаева Л. А., Фисенко А. П.

Цель. Выявление доли рестриктивной кардиомиопатии (РКМП), а также кардиомиопатии (КМП) с рестриктивным типом гемодинамики среди всех случаев генетически обусловленных КМП, и определение относительных частот и спектра нуклеотидных вариантов генома у обследованных российских детей с РКМП. Кроме того, в задачи исследования входил поиск фенотипических корреляций.

Материал и методы. В исследование было включено 689 детей с КМП. Всем детям проводилось молекулярно-генетическое исследование целевых областей 419 генов, ответственных за развитие различных КМП и каналопатий, методом массового параллельного секвенирования.

Результаты. У 668 (97,0%) детей были выявлены патогенные, вероятно патогенные нуклеотидные варианты, а также нуклеотидные варианты с неизвестной клинической значимостью. Из их числа для определения молекулярно-генетических особенностей формирования РКМП были отобраны 45 (6,7%) пациентов, 20 из которых имели клиническую симптоматику и морфофункциональную структуру РКМП (3,0%), остальным 25 (3,7%) детям был диагностирован другой фенотип КМП с рестриктивным типом гемодинамики. Суммарно у этих пациентов был выявлен 41 нуклеотидный вариант в 15 различных генах, при этом 19 (46,3%) вариантов оказались патогенными, 12 (29,3%) — вероятно патогенными, 10 (24,4%) вариантов имели неопределённую клиническую значимость. Патогенные и вероятно патогенные варианты были выявлены суммарно у 38 (84,4%) пациентов, при этом у 19 (42,2%) пациентов были обнаружены патогенные варианты, описанные ранее. Наиболее частым генетическим маркером РКМП у российских детей явились мутации гена *TNNI3*. В общей сложности они были выявлены у 12 (25%) детей: с РКМП — 8 (40%) пациентов; с КМП с рестриктивным типом гемодинамики — 4 (16%) пациента. При этом наиболее частой мутацией гена *TNNI3* оказался нуклеотидный вариант с.575G>A, приводящий к аминокислотному варианту p.R192H, описанный ранее у пациентов с РКМП и выявленный нами у трех (15%) неродственных детей с РКМП. Кроме того, была обнаружена статистически значимая разница между усредненными показателями N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона В-типа у пациентов с мутациями генов *MYH7* и *TNNI3* (0,0039, $p < 0,05$), а также между показателями PGr max (максимальный градиент кровотока) у детей с мутациями генов *TNNI3* и *FLNC* (0,0016, $p < 0,05$), и *TNNI3* и *MYH7* (0,039, $p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на значительную генетическую гетерогенность РКМП у российских детей и необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на поиск ассоциаций генотипа и фенотипа для прогнозирования течения болезни и подбора корректной терапии.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, генетика, мутации, дети, секвенирование ДНК.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания НИР АААА-А19-119012590190-6.

ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»), Москва, Россия.

Савостьянов К. В.* — начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии, зав. лабораторией молекулярной генетики и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-4885-4171, Басаргина Е. Н. — зав. отделением кардиологии, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0144-2885, Рябова Е. Е. — студент, ORCID: 0000-0001-5177-475X, Пушков А. А. — в.н.с., ORCID: 0000-0001-6648-2063, Жанин И. С. — с.н.с., ORCID: 0000-0003-1423-0379, Басаргина Е. Ю. — врач-педиатр, ORCID: 0000-0002-7230-7146, Алексеева А. Ю. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-5309-6120, Муравьева Л. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-6512-5109, Гандаева Л. А. — врач-детский кардиолог, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0890-7849, Фисенко А. П. — директор, ORCID: 0000-0001-8586-7946.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 7443333@gmail.com

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона В-типа, PGr max — максимальный градиент кровотока.

Рукопись получена 14.07.2021

Рецензия получена 01.08.2021

Принята к публикации 09.08.2021



Для цитирования: Савостьянов К. В., Басаргина Е. Н., Рябова Е. Е., Пушков А. А., Жанин И. С., Басаргина Е. Ю., Алексеева А. Ю., Муравьева Л. В., Гандаева Л. А., Фисенко А. П. Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4590. doi:10.15829/1560-4071-2021-4590

Molecular genetic features of the development of restrictive cardiomyopathy in Russian children

Savostyanov K. V., Basargina E. N., Ryabova E. E., Pushkov A. A., Zhanin I. S., Basargina E. Yu., Alekseeva A. Yu., Muraveva L. V., Gandaeva L. A., Fisenko A. P.

Aim. To identify the proportion of restrictive cardiomyopathy (RCM), as well as cardiomyopathy (CMP) with a restrictive type of hemodynamics among all cases of genetic CMP and to determine the relative frequencies and spectrum of nucleotide variants in Russian children with RCM, as well as to search for phenogenotypic correlations.

Material and methods. The study included 689 children with CMPs. All children underwent a molecular genetic testing of the target regions of 419 genes responsible for various cardiomyopathies and channelopathies using the method of massively parallel sequencing (MPS).

Results. In 668 (97,0%) children, pathogenic, likely pathogenic nucleotide variants, as well as nucleotide variants with unknown clinical significance, were identified.

Of these, 45 (6,7%) patients were selected to determine the molecular genetic characteristics of RCM, 20 of whom had clinical symptoms and morphofunctional structure of RCM (3,0%), while the remaining 25 (3,7%) children were diagnosed with another CMP type with a restrictive type of hemodynamics. In total, these patients had 41 nucleotide variants in 15 different genes, while 19 (46,3%) variants were pathogenic, 12 (29,3%) — likely pathogenic, 10 (24,4%) — uncertain clinical significance. Pathogenic and likely pathogenic variants were identified in a total of 38 (84,4%) patients, while in 19 (42,2%) patients, the pathogenic variants described earlier were found. The most common genetic marker of RCM in Russian children was *TNNI3* gene mutations. In total, they were identified in 12 (25%) children: with

RCP — 8 (40%) patients; with CMP with a restrictive type of hemodynamics — 4 (16%) patients. At the same time, the most common mutation of the *TNNI3* gene was the nucleotide variant c.575G>A, leading to the amino acid variant p.R192H, described earlier in patients with RCM and identified by us in three (15%) unrelated children with RCM. In addition, a significant difference was found between the averaged values of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with mutations in the *MYH7* and *TNNI3* genes (0,0039, $p<0,05$), as well as between the peak flow gradient values in children with mutations in *TNNI3* and *FLNC* genes (0,0016, $p<0,05$), *TNNI3* and *MYH7* genes (0,039, $p<0,05$).

Conclusion. The results of this study indicate a significant genetic heterogeneity of RCM in Russian children and the need for further research aimed at finding genotype-phenotype associations in order to predict the course of the disease and select the proper therapy.

Keywords: restrictive cardiomyopathy, genetics, mutations, children, DNA sequencing.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № AAAA-A19-119012590190-6.

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia.

Savostyanov K.V.* ORCID: 0000-0003-4885-4171, Basargina E.N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Ryabova E.E. ORCID: 0000-0001-5177-475X, Pushkov A.A. ORCID: 0000-0001-6648-2063, Zhanin I.S. ORCID: 0000-0003-1423-0379, Basargina E.Yu. ORCID: 0000-0002-7230-7146, Alekseeva A.Yu. ORCID: 0000-0001-5309-6120, Muraveva L.V. ORCID: 0000-0002-6512-5109, Gandaeva L.A. ORCID: 0000-0003-0890-7849, Fisenko A.P. ORCID: 0000-0001-8586-7946.

*Corresponding author:
7443333@gmail.com

Received: 14.07.2021 **Revision Received:** 01.08.2021 **Accepted:** 09.08.2021

For citation: Savostyanov K.V., Basargina E.N., Ryabova E.E., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Basargina E.Yu., Alekseeva A.Yu., Muraveva L.V., Gandaeva L.A., Fisenko A.P. Molecular genetic features of the development of restrictive cardiomyopathy in Russian children. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4590. doi:10.15829/1560-4071-2021-4590

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) является одной из наиболее редких форм кардиомиопатий (КМП), составляя от 2,6% [1] до 5% в странах Европы [2], в Австралии на РКМП приходится 2,5% всех КМП [3], по данным США РКМП и другие недилатационные или гипертрофические типы составляют 3% КМП у детей [3]. В России в настоящее время нет точных данных по распространённости генетически обусловленной РКМП у детей.

РКМП определяется как состояние сердца с рестриктивной физиологией желудочков при наличии нормального или уменьшенного диастолического объема (одного или обоих желудочков), нормального или уменьшенного систолического объема и нормальной толщины стенки желудочка [4]. Фракция выброса обычно превышает 50%. Для РКМП также характерна регургитация трехстворчатого и митрального клапанов от легкой до умеренной степени, а также развитие двухпредсердной дилатации из-за хронического повышения предсердного давления, которое наряду с застоем крови в легочных венах и плевральным выпотом может привести к умеренной или выраженной кардиомегалии [5]. Для детей с РКМП характерно быстрое прогрессирование болезни, а также высокая летальность: при постановке диагноза в возрасте 10 лет и старше 5-летняя выживаемость составляет 64%, тогда как у 50% пациентов из младшей когорты летальный исход наступает в течение 2 лет после постановки диагноза [6]. Смерть может наступить внезапно как в результате нарушений ритма сердца, тромбоэмболии, так и вследствие резистентной к терапии застойной сердечной недостаточности (СН). На данный момент пересадка сердца является единственным эффективным методом при лечении РКМП.

Причины РКМП включают в себя наследственные и ненаследственные факторы, которые разделяют на

инфильтративные, неинфильтративные, эндокардиальные и болезни накопления [7]. Большинство случаев РКМП приобретенные. Среди генетических причин РКМП преимущественно встречаются мутации генов, кодирующих субъединицы саркомера: тропонин I (*TNNI3*), тропонин Т (ген *TNNT2*), тропонин (ген *TNNC1*), тропомиозин (ген *TPM1*) и тяжелую цепь β -миозина (*MYH7*). Бесперебойная работа всех саркомеров в каждом кардиомиоците сердечной мышцы имеет решающее значение для сократительной функции сердца и основана на сбалансированном взаимодействии саркомерных белков. Даже один дисфункциональный саркомерный белок изменяет белок-белковые взаимодействия, вызывая нарушения в структуре и динамике саркомера, приводя к сократительной дисфункции, КМП и дальнейшей СН. Кроме того, причиной развития РКМП могут являться мутации генов, кодирующих несаркомерные белки, а также белки, связанные с саркомерами [8]. Большинство мутаций этих генов наследуются по ауто-сомно-доминантному типу [7]. Одни ученые считают, что РКМП является следствием комбинации мутаций генов, кодирующих саркомерные и цитоскелетные белки [9]. Другие полагают, что мутации, возникшие *de novo*, сопровождаются очень быстрым прогрессированием болезни и плохим прогнозом у детей с РКМП [10, 11].

В нашей стране первые научные исследования, посвященные изучению особенностей течения РКМП у детей, были опубликованы Сербиным В.И. и его учениками в 1999г. В этих работах впервые в России был описан фенотип РКМП на примере 19 детей в возрасте от 2,5 до 15 лет с первичной миокардиальной РКМП [12]. Обобщая результаты анализа проведенных наблюдений, было отмечено, что РКМП у детей на ранних этапах ее развития протекает мало- или бессимптомно. Выявление заболева-

ния связано с появлением клинических признаков застойной СН. Трудности диагностики этой формы КМП обусловлены также скудностью звуковой симптоматики, нерезким увеличением перкуторных и рентгенологических размеров сердца. Ведущее место в диагностике РКМП занимают электро- и эхокардиография (ЭхоКГ). На первый план выступает резкая дилатация обоих предсердий, обусловленная выраженной их перегрузкой вследствие значительного нарушения расслабления желудочков и затруднения опорожнения предсердий. В нашей стране также было проведено исследование генетических причин РКМП у 35 пациентов различных возрастных групп, показавшее, что в 74% случаев идиопатической РКМП были обнаружены патогенные и вероятно патогенные варианты, 20% которых были обусловлены мутациями гена *FLNC* [4]. Отдельно проводилась работа по оценке роли мутаций гена *FLNC* при развитии РКМП группой исследователей во главе с Киселевым А. [13]. По словам авторов, мутации в гене *FLNC* долгое время ассоциировались с нейромышечными заболеваниями, и только недавно были обнаружены их связи с РКМП и гипертрофической КМП (ГКМП). В исследовании описаны новые клинические фенотипы филаминопатий у 4 педиатрических пациентов с ранней манифестацией РКМП в комбинации с миопатией [14]. Продолжая собственные исследования генетически обусловленных КМП [15], было решено изучить молекулярно-генетические особенности РКМП у российских детей и их корреляции с клинической картиной болезни.

Материал и методы

В исследование было включено 689 детей различных возрастов с диагнозом “кардиомиопатия”. Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом при ФГАУ “НМИЦ Здоровья Детей”.

Всем детям проводилось молекулярно-генетическое исследование таргетных областей 419 генов, ответственных за развитие различных КМП и каналопатий методом массового параллельного секвенирования. Из их числа отбирались пациенты с РКМП, а также дети, с исходно другим фенотипом КМП с рестриктивной гемодинамикой, у которых в дебюте заболевания был диагностирован гипертрофический фенотип КМП и/или некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) с последующей трансформацией фенотипа и гемодинамики. Согласия на проведение исследования были получены от всех родителей. Оценивался пол и возраст детей (на момент последней выписки из ФГАУ “НМИЦ здоровья детей”), наличие наследственных факторов, концентрация биомаркера N-концевого пропептида мозгового натриуретического гормона В-типа (NT-proBNP), ЭхоКГ параметры, включая

максимальный градиент кровотока (PG_{max}) на клапане лёгочной артерии.

Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия), на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). Качество и количество ДНК оценивали при помощи нанофотометра NP80 (Implen, Германия) и флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США).

Массовое параллельное секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Для целевого обогащения использовали биотинилированные пробы SeqCap EZ (Roche, США). Общий размер панели, включающей кодирующие и прилегающие области 419 генов, составлял 1498000 пар нуклеотидов, средняя глубина прочтения составляла не менее 150X при средней длине прочтения 300 нуклеотидов.

Поиск и аннотацию выявленных вариантов проводили при помощи программ Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция). Все неописанные нуклеотидные варианты были исследованы при помощи встроенных биоинформатических модулей SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATHMM и MetaLR в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция). Патогенность нуклеотидных вариантов, не описанных ранее, определялась с помощью Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека [15]. В качестве референсной базы данных для нуклеотидных последовательностей использовалась база данных GenBank Accession. Для номенклатуры выявленных вариантов генома были использованы рекомендации HGVS.

Валидацию выявленных нуклеотидных вариантов осуществляли методом секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя. Амплификацию фрагментов ДНК проводили на термоциклере ProFlex (Thermo Fisher Scientific, США) в 20 мкл реакционной смеси AmpliAq Gold 360 (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 500 нмоль праймеров и 20 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95° C/3 мин — 1 цикл; 94° C/10 сек, 54-66° C/30 сек, 72° C/15 сек — 34-40 циклов; 72° C/40 сек — 1 цикл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете Statistica 10.0 (StatSoft, IBM, США). Для количественных данных применялся тест р-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Для определения молекулярно-генетических особенностей РКМП у российских детей из 668 пациентов детского возраста с генетически обусловленными

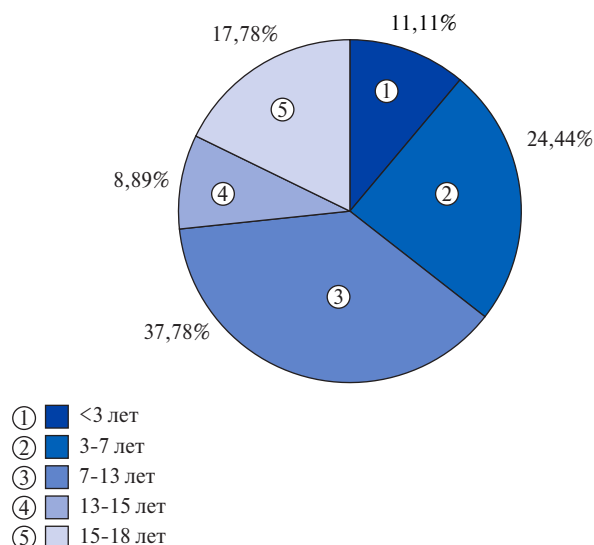


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту на момент последней выписки из ФГАУ "НМИЦ здоровья детей".

КМП были отобраны 45 (6,7%), 20 из которых имели клиническую симптоматику и морфофункциональную структуру РКМП (3,0%), а у остальных 25 (3,7%) был другой фенотип КМП с рестриктивным типом гемодинамики. Мальчики составляли 53,3% (24 человека), девочки — 46,7% (21 человек). Среди детей с РКМП преобладали мальчики (12 мальчиков/60%), тогда как у пациентов с КМП с рестриктивным типом гемодинамики оба пола распределились примерно одинаково с небольшим преобладанием девочек (13 девочек/52%).

Средний возраст 45 пациентов с РКМП и КМП с рестриктивной гемодинамикой, включенных в исследование, на момент последней выписки из ФГАУ "НМИЦ здоровья детей", составил 112 мес. (9 лет 4 мес.), медиана возраста 107 мес. (8 лет 11 мес.) (рис. 1).

Среди детей с РКМП преобладали пациенты возрастной категории от 7 до 13 лет (45% — 9 детей), при этом их средний возраст составил 97 мес. (8 лет 1 мес.), а медиана 93 мес. (7 лет 9 мес.). У детей с КМП с рестриктивной гемодинамикой не было выявлено преобладающей возрастной категории, их средний возраст составил 124 мес. (10 лет 4 мес.), а медиана 133 мес. (11 лет 1 мес.).

При сборе анамнеза учитывалась отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, таким как КМП, врожденные пороки сердца, инфаркт миокарда, инсульт. Принимались во внимание случаи внезапной смерти в детском и молодом возрасте. Согласно полученным данным, биологические родственники пациентов имели патологию органов системы кровообращения в 44,4% случаев (20 человек), в 37,8% (17 человек) — наследственность не была отягощена и в 17,8% (8 человек) — не удалось собрать точные данные (рис. 2).

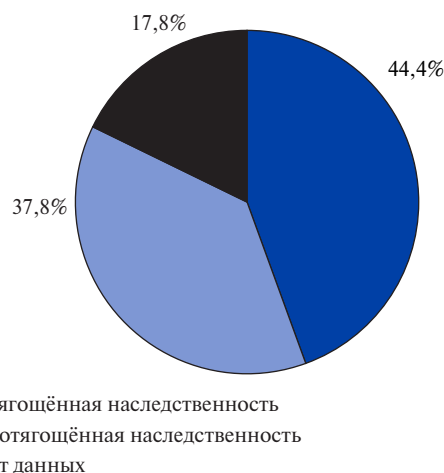


Рис. 2. Распределение пациентов по наличию наследственной патологии у биологических родителей.

Следует отметить, что отягощенная наследственность чаще встречалась у детей с КМП и рестриктивной гемодинамикой, чем у пациентов с РКМП, и составила 52% (13 человек) и 35% (7 человек), соответственно.

У детей с РКМП и КМП с рестриктивным типом гемодинамики суммарно был выявлен 41 нуклеотидный вариант в 15 различных генах, при этом 19 (46,3%) вариантов оказались патогенными, 12 (29,3%) — вероятно патогенными, патогенность 10 (24,4%) вариантов определить не удалось. Патогенные и вероятно патогенные варианты были выявлены суммарно у 38 (84,4%) пациентов, при этом у 19 (42,2%) пациентов были обнаружены мутации, описанные ранее.

У пациентов с РКМП было выявлено 18 нуклеотидных вариантов в 11 различных генах (*TPM1*, *MYH7*, *DES*, *TNNI3*, *LMNA*, *FHL1*, *TBX20*, *DSG2*, *VCL*, *FLNC*, *MYL2*). У пациентов с КМП и рестриктивной гемодинамикой было выявлено 25 нуклеотидных вариантов в 11 различных генах (*TPM1*, *MYH7*, *DES*, *TNNI3*, *TBX20*, *FLNC*, *MYL2*, *TNNT2*, *DSP*, *JUP*, *MYBPC3*). Мутации в генах *TPM1*, *MYH7*, *DES*, *TNNI3*, *TBX20*, *FLNC*, *MYL2* были выявлены в обеих группах. Уникальными для пациентов с истинной РКМП являлись мутации в генах *LMNA*, *FHL1*, *DSG2*, *VCL*, а для пациентов с КМП и рестриктивным типом гемодинамики уникальными являлись мутации в генах *TNNT2*, *DSP*, *JUP*, *MYBPC3*.

У детей с РКМП доля патогенных нуклеотидных вариантов составила 77,8% (14 нуклеотидных вариантов), тогда как у пациентов с КМП с рестриктивной гемодинамикой — 36% (9 нуклеотидных вариантов). Наиболее частой причиной генетически обусловленных РКМП и КМП с рестриктивным типом гемодинамики явились мутации гена *TNNI3*. Они были выявлены у 12 (25%) детей и представле-

ны 8 различными нуклеотидными вариантами, при этом наиболее частой мутацией гена *TNNI3* оказался нуклеотидный вариант с.575G>A, приводящий к аминокислотному варианту p.R192H, описанный ранее у пациентов с РКМП [16], обнаруженный нами у трех неродственных детей, страдающих РКМП.

У 9 детей (20%) было найдено 8 различных нуклеотидных вариантов в гене *MYH7*, у 6 детей было выявлено 5 различных нуклеотидных вариантов в гене *FLNC*, у 8 детей — 8 различных вариантов: поровну в генах *TPM1* и *DES*, у 2 детей — 2 нуклеотидных варианта в гене *TNNT2*, у двух других детей — нуклеотидный вариант с.484G>A, p.G162R гена *MYL2*, два нуклеотидных варианта у двух детей в гене *TBX20* и по одному нуклеотидному варианту было найдено в генах *MYBPC3*, *DSG2*, *FHL1*, *JUP*, *LMNA*, *DSP* и *VCL* (табл. 1) [6, 8, 9, 11, 13-26].

Две мутации в гене *TNNI3* были выявлены нами дважды.

• Патогенный нуклеотидный вариант с.509G>A, p.R170Q, описанный Kaski JP, et al. у пациентов с РКМП [27], был найден у мальчика (пациент № 25) с КМП с рестриктивным типом гемодинамики, диагностированной в возрасте 99 мес. (8 лет 3 мес.), и у девочки (пациент № 26) с РКМП, дебютировавшей

в возрасте 74 мес. (6 лет 2 мес.). При этом у мальчика родители не обследованы на носительство данной мутации, а у девочки наследственность не отягощена.

• Патогенный нуклеотидный вариант с.611G>A, p.R204H, описанный Yang SW, et al. при РКМП [28], и Doolan A, et al. [29] при ГКМП, был выявлен у мальчика (пациент № 33) с РКМП, диагностированной в возрасте 175 мес. (14 лет 7 мес.), и девочки (пациент № 34) с КМП с рестриктивным типом гемодинамики, с дебютом заболевания в возрасте 79 мес. (6 лет 7 мес.). При этом у мальчика отец страдает РКМП, а у девочки мать страдает синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Патогенный нуклеотидный вариант с.575G>A, p.R192H в гене *TNNI3*, описанный Mogensen J, et al. при РКМП [30], Hayashi T, et al. при ГКМП [31] и Fujino M, et al. [26] у пациентов с НМЛЖ, был выявлен нами у трех неродственных пациентов с РКМП: у мальчика (пациент № 29), диагноз которому был выставлен в возрасте 146 мес. (12 лет 2 мес.), и у двух девочек, которым заболевание было установлено в возрасте 75 мес. (6 лет 3 мес., пациент № 30) и 96 мес. (8 лет, пациент № 28). При этом у одной из девочек мутация возникла *de novo*, у второй наследственность не отягощена, а у мальчика не удалось собрать точный анамнез.

Таблица 1

Мутации, обнаруженные у российских детей с РКМП и КМП с рестриктивным типом гемодинамики, данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований

№	Фенотип	Ген	Нуклеотидный, аминокислотный вариант	Частота, %	Биоинформатический анализ, описание в литературе	A	NT-proBNP (пг/мл, среднее)	PGr max (мм рт.ст.) Диагноз	PGr max (мм рт.ст.) Выписка
1	РКМП	<i>DES</i>	c.1132A>G, p.K378E	н/д	НКЗ	1	668	2,75	3
2	РКМП	<i>DES</i>	c.1360C>T, p.R454W	н/д	П, РКМП [17], ГКМП [18]	1	1266	н/д	4,97
3	РКМП	<i>DES</i>	c.1243C>T, p.R415W (гомозигота)	0,0018	П, миопатия [18]	2	н/д	4	3
4	РГем	<i>DES</i>	c.218G>A, p.R73Q	н/д	НКЗ	1	5794	3	3
		<i>DSP</i>	c.4477_4480del, p.E1493Qfs*32	н/д	П				
5	РГем	<i>FHL1</i>	c.4del, p.A2Rfs*28	н/д	П	2	6084	4,87	4,87
6	РГем	<i>FLNC</i>	c.31G>A, p.G11S	0,006	НКЗ	2	4872	3	6
7	РГем	<i>FLNC</i>	c.3557C>T, p.A1186V	н/д	П, РКМП [13]	2	н/д	5,9	4,5
8	РКМП	<i>FLNC</i>	c.6826G>A, p.V2276M	н/д	НКЗ	2	632	3,56	5
		<i>JUP</i>	c.1916A>G, p.E639G	н/д	НКЗ				
9	РГем	<i>FLNC</i>	c.7781G>T, G2594V	н/д	ВП	2	1190	3,53	6,9
10	РГем	<i>FLNC</i>	c.7781G>T, p.G2594V	н/д	ВП	н/д	4521	5,76	4,49
11	РГем	<i>FLNC</i>	c.6772T>C, S2258P	н/д	НКЗ	1	907	5,48	4
12	РКМП	<i>LMNA</i>	c.1279C>G, p.R427G	н/д	П, сердечная мышечная дистрофия [19]	1	1997	4,84	2,35
13	РГем	<i>MYBPC3</i>	c.716G>A, p.C239Y (гомозигота)	н/д	ВП	1	1365	3,41	2,55
14	РГем	<i>MYH7</i>	c.545C>T, p.A182V	н/д	ВП	н/д	240	3,08	2,86
15	РКМП	<i>MYH7</i>	c.746G>A, p.R249Q	н/д	П, ГКМП [20], НМЛЖ [19]	1	н/д	2,62	4
16	РГем	<i>MYH7</i>	c.1120G>A, p.E374K	н/д	ВП	1	1140	5	10

Таблица 1. Продолжение

№	Фенотип	Ген	Нуклеотидный, аминокислотный вариант	Частота, %	Биоинформатический анализ, описание в литературе	A	NT-proBNP (пг/мл, среднее)	PGr max (мм рт.ст.) Диагноз	PGr max (мм рт.ст.) Выписка
17	РГем	<i>MYH7</i>	c.2146G>A, p.G716R	н/д	П, ГКМП [8], РКМП [13]	1	924	7,08	8,45
18	РГем	<i>MYH7</i>	c.2146G>A, p.G716R	н/д	П, ГКМП [8], РКМП [13]	1	1106	6,1	5
19	РГем	<i>MYH7</i>	c.2302G>A, p.V768R	н/д	П, ГКМП [11], РКМП [14]	1	н/д	2,5	3
20	РГем	<i>MYH7</i>	c.4894G>A, p.A1632T	н/д	НКЗ	1	2613	6,71	8
21	РГем	<i>MYH7</i>	c.4045G>A, p.E1349K	н/д	ВП	1	1537	3	3
22	РГем	<i>MYH7</i>	c.2203C>T, p.F735L	н/д	ВП	2	4022	4	4
23	РКМП	<i>MYL2</i>	c.484G>A, p.G162R	н/д	П, ГКМП [21]	2	5945	2,68	2,9
24	РКМП	<i>MYL2</i>	c.484G>A, p.G162R	н/д	П, ГКМП [16]	н/д	н/д	4,93	5,5
25	РГем	<i>TNNI3</i>	c.509G>A, p.R170Q	н/д	П, ГКМП [22]	н/д	2237	4	3
26	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.509G>A, p.R170Q	н/д	П, ГКМП [22]	2	2208	3,7	4
27	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.571T>A, p.W191R	н/д	ВП	2	2416	4	4
28	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.575G>A, p.R192H	н/д	П, РКМП [12], ГКМП [23], НМЛЖ [24]	2	5380	3,24	1,59
29	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.575G>A, p.R192H	н/д	П, РКМП [12], ГКМП [23], НМЛЖ [24]	н/д	5704	3	4
30	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.575G>A, p.R192H	н/д	П, РКМП [12], ГКМП [23], НМЛЖ [24]	2	4370	3,24	3,24
31	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.601G>T, E201*	н/д	П	2	2787	4	4
32	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.610C>T, p.R204C	н/д	П, ГКМП [9], РКМП [21]	1	1745	2,3	1,96
33	РКМП	<i>TNNI3</i>	c.611G>A, p.R204H	н/д	П, ГКМП [6], РКМП [25]	1	5190	3	2
34	РГем	<i>TNNI3</i>	c.611G>A, p.R204H	н/д	П, ГКМП [6], РКМП [25]	1	4841	4,08	4
35	РГем	<i>TNNI3</i>	c.617_619del, p.K206_F207delinsl	н/д	НКЗ	2	7219	2	2
36	РГем	<i>TNNI3</i>	c.499C>G, p.D167H	н/д	ВП	н/д	4770	н/д	1,44
37	РГем	<i>TNNT2</i>	c.299T>C, p.I100T	н/д	ВП	2	2680	2,1	3
38	РГем	<i>TNNT2</i>	c.421C>T, p.R141W	н/д	П, ДКМП [15], ГКМП [26]	1	2331	4,65	4
39	РКМП	<i>TPM1</i>	c.76G>A, p.E26K	н/д	ВП	2	1077	2,57	2,57
40	РГем	<i>TPM1</i>	c.187G>C, p.A63P	н/д	НКЗ	1	5492	0,82	1,7
41	РКМП	<i>TPM1</i>	c.218T>A, p.L73Q	н/д	ВП	2	н/д	3,41	2,68
42	РКМП	<i>TPM1</i>	c.287A>T, p.E96V	н/д	ВП	2	2408	4,46	8
43	РКМП	<i>VCL</i>	c.1708C>T, p.R570*	0,0004	П	1	415	4,22	5,85
44	РГем	<i>DSG2</i>	c.1088C>A, S363*	0,0004	П	1	1263	4,14	3
		<i>TBX20</i>	c.830_831dup, p.D278*	н/д	П				
45	РГем	<i>TBX20</i>	c.346C>G, p.L116V	н/д	НКЗ	н/д	н/д	н/д	4

Примечание: "А" — анамнез: "1" — отягощенная наследственность, "2" — неотягощенная наследственность; "PGr max Выписка" — значение на момент последней выписки из стационара, "PGr max Диагноз" — значение на момент постановки диагноза, "н/д" — нет данных, "П" — патогенный вариант, "ВП" — вероятно патогенный, "НКЗ" — вариант с неопределенной клинической значимостью. Популяционные частоты приведены в соответствии с базой данных gnomAD, версия 2.1.1.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натриуретического гормона В-типа, PGr max — максимальный градиент кровотока.

Вероятно патогенный нуклеотидный вариант c.7781G>T, G2594V в гене *FLNC*, не описанный в мировой литературе ранее, был выявлен нами у двух неродственных девочек, с дебютом болезни в возрасте 24 мес. (2 года, пациент № 10) и 150 мес. (12 лет 6 мес., пациент № 9), включенных в группу с КМП

с рестриктивным типом гемодинамики. При этом у одной девочки наследственность не отягощена, а у другой нет точных данных по анамнезу (приёмный ребёнок).

Патогенный нуклеотидный вариант c.2146G>A, p.G716R в гене *MYH7*, описанный Anan R, et al. при

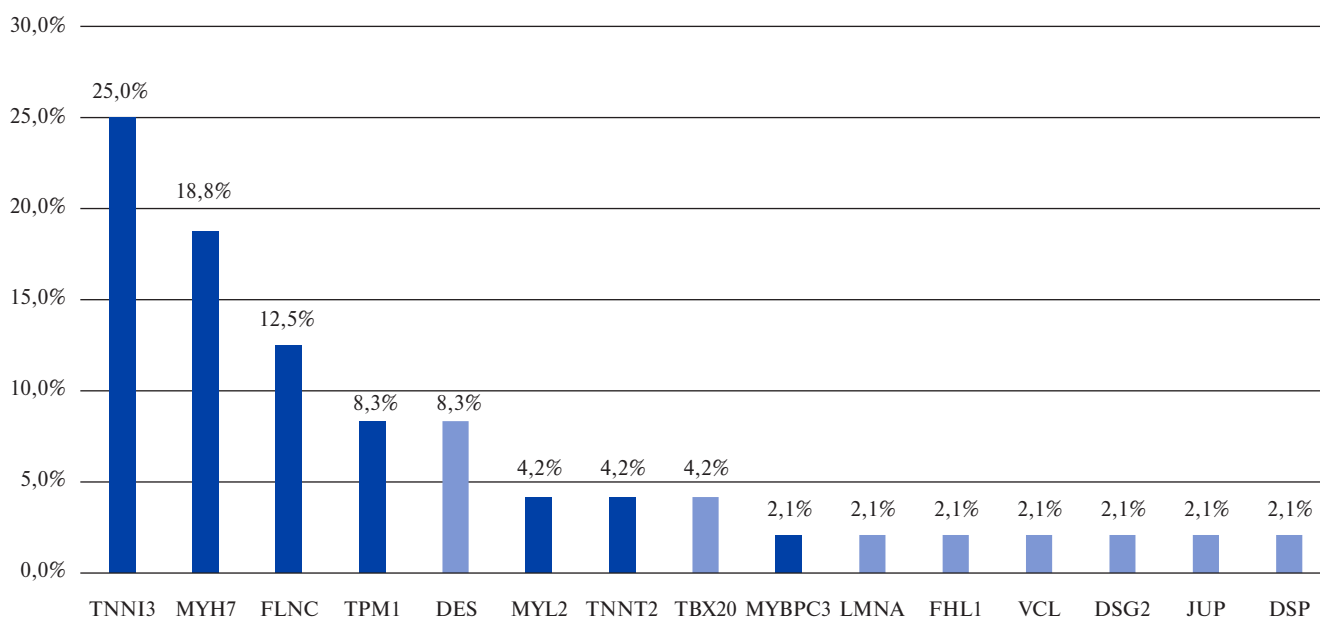


Рис. 3. Процентное соотношение генов, содержащих мутации, обусловившие РКМП и КМП с рестриктивным типом гемодинамики у обследованных российских детей.

Примечание: синий цвет — саркомерные гены, голубой — несаркомерные гены.

ГКМП [20] и Hayashi T, et al. при РКМП [31], был выявлен нами дважды. Мутации найдены у двух мальчиков с КМП и рестриктивным типом гемодинамики, обнаруженными в возрасте 102 мес. (8 лет 6 мес., пациент № 17) и 171 мес. (14 лет 3 мес., пациент № 18). При этом у обоих детей наследственность отягощена по отцовской линии (в первом случае отец скончался от ГКМП в 23 года).

Патогенный нуклеотидный вариант с.484G>A, p.G162R в гене *MYL2*, описанный Olivotto I, et al. у пациентов с ГКМП [21], найден нами у детей обоих полов с РКМП, обнаруженной в возрасте 8 мес. (пациент № 24) и 16 мес. (1 год 4 мес., пациент № 23). При этом у мальчика мутация возникла *de novo*, а у девочки не удалось собрать точный анамнез.

Остальные нуклеотидные варианты были выявлены единожды, что указывает на значительную генетическую гетерогенность российских детей с РКМП, а также детей с КМП и рестриктивным типом гемодинамики. Все нуклеотидные варианты, которые, как мы считаем, могут являться причиной развития КМП у обследованных детей, были обнаружены в гетерозиготном состоянии за исключением двух вариантов. Один из них, с.1243C>T, p.R415W, выявленный в гене *DES* у ребенка (пациент № 3) с тяжелым течением РКМП, диагностированной в возрасте 14 мес. (1 год 2 мес.), был описан ранее исключительно в гетерозиготном состоянии у пациентов с миопатией, манифестирующей после 40 лет. Второй, не описанный ранее вариант с.716G>A, p.C239Y, был выявлен в гене *MYBPC3* у ребенка (пациент № 13) с рестриктивным типом гемодинамики, дебюти-

ровавшего с ГКМП и НМЛЖ в возрасте 144 мес. (12 лет) (табл. 1).

Среди 45 обследованных нами российских пациентов заметно преобладание мутаций, явившихся причиной развития РКМП и КМП с рестриктивным типом гемодинамики, в саркомерных генах (синий цвет) в отличие от несаркомерных (голубой цвет) (рис. 3).

В общей сложности мутации саркомерных генов обнаружались у трех четвертей обследованных нами пациентов, тогда как несаркомерные — всего лишь у четверти. Иностранные коллеги также сообщают о преобладании мутаций саркомерных генов у пациентов с РКМП: *TNNI3*, *TNNT2*, *TNNC1*, *TPM1*, *TTN*, *MYH7*, *MYL2*, *MYBPC3* над несаркомерными: *MPN*, *DES*, *FLNC*, *LMNA*, *BAG3* [8].

У пациентов с РКМП преобладали мутации в гене *TNNI3* (8/40,0%), тогда как у детей с КМП и рестриктивной гемодинамикой преимущественно встречались мутации в гене *MYH7* (8/32,0%). Аналогично полученным нами данным, мутации в гене *TNNI3* превалировали среди китайцев с РКМП, у которых было выявлено значительное число мутаций *de novo* [17]. При этом в других исследованиях превалировали мутации в гене *FLNC*, при которых заболевание манифестировало в возрасте младше 10 лет [23]. Исследования последних лет указывают на то, что мутации гена *MYH7*, преимущественно встречаясь среди пациентов с КМП по всему миру [24], не являются характерными для пациентов с РКМП, что подтвердило наше исследование, в результате которого был выявлен лишь один (5%) ребе-

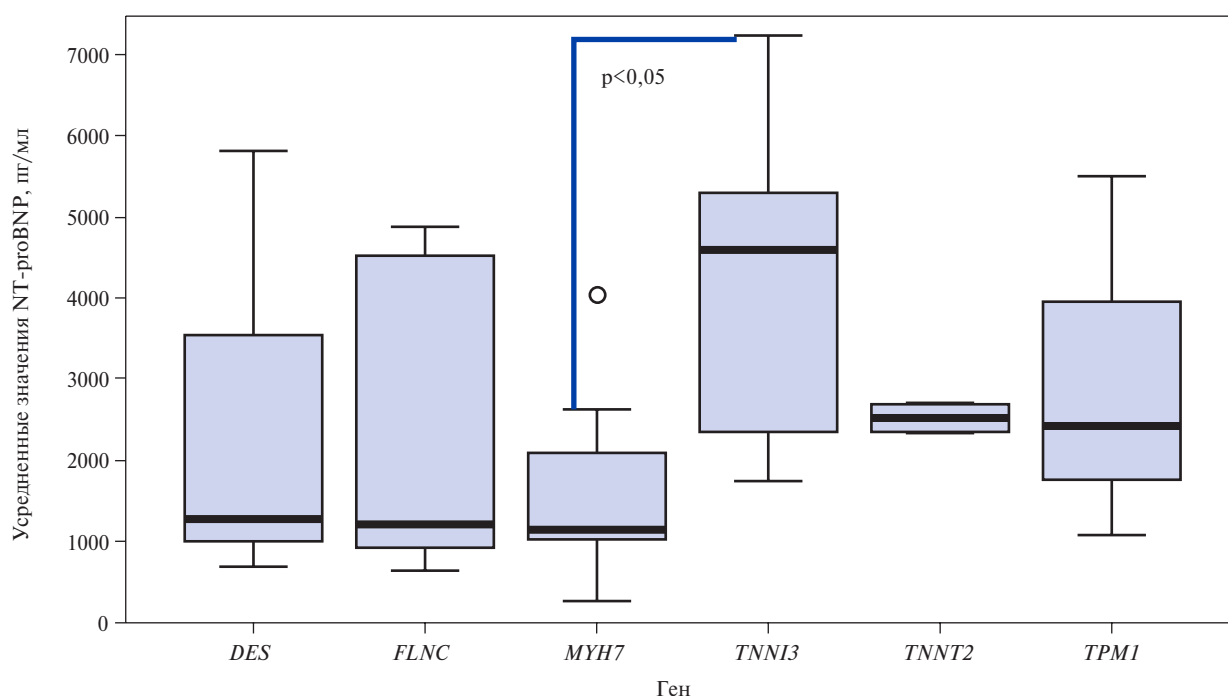


Рис. 4. Распределение усредненных значений NT-proBNP в соответствии с пораженными генами.

нок (пациент № 15), РКМП которого была обусловлена патогенным вариантом с.746G>A, p.R249Q гена *MYH7*, описанного ранее у пациентов с ГКМП [20] и НМЛЖ [19] (табл. 1).

Дополнительной задачей исследования была попытка связать клинические проявления заболевания с мутацией, найденной в определенном гене. В качестве критерия клинической диагностики было взято усредненное значение концентрации биомаркера NT-proBNP, отражающего тяжесть проявлений СН. На рисунке 4 представлены 6 генов, мутации в которых встречались чаще прочих у пациентов, в историях болезни которых имелись 3 и более зарегистрированных значения NT-proBNP, измеренных с разницей во времени не менее полугода между двумя любыми измерениями.

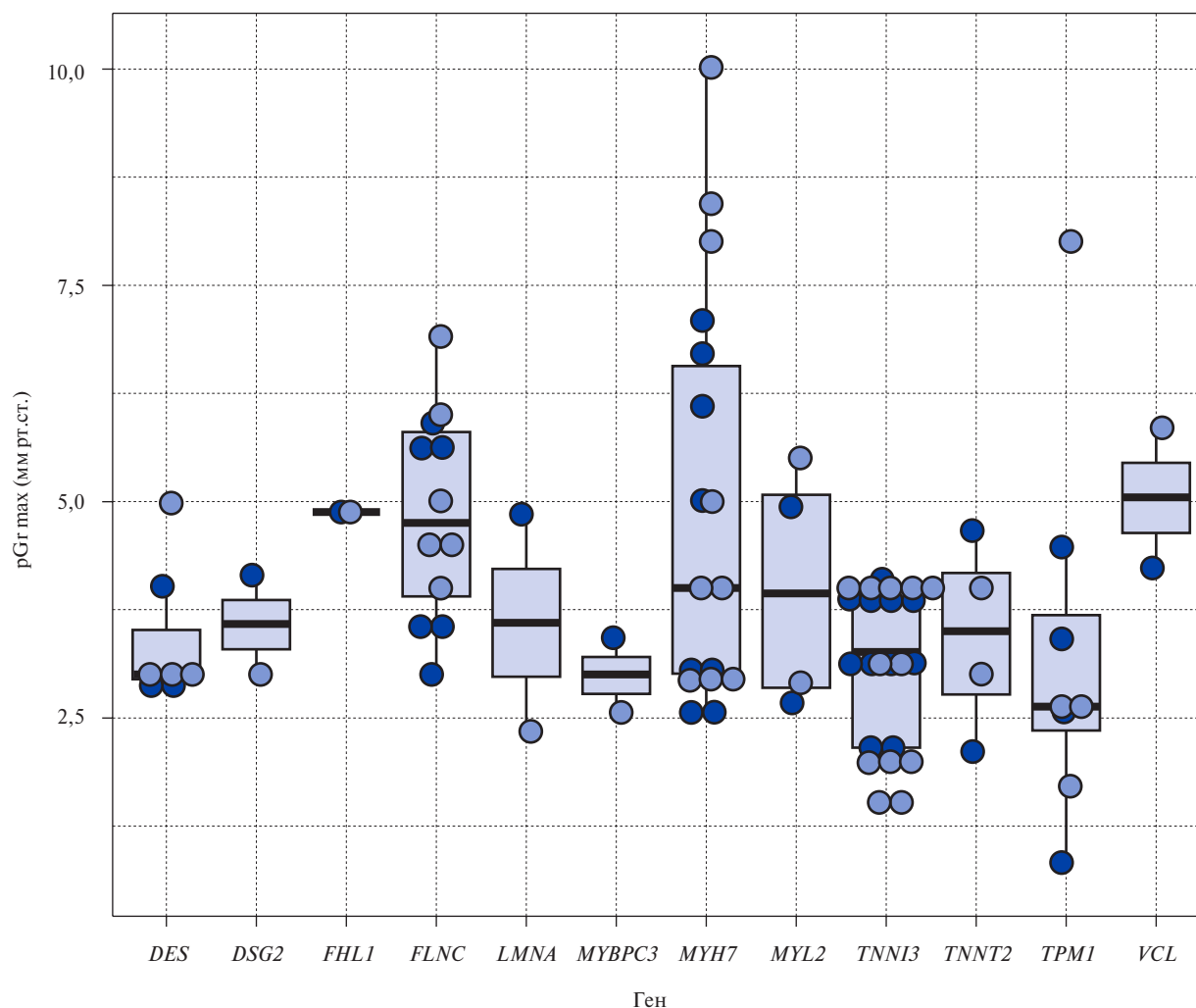
Средние значения концентрации биомаркера NT-proBNP у пациентов с мутациями в следующих генах составили: *DES* — 2645 пг/мл, *MYH7* — 1314 пг/мл, *TPM1* — 1553,67 пг/мл, *FLNC* — 2728,75 пг/мл, *TNNI3* — 4072 пг/мл, *TNNT2* — 2322,5 пг/мл. Выявлено достоверное различие между средними значениями параметра NT-proBNP для пациентов с мутациями генов *MYH7* и *TNNI3* (0,0039, $p < 0,05$) (рис. 4), что может свидетельствовать о различной тяжести течения болезни.

На настоящий момент в мировой литературе не было описано связи уровня биохимического показателя NT-proBNP с мутациями в определенном гене, поэтому работа требует дальнейшего исследования. Тогда как зарубежные публикации указывают на

практически неотвратимое развитие лёгочной гипертензии у пациентов с РКМП, что может приводить к таким осложнениям, как аритмии и внезапная сердечная смерть [8]. Однако в литературе нет указания на связь тяжести течения РКМП с инструментальными показателями ЭхоКГ, что также было сделано в данной работе впервые. В связи с указаниями на обязательное развитие лёгочной гипертензии был взят параметр, отражающий максимальный градиент кровотока на клапане лёгочной артерии (PGr max), который может свидетельствовать об уровне легочной гипертензии. Проводился анализ связи ЭхоКГ данных (параметр PGr max на клапане лёгочной артерии) с поражением определённого гена (рис. 5).

Было проанализировано два значения PGr max кровотока на клапане лёгочной артерии: при постановке диагноза РКМП или КМП с рестриктивным типом гемодинамики и на время последней выписки из стационара. Первое значение отражает состояние малого круга кровообращения на время постановки диагноза, второе — характеризует состояние по прошествии некоторого времени и лечения заболевания. Оба показателя совместно показывают течение заболевания в определенном промежутке времени.

Статистически значимой корреляции между значениями параметра PGr max в мм рт.ст. на клапане лёгочной артерии по ЭхоКГ, зарегистрированной во время постановки диагноза “РКМП” с поражением определённого гена выявлено не было, однако статистически значимое различие было обнаружено между значениями параметра PGr max (мм рт.ст.) на кла-



Группа

- PGr1 — показатель на время постановки диагноза
- PGr2 — значения на время последней выписки из стационара

Рис. 5. Распределение значений параметра PGr max (мм рт.ст.) кровотока на клапане лёгочной артерии в общей группе детей, с РКМП, и детей с КМП с рестриктивной гемодинамикой.

Примечание: в виде точек представлены отдельные показатели PGr max (мм рт.ст.): синим цветом обозначены показатели, отнесенные ко времени постановки диагноза РКМП или КМП с рестриктивным типом гемодинамики, голубым — значение на время последней выписки из ФГАУ “НМИЦ здоровья детей”.

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, PGr max — максимальный градиент кровотока.

пане лёгочной артерии по ЭхоКГ во время последней выписки из отделения кардиологии ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” в группах пациентов, имеющих мутации генов *FLNC* и *TNNI3* (0,0016, $p < 0,05$), а также генов *MYH7* и *TNNI3* (0,039, $p < 0,05$) (рис. 6).

Полученная информация может свидетельствовать о различной степени прогрессирования лёгочной гипертензии у пациентов с мутациями в генах *FLNC* и *TNNI3*, а также в генах *MYH7* и *TNNI3*. Таким образом, тяжесть лёгочной гипертензии нарастает в следующей последовательности: *TNNI3*→*MYH7*→*FLNC*, что может позволить рекомендовать уделять пристальное внимание детям

с мутациями в описанных генах в практической деятельности детского врача для коррекции терапии.

Заключение

Впервые в России описаны доли детей с РКМП (3,0%), а также с КМП с рестриктивным типом гемодинамики (3,7%) среди 668 случаев генетически обусловленных КМП, обследованных нами, а также определены относительные частоты и спектр мутаций, вызывающих РКМП. Наиболее частым генетическим маркером РКМП у российских детей, являются мутации гена *TNNI3*, обнаруженные в 40% случаев, при этом преимущественным пато-

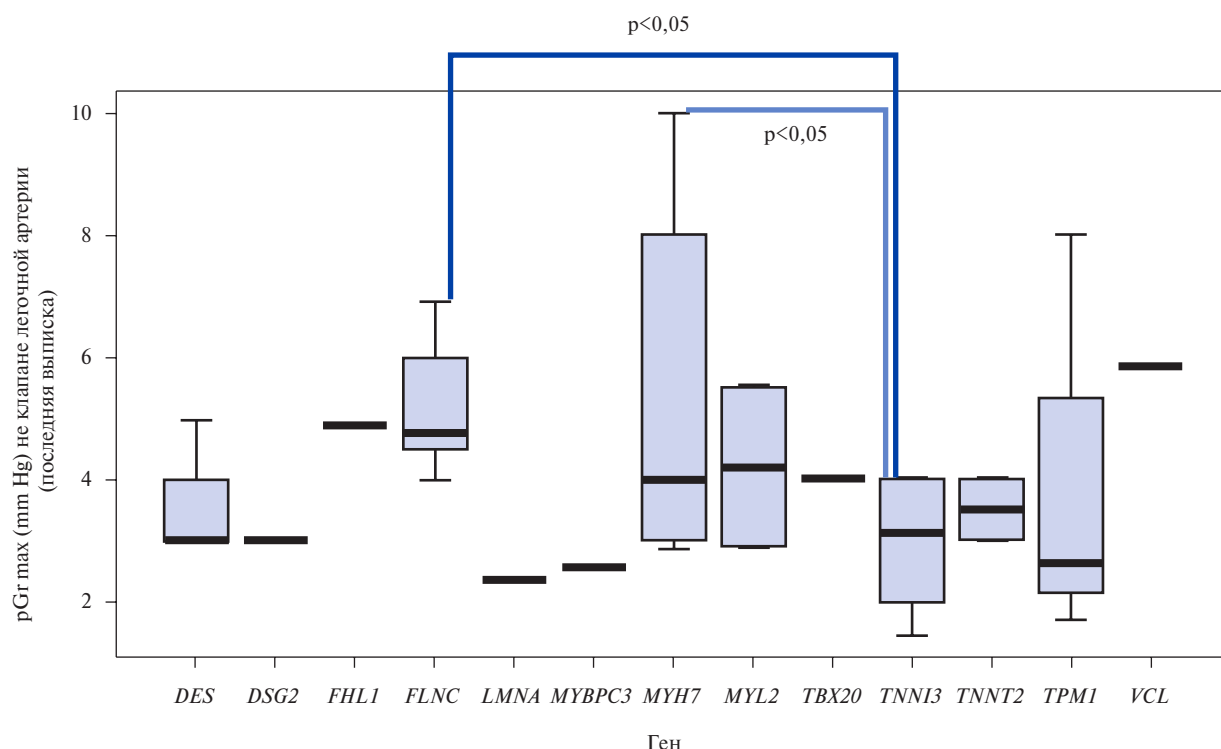


Рис. 6. Распределение зарегистрированных значений pGr max (мм рт.ст.) во время последней выписки из стационара у детей с мутациями в различных генах.

генным вариантом, обусловившем развитие РКМП, является мутация с.575G>A, p.R192H гена *TNNI3*, выявленная нами в 15% случаев. Достоверное различие между средними значениями концентрации биомаркера NT-proBNP у пациентов с мутациями генов *MYH7* и *TNNI3* (0,0039, $p < 0,05$) может свидетельствовать о различной тяжести течения болезни. Кроме того, достоверные различия между значениями параметра PGGr max кровотока на клапане лёгочной артерии у детей, обладающих мутациями генов *FLNC* и *TNNI3* (0,0016, $p < 0,05$), *MYH7* и *TNNI3* (0,039, $p < 0,05$), с нарастанием тяжести лёгочной гипертензии в последовательности:

TNNI3→*MYH7*→*FLNC*, могут являться рекомендацией для обращения особого внимания на данные молекулярно-генетической диагностики. Результаты проведенного исследования указывают на значительную генетическую гетерогенность РКМП и необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на поиск ассоциаций генотипа и фенотипа для прогнозирования течения болезни и подбора корректной терапии.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания НИР АААА-А19-119012590190-6.

Литература/References

- Elliott P, Charron P, Blanes JRG, et al. European cardiomyopathy pilot registry: EURObservational research programme of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2016;37(2):164-73. doi:10.1093/eurheartj/ehv497.
- Bott-Silverman C, Aksut B. Dilated and Restrictive Cardiomyopathies [Internet]. 2015. <https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/dilated-restrictive-cardiomyopathy/#table01>. (1 July 2021).
- Denfield SW. Clinical Features of Restrictive Cardiomyopathy and Constrictive Pericarditis [Internet]. Heart Failure in the Child and Young Adult: From Bench to Bedside. Elsevier Inc. 2018. 215-38 p. doi:10.1016/B978-0-12-802393-8.00018-1. (1 July 2021).
- Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing. PLoS One. 2016;11(9):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0163362.
- Wittekind SG, Ryan TD, Gao Z, et al. Contemporary Outcomes of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy: A Single-Center Experience. Pediatr Cardiol. 2019;40(4):694-704. doi:10.1007/s00246-018-2043-0.
- Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: A report from the pediatric cardiomyopathy registry. Circulation. 2012;126(10):1237-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104638.
- Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121(7):819-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310982.
- Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, et al. Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences-An Integrative Approach. Int J Mol Sci. 2021;22(2). doi:10.3390/ijms22020558.
- Semerin EN, Knyazeva AA, Vershina TL, et al. Genetic varieties of the idiopathic restrictive cardiomyopathy. 2017;39-46. (In Russ.) Семерин Е.Н., Князева А.А., Вершинина Т.Л. и др. Генетический спектр идиопатической рестриктивной кардиомиопатии. 2017;39-46.
- Cimiotti D, Fujita-Becker S, Möhner D, et al. Infantile restrictive cardiomyopathy: CTnIR170G/W impair the interplay of sarcomeric proteins and the integrity of thin filaments. PLoS One. 2020;15(3):1-20. doi:10.1371/journal.pone.0229227.
- Karam S, Raboisson MJ, Ducreux C, et al. A de novo mutation of the beta cardiac myosin heavy chain gene in an infantile restrictive cardiomyopathy. Congenit Heart Dis. 2008;3(2):138-43. doi:10.1111/j.1747-0803.2008.00165.x.
- Serbin VI, Basargina EN, Ivanov AP, et al. Diagnostic criteria and features of the course of restrictive cardiomyopathy in children. Russian Pediatric Journal. 1999;(5):32-5. (In Russ.)

- Сербин В. И., Басаргина Е. Н., Иванов А. П. и др. Критерии диагностики и особенности течения рестриктивной кардиомиопатии у детей. Российский педиатрический журнал. 1999;(5):32-5.
13. Kiselev A, Vaz R, Kryazeva A, et al. De novo mutations in FLNC leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy. *Hum Mutat.* 2018;39(9):1161-72. doi:10.1002/humu.23559.
14. Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2017;72(4):242-53. (In Russ.) Савостьянов К. В., Намазова-Баранова Л. С., Басаргина Е. Н. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;72(4):242-53. doi:10.15690/vramn872.
15. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics.* 2020;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.
16. Marschall C, Moscu-Gregor A, Klein H-G. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(Suppl 2):S292-8. doi:10.21037/cdt.2019.06.06.
17. Ding W-H, Han L, Xiao Y-Y, et al. Role of Whole-exome Sequencing in Phenotype Classification and Clinical Treatment of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(23):2823-8. doi:10.4103/0366-6999.219150.
18. Goldfarb LG, Olivé M, Vicart P, et al. Intermediate filament diseases: desminopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2008;642:131-64. doi:10.1007/978-0-387-84847-1_11.
19. Yang L, Munck M, Swaminathan K, et al. Mutations in LMNA modulate the lamin A–Nesprin-2 interaction and cause LINC complex alterations. *PLoS One.* 2013;8(8):e71850. doi:10.1371/journal.pone.0071850.
20. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel β cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 1994;93(1):280-5. doi:10.1172/JCI116957.
21. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):630-8. doi:10.4065/83.6.630.
22. Kaski JP, Syrris P, Esteban MTT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation. Cardiovascular genetics.* 2009;2(5):436-41. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.821314.
23. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2016;37(3):269-79. doi:10.1002/humu.22942.
24. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013;6(3):415-22. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.
25. Lu C, Wu W, Liu F, et al. Molecular analysis of inherited cardiomyopathy using next generation semiconductor sequencing technologies. *J. Transl. Med.* 2018;16(1):241. doi:10.1186/s12967-018-1605-5.
26. Fujino M, Tsuda E, Hirono K, et al. The TNNI3 Arg192His mutation in a 13-year-old girl with left ventricular noncompaction. *J Cardiol Cases.* 2018;18(1):33-6. doi:10.1016/j.jccase.2018.04.001.
27. Kaski JP, Syrris P, Burch M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart.* 2008;94(11):1478-84. doi:10.1136/hrt.2007.134684.
28. Yang SW, Hitz MP, Andelfinger G. Ventricular septal defect and restrictive cardiomyopathy in a paediatric TNNI3 mutation carrier. *Cardiol Young.* 2010;20(5):574-6. doi:10.1017/S1047951110000715.
29. Doolan A, Tebo M, Ingles J, et al. Cardiac troponin I mutations in Australian families with hypertrophic cardiomyopathy: Clinical, genetic and functional consequences. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(2):387-93. doi:10.1016/j.jmcc.2004.12.006.
30. Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Erratum: Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations (Journal of Clinical Investigation (2003) 111 (209-216)). *J Clin Invest.* 2003;111(6):925. doi:10.1172/JCI16336.
31. Hayashi T, Tanimoto K, Hirayama-Yamada K, et al. Genetic background of Japanese patients with pediatric hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2018;63(9):989-96. doi:10.1038/s10038-018-0479-y.

Генетические факторы риска дилатационной кардиомиопатии

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Левданский О. Д.², Курушко Т. В.¹, Даниленко Н. Г.²

Цель. Изучение диагностической значимости генетического тестирования у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), выявление предикторов жизнеопасных желудочковых тахикардий (ЖТА) и оценка неблагоприятных клинических исходов в разных генетических группах.

Материал и методы. В исследование включили 126 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП: 70 (55,6%) пробандов с критериями семейной формы заболевания и 56 (44,4%) лиц с вероятным наследственным компонентом. Всем пациентам (возраст 43,1±11,3 лет; 92/73% муж.; фракция выброса левого желудочка 30,6±8,43%; конечно-диастолический диаметр левого желудочка 68,3±8,36 мм; период наблюдения — медиана 49 мес.) проведен комплекс клинико-инструментальных исследований и генетический скрининг методом секвенирования нового поколения с последующей верификацией вариантов по методу Sanger.

Результаты. Патогенные и вероятно патогенные генетические варианты обнаружены у 61 (48,4%) из 126 пациентов с ДКМП. Доминирующими мутациями были укорачивающие варианты в гене титина (*TTN*), идентифицированные у 16 лиц (12,7%), и варианты ламина A/C (*LMNA*), выявленные у 13 пробандов (10,3%); мутации в других 19 генах обнаружены у 32 (25,4%) пациентов. Для анализа в качестве первичной конечной точки были приняты: внезапная сердечная смерть (ВСС), эпизоды ЖТА (устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков) и обоснованные разряды имплантированных сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)-Д/кардиовертер-дефибрилляторов (КВД) устройств. В результате ROC анализа определены независимые факторы риска ВСС: мутации в гене *LMNA* (AUC 0,760; $p=0,0001$) и неустойчивая быстрая желудочковая тахикардия (пороговое значение частоты сердечных сокращений ≥ 161 уд./мин: AUC 0,788; $p=0,0001$). При сравнении фенотипов ДКМП выявлены ассоциации *TTN* генотипа с меньшей частотой развития полной блокады левой ножки пучка Гиса ($\chi^2=7,46$; $p=0,024$), меньшей потребностью в имплантации СРТ/КВД ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$) и более редкими эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков ($\chi^2=30,1$; $p=0,0001$) по сравнению с *LMNA* носителями.

Результаты анализа Каплан-Мейера продемонстрировали худший прогноз у носителей *LMNA* мутаций как в отношении жизнеопасных ЖТА (log rank $\chi^2=88,5$; $p=0,0001$), так и в достижении всех неблагоприятных исходов ($\chi^2=27,8$; $p=0,0001$) по сравнению с группами ген-негативных лиц, носителей *TTN* и других генотипов.

Заключение. Фенотипы ДКМП с *TTN* значимо не отличались по частоте развития ЖТА и неблагоприятных исходов по сравнению с ген-негативной группой и другими генотипами (за исключением *LMNA*). Ассоциации *LMNA* мутаций с ЖТА определены на уровне прогностической значимости, что подтверждает важную роль молекулярной диагностики *LMNA* генотипа как неотъемлемой части интегральной клинической оценки ДКМП для стратификации риска ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, генетический скрининг, дилатационная кардиомиопатия, ген ламина A/C (*LMNA*), ген титина (*TTN*), предикторы риска.

Отношения и деятельность. Научно-техническая программа Союзного государства "ДНК-идентификация" № ДНК/2017-6.6а.

ID исследования: № НИОКТР 20171973.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск;

²ГНУ 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, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tat_vaihk@mail.ru

АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГМКП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СЛР — сердечно-легочная реанимация, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, *LMNA* — ген ламина A/C, *TTN* — ген титина.

Рукопись получена 06.08.2021

Рецензия получена 24.09.2021

Принята к публикации 29.09.2021



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г. Генетические факторы риска дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4628. doi:10.15829/1560-4071-2021-4628



Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy

Vaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Levdansky O. D.², Kurushko T. V.¹, Danilenko N. G.²

Aim. To study the diagnostic significance of genetic testing in patients with dilated cardiomyopathy (DCM), identify predictors of life-threatening ventricular tachyarrhythmias (VTAs) and assess adverse clinical outcomes in different genetic groups.

Material and methods. The study included 126 unrelated patients with verified DCM as follows: 70 (55,6%) probands with criteria for familial DCM and 56 (44,4%) individuals with a probable hereditary component. All patients (age, 43,1±11,3 years;

men, 92 (73%); left ventricular ejection fraction, 30,6±8,43%; left ventricular end-diastolic diameter, 68,3±8,36 mm; follow-up period — median, 49 months) receive a complex of diagnostic investigations, including genetic screening using next-generation sequencing, followed by verification of variants by the Sanger method.

Results. Pathogenic and likely pathogenic genetic variants were found in 61 (48,4%) of 126 patients with DCM. The dominant mutations were titin-truncating variants (*TTN*), identified in 16 individuals (12,7%), and variants of lamin A/C (*LMNA*),

identified in 13 probands (10,3%). Mutations in the other 19 genes were found in 32 (25,4%) patients. The following primary endpoints were assessed: sudden cardiac death (SCD), episodes of VTA (sustained ventricular tachycardia/ventricular fibrillation) and appropriate shocks of implanted cardiac resynchronization therapy (CRT)/cardioverter defibrillators (CVD) devices. As a result of ROC analysis, the following independent risk factors for SCD were identified: mutations in the *LMNA* gene (AUC, 0,760; $p=0,0001$) and non-sustained ventricular tachycardia (cut-off heart rate ≥ 161 bpm: AUC, 0,788; $p=0,0001$). When comparing the phenotypes and genotypes of DCM, *TTNtv* genotype was associated with a lower prevalence of complete left bundle branch block ($\chi^2=7,46$; $p=0,024$), a lower need for CRT/CVD implantation ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$) and more rare episodes of sustained ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ($\chi^2=30,1$; $p=0,0001$) compared with *LMNA* carriers. Kaplan-Meier analysis showed the worst prognosis in carriers of *LMNA* mutations both in relation to life-threatening VTA (log rang $\chi^2=88,5$; $p=0,0001$) and in achieving all unfavorable outcomes ($\chi^2=27,8$; $p=0,0001$) compared with groups of gene-negative individuals, carriers of *TTNtv* and other genotypes.

Conclusion. The phenotypes of DCM with *TTNtv* did not significantly differ in the incidence of VTAs and adverse outcomes compared with the gene-negative group and other genotypes (with the exception of *LMNA*). The contribution of the associations of *LMNA* mutations with VTAs on prognosis was confirmed, which shows the important role of *LMNA* genotype diagnosis for SCD risk stratification in patients with DCM.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является второй (после ишемической болезни сердца) причиной сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти (ВСС), а также ведущей причиной трансплантации сердца (ТС). Распространенность ДКМП составляет $>0,4\%$ в общей популяции [1, 2]. Заболевание отличается прогрессирующим течением СН — в течение 5 лет после установления диагноза без ТС умирают до 50% пациентов [3]. Семейная форма ДКМП встречается в 25-30% случаев. Генетическое тестирование в настоящее время позволяет идентифицировать патогенные варианты примерно у 15-25% пациентов с идиопатической ДКМП и у 20-50% пациентов с семейной ДКМП [4].

В отличие от генетических причин гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (в основном мутации в генах саркомерных белков) и аритмогенной кардиомиопатии (КМП) (преимущественные варианты в генах десмосом), генетическая природа ДКМП имеет значительное разнообразие. В настоящее время количество генов-кандидатов, которые, как предполагается, могут детерминировать развитие ДКМП, превысило сотню [5], однако причина столь выраженной генетической гетерогенности остается не до конца изученной. Следует отметить также значительное совпадение генов, участвующих в патогенезе ДКМП, других КМП и каналопатий, феномен смешанных и перекрывающихся фенотипов. Предложенная гипотеза “общего финального пути” (final common pathway), согласно которой ДКМП является конечным фенотипом прогрессирования любой КМП и финальной точкой огромного множества возможных клеточных физиологических или метаболических путей в результате сетевого взаимодействия сотен генов, кодирующих разные ключевые белки, не может в полной мере объяснить этот феномен [5].

Keywords: sudden cardiac death, genetic screening, dilated cardiomyopathy, lamin A/C gene (*LMNA*), titin gene (*TTN*), risk predictors.

Relationships and Activities. Scientific and technical program of the Union State “DNA identification” № DNA/2017-6.6a.

Trial ID: № R&D 20171973.

¹Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L.N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Levitskiy O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Corresponding author: tat_vaikh@mail.ru

Received: 06.08.2021 **Revision Received:** 24.09.2021 **Accepted:** 29.09.2021

For citation: Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levitskiy O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4628. doi:10.15829/1560-4071-2021-4628

Высокая гетерогенность генов и мутаций, ассоциированных с ДКМП, сложность интерпретации патогенности вариантов, расширенное понимание генотип-фенотипических корреляций, отражает текущее состояние проблемы и некоторые пробелы в знаниях молекулярного патогенеза КМП, воздействия генов-модификаторов и средовых влияний на базовый генетический профиль человека.

По данным многоцентровых исследований, среди генов, вовлеченных в патогенез ДКМП, по распространенности лидирует ген самого большого белка — титина (*TTN*). Мутации в этом гене, приводящие к укорочению белка — *TTNtv* (от англ. truncating variants of *TTN*), являются наиболее частотой причиной ДКМП. В 19-25% случаев они ассоциированы с семейной формой заболевания и в 11-18% связаны с развитием спорадических форм [6]. Согласно последним данным, *TTNtv* ассоциируются с перипаретальной [7] и алкогольной [8] КМП, а также с антрациклин-опосредованной КМП, индуцированной химиотерапией [9].

Другой наиболее распространенный ген, кодирующий белки ядерной пластинки — ламин A/C (*LMNA*), встречается в 4-11% случаев ДКМП, в т.ч. в 35-40% случаев аритмических фенотипов с нарушениями проводимости [10]. Изучение генотип-фенотипических корреляций и сравнение долгосрочных результатов в многоцентровых исследованиях больших когорт ДКМП показало, что мутации в определенных генах (например, варианты *LMNA*, *DES*, *PLN* и *FLNC*) связаны с высоким риском фатальных аритмий [5, 10, 11]. Некоторые исследования продемонстрировали хорошую эффективность оптимальной медикаментозной терапии у носителей *TTNtv* на ранней стадии болезни с обратимостью дилатационного ремоделирования миокарда [12, 13]. Однако

Таблица 1

Клиническая характеристика 126 пациентов, включенных в исследование

Клиническая оценка пациентов с ДКМП, n=126	Количество, n (%)
Семейный анамнез ранней ВСС или кардиомиопатии, n (случаи)	70 (55,6)
Сопутствующие нейромышечные болезни, n (случаи)	7 (5,56)
Персистирующая или перманентная ФП, n (пациенты)	22 (17,5)
Желудочковые или суправентрикулярные аритмии, n (лица)	108 (85,7)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (случаи)	56 (44,4)
Нарушение АВ проводимости (АВБ ≥ 1 ст.), n	27 (21,4)
Пароксизмальная уЖТ/ФЖ или нЖТ, n	88 (69,8)
Морфофункциональные признаки	
Дилатация ЛЖ, n	126 (100)
Систолическая дисфункция ЛЖ, n	126 (100)
Гипертрофия ЛЖ или ПЖ, n (случаи)	81 (64,3)
Отсроченное накопление гадолиния (LGE), n	61 (48,4)
Дилатация или дисфункция ПЖ, n	44 (34,9)

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, уЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий.

аритмический синдром и долгосрочные прогнозы титинопатий при *TTNv*-генотипах менее изучены и представлены в настоящее время спорными и противоречивыми результатами. Так, результаты исследований Roberts A, et al. (2015) показали более выраженную дисфункцию и дилатацию левого желудочка (ЛЖ) у *TTNv* носителей [14], а в работе Corden B, et al. (2019) обнаружены ассоциации *TTNv* с жизнеопасными и клинически значимыми аритмиями у пациентов с ДКМП [15], в то время как в работах Vissing CR, et al. (2020) и Akhtar M, et al. (2020) значимых корреляций *TTN*-генотипа с фенотипом, а также ассоциаций *TTNv* с жизнеопасными желудочковыми аритмиями и более неблагоприятным прогнозом ДКМП не было обнаружено [16, 17].

Цель настоящего исследования — изучение генетического спектра семейной ДКМП, анализ генетических и фенотипических корреляций, выявление предикторов жизнеопасных желудочковых тахиаритмических (ЖТА) событий и оценка неблагоприятных клинических исходов в разных генетических группах.

Материал и методы

В период с 2016г по 2020г в исследование включили 126 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП: 70 (55,6%) пациентов с семейной формой заболевания и 56 (44,4%) пациентов с возможным наследственным компонентом — с признаками вероятной генетической детерминанты (критерии Fatkin D, et al. (2020): ранние нарушения ритма и проводимости, предшествующие развитию ДКМП; ранний дебют ДКМП; сопутствующие нейромышечные аномалии; ген-специфические “красные флаги” электрокардиограммы (ЭКГ); имплантированные кардио-устройства или синкопе у близких родственников

пробанда) [18]. Всем пациентам этой группы (средний возраст манифестации ДКМП составил $35,9 \pm 10,5$ лет; 92/73% мужчин; 26 пробандов с семейной историей необъяснимых ВСС; фракция выброса (ФВ) ЛЖ на момент генетического скрининга составила $30,6 \pm 8,43\%$, конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ — $68,3 \pm 8,36$ мм) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза и построением генеалогических схем в трёх поколениях; нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; эхокардиография с оценкой продольной деформации (GLS); 24-48ч холтеровское мониторирование (ХМ); тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ); МРТ сердца с контрастированием; ЭКГ-12 (Интекард-7.3) с оценкой турбулентности сердечного ритма, индекса асимметрии зубца R (AsR), дисперсии интервала QT, теста микровольтной альтернации T-волны, пространственного угла QRS-T. Длительность интервала QT, амплитуду зубцов P и R, ширину QRS, фрагментацию комплекса QRS в 12 отведениях ЭКГ оценивали 2 независимых врача функциональной диагностики. У пациентов старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной коронароангиографии или компьютерной томографии-ангиографии. Период наблюдения пациентов составил $50,2 \pm 16,6$ мес. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в таблице 1.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ДКМП

Клинико-инструментальные параметры	M±sd/n (%)	Me [Q1; Q3]
Возраст генетического скрининга, лет	43,1±11,3	43,5 [34; 53]
Возраст манифестации фенотипа ДКМП, лет	35,9±10,5	36 [26; 45]
Возраст дебюта ФП, лет	39,9±9,71	38 [20; 49]
Возраст дебюта АВБ ≥1ст., лет	34,6±11,9	33,5 [23; 44]
Период наблюдения, мес.	50,2±16,7	49 [37; 68]
Тест 6-минутной ходьбы, м	-	380 [276; 483]
Пол (мужской), n (%)	92 (73)	-
Желудочковая экстрасистолия в период 24 ч ХМ, n	-	809 [166; 2945]
Фрагментация QRS, случаи n (%)	75 (59,5)	-
Длительность QRS комплекса, мс	139±31,6	130 [105; 160]
Амплитуда Р-волны средняя, мм	-	1,8 [1; 2]
Амплитуда R-зубца средняя, мм	-	11 [7; 14]
Интервал PQ, мс	-	180 [145; 210]
Количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS, n	-	3 [0; 5]
Пространственный угол QRS-T, градусы	-	126 [96; 147]
Микровольтная альтернация Т волны, мкВ	-	47 [20; 73]
Продольная деформация ЛЖ (GLS avg), " - " %	-	8,8 [5,7; 13]
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	30,6±8,43	29 [23; 36]
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	-	234 [188; 286]
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	-	173 [110; 219]
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	68,3±8,37	67,7 [61; 74]
Трансмитральный кровоток, соотношение Е/А	-	2,1 [1,2; 2,95]
Трансмитральный кровоток, соотношение Е/е'	-	10,4 [7,4; 15]
Фракция выброса ПЖ, %	44,4±10,1	44,5 [36; 53]
Фракция изменения площади ПЖ, %	-	34 [28; 42]
Конечно-систолический объем ПЖ, мл	-	37 [22; 58]
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	-	64 [48; 96]
Давление в легочной артерии среднее, мм рт.ст.	-	29,5 [25; 40]
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана — TAPSE, мм	-	15,5 [12; 19]
Уровень сывороточной креатинфосфокиназы, ед/мл	-	87,5 [55,5; 162]
Уровень сывороточного N-концевого натрийуретического пропептида В-типа, пг/мл	-	3456 [1356; 6890]

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма.

Клинико-инструментальные данные и морфо-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS, панель 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., США). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского Колледжа Медицинской Генетики (ACMG) с классификацией вариантов на пять категорий: патогенные (pathogenic variant, PV), вероятно патогенные (likely pathogenic variant, LPV), варианты неопределённой клинической значимости (variant of unknown significance, VUS), вероятно доброкачественные и доброкачественные [19]. Для оценки клинической значимости генетических вариантов использовались базы популяционных частот

(ESP6500, gnomAD, 1000 Genomes), а также клинико-генетические базы данных CLINVAR, HGMD, LOVD и литературные данные. Патогенность генетических вариантов с популяционной частотой <0,01%, не зарегистрированных в указанных базах данных, определяли на основании сегрегационного анализа и с помощью соответствующих программ *in silico* (Revel, Polyphen2, SIFT, GeneSplicer). Верификацию выявленных мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования по методу Sanger.

Результаты секвенирования и сегрегационного исследования позволили разделить когорту пациентов на группы для статистического анализа. Ген-положительными считали пациентов с патогенными или вероятно патогенными вариантами с доказанной клинической значимостью, а также с новыми мутациями или нонсенс вариантами неизвестной

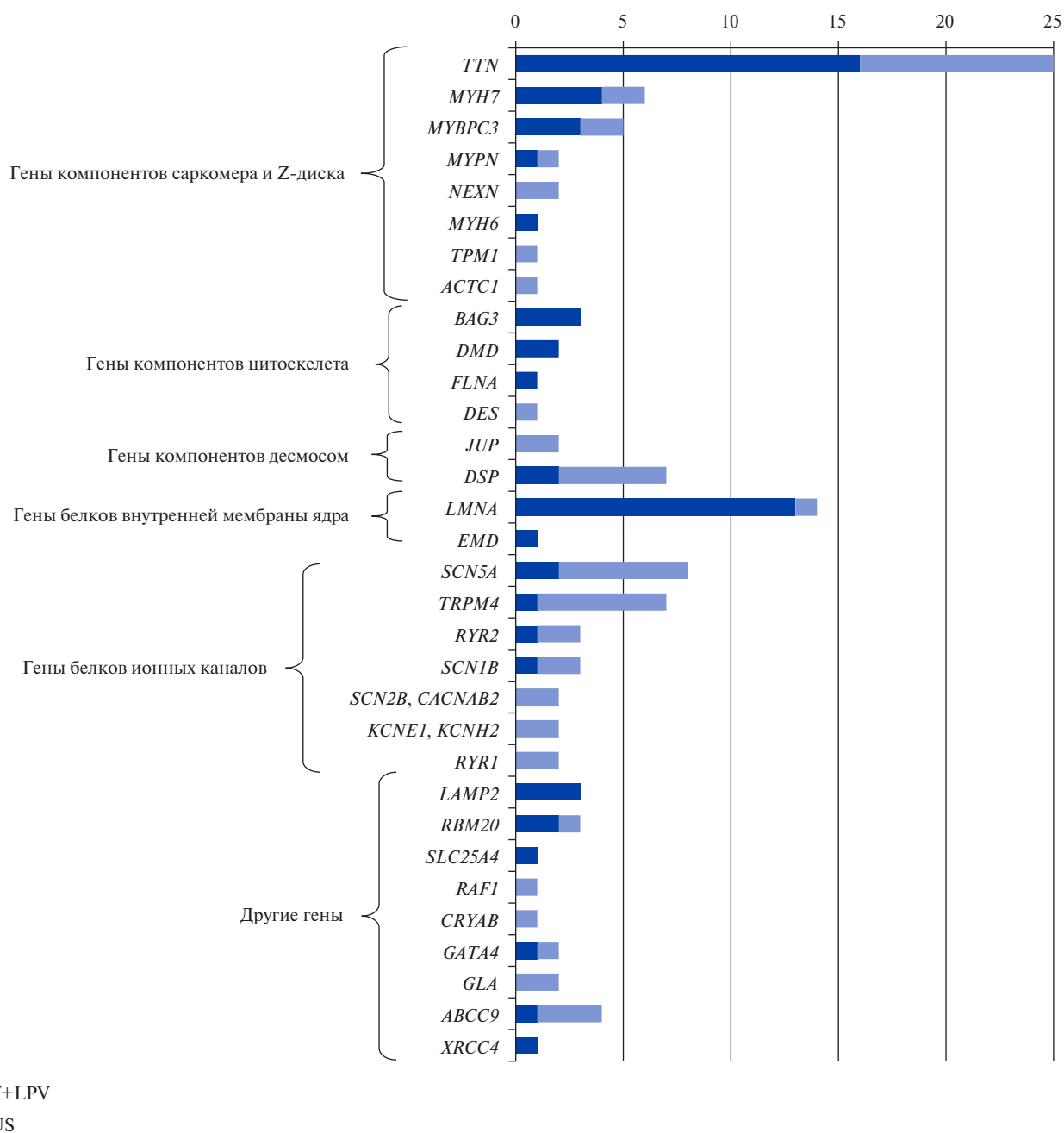
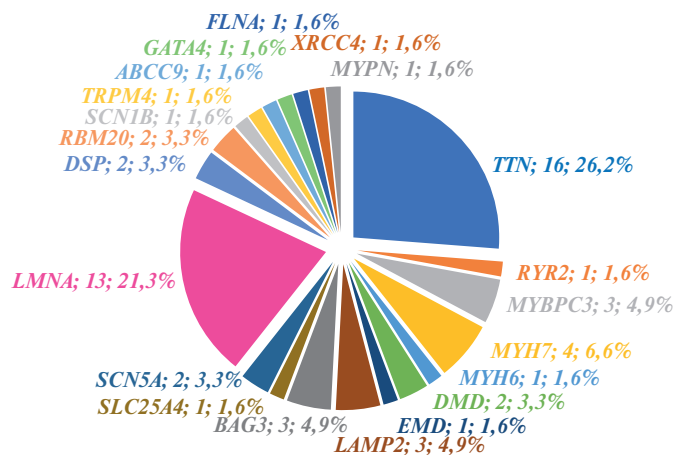


Рис. 1. Спектр генов, ассоциированных с развитием ДКМП, в анализируемой когорте.

значимости с крайне низкой ($<0,01\%$) распространенностью, для которых была установлена косегрегация с болезнью и предсказано патогенное действие *in silico*. В эту группу включили также носителей LOF-вариантов в генах (от “loss of function”: нон-сенс, сплайсинг, со сдвигом рамки считывания), для которых известно, что такие мутации являются причиной заболевания. Ген-негативную группу составили пациенты с генетическими вариантами, соответствующими критериям доброкачественного значения или неизвестного значения (VUS) без доказательств предполагаемой патогенности.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием программы SPSS для Windows (версия 23.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, многофакторного и однофакторного анализа, непараметрических методов определения доверительных интервалов (ДИ), ROC анализа (с построением характеристических кривых) и анализа выживаемости (с построением кривых Каплан-Мейера).

Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (M) $\pm$ средне-



Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таким образом, у 61 (48,4%) пациента установлены генетические причины болезни — патогенные или вероятно патогенные мутации. Дигенные изменения (PV/LPV в сочетании с VUS вариантами) выявлены у 10 носителей, доля таких пациентов составила 7,94% от общей выборки. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера (n=24/39,3%): *TTN* (n=16), *MYH7* (n=4), *MYBPC3* (n=3), *MYH6* (n=1). В гене ламина A/C (*LMNA*), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 13 патогенных вариантов (у 10,3% лиц общей выборки). В генах структурных белков (цитоскелет/Z-диск, ядро) и десмосом выявлены патогенные варианты у 11 носителей: *BAG3* (n=3), *MYPN* (n=1), *DMD* (n=2), *RBM20* (n=2), *EMD* (n=1), *DSP* (n=2); в генах транспортных белков ионных каналов обнаружено 6 мутаций: *SCN5A* (n=2).

Аритмический синдром, атриовентрикулярные блокады (АВБ) (≥ 1 ст.) или синкопе/пресинкопе предшествовали клинической манифестации фенотипа в 34,1% (n=43) случаев ДКМП (средний возраст

Таблица 3

**Сравнительный анализ категориальных клинических и морфофункциональных параметров,
результаты сравнения пропорций**

Категориальные клинико-инструментальные переменные (наличие или отсутствие признака)		Пациенты с семейной формой (n=70) и вероятно семейной ДКМП (n=56)				Критерий Пирсона χ^2 , уровень значимости p, (степень свободы)
		Группа А (n=65)	Группа В (n=13)	Группа С (n=16)	Группа D (n=32)	
		Ген-негативные: n, % (группа*)	LMNA генотип: n, % (группа*)	TTNtv генотип: n, % (группа*)	Другие генотипы: n, % (группа*)	
Фиброз миокарда	нет	41 (В)* 63,1%	1 7,7%	7 43,8%	16 (В)* 50,0%	$\chi^2=13,9$ p=0,003 (3)
	есть	24 36,9%	12 (А, D)* 92,3%	9 56,3%	16 50,0%	
Гипертрабекулярность	нет	26 40,6%	6 46,2%	1 6,3%	11 34,4%	$\chi^2=7,40$ p=0,06 (3)
	есть	38 59,4%	7 53,8%	15 93,8%	21 65,6%	
АВБ	нет	55 (В)* 84,6%	6 46,2%	12 80,0%	25 78,1%	$\chi^2=9,49$ p=0,023 (3)
	есть	10 15,4%	7 (А)* 53,8%	3 20,0%	7 21,9%	
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	нет	39 60,0%	5 41,7%	12 75,0%	13 40,6%	$\chi^2=6,78$ p=0,079 (3)
	есть	26 40,0%	7 58,3%	4 25,0%	19 59,4%	
Пол мужской	нет	16 24,6%	6 46,2%	2 12,5%	10 31,3%	$\chi^2=4,61$ p=0,203 (3)
	да	49 75,4%	7 53,8%	14 87,5%	22 68,8%	
Семейный анамнез кардиомиопатии или ВСС	нет	40 (В, D)* 61,5%	2 15,4%	6 37,5%	8 25,0%	$\chi^2=17,4$ p=0,001 (3)
	есть	25 38,5%	11 (А)* 84,6%	10 62,5%	24 (А)* 75,0%	
Трансплантация сердца	нет	44 68,8%	8 61,5%	12 75,0%	19 59,4%	$\chi^2=1,53$ p=0,674 (3)
	есть	20 31,3%	5 38,5%	4 25,0%	13 40,6%	
Фибрилляция предсердий	нет	57 (В)* 87,7%	7 53,8%	14 87,5%	26 81,3%	$\chi^2=8,93$ p=0,030 (3)
	есть	8 12,3%	6 (А)* 46,2%	2 12,5%	6 18,8%	
Все кардио-устройства (СРТ-П, СРТ-Д, КВД)	нет	39 60,0%	4 30,8%	13 (В)* 86,7%	17 54,8%	$\chi^2=9,17$ p=0,027 (3)
	есть	26 41,3%	9 (С)* 69,2%	2 13,3%	15 46,9%	
Устойчивая желудочковая тахикардия	нет	57 (В)* 87,7%	1 7,7%	15 (В)* 93,8%	25 (В)* 78,1%	$\chi^2=43,0$ p=0,0001 (3)
	есть	8 12,3%	12 (А, С, D)* 92,3%	1 6,3%	7 21,9%	
Композитная конечная точка	нет	39 (В)* 60,0%	2 15,4%	9 56,3%	11 34,4%	$\chi^2=12,1$ p=0,007 (3)
	есть	26 40,0%	11 (А)* 84,6%	7 43,8%	21 65,6%	

Примечание: * — А, В, С, D — коды групп генетических категорий по результатам сравнения пропорций на двусторонних критериях с уровнем значимости $p < 0,05$; для каждой значимой пары код категории с меньшей пропорцией столбца указан в категории (в столбце) с большей пропорцией. Критерии скорректированы для всех парных сравнений при помощи поправки Бонферрони.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, LMNA — ген ламина А/С, TTN — ген титина.

RYR2 (n=1), *SCN1B* (n=1), *TRPM4* (n=1), *ABCC9* (n=1). Дилатационный фенотип как проявление мультисиндромного заболевания, выявленного у се-

ми пациентов, был связан с мутациями в генах *FLNA* (n=1), *GATA4* (n=1), *XRCC4* (n=1), *SLC25A4* (n=1) и *LAMP2* (n=3).

Критерий Краскала-Уоллиса

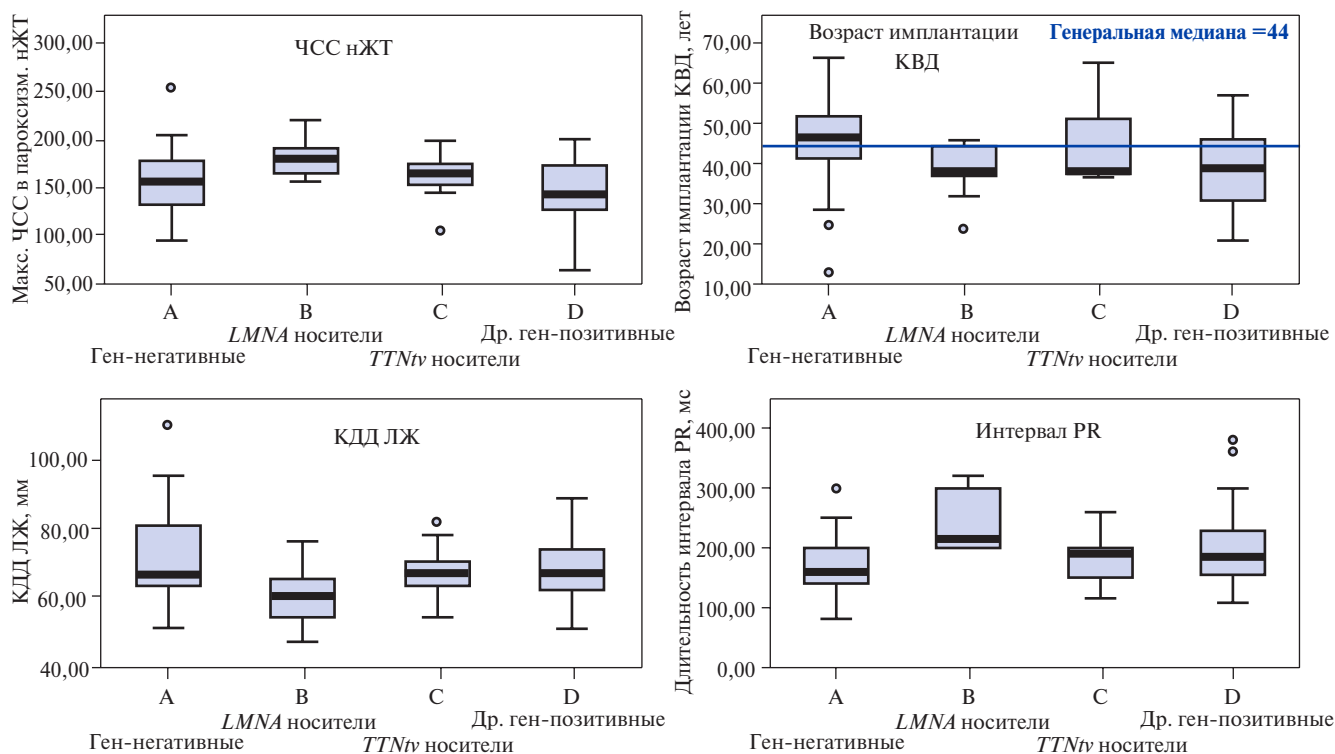


Рис. 3. Графики дисперсий значимых дискриминантных показателей (критерий Краскала-Уоллиса и медианный тест) в ген-негативной (А) группе ДКМП и у ген-позитивных лиц (группы В, С, D).

Сокращения: КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП определена в 45 (64,3%) случаях из 70, в то время как у пациентов с предположительной наследственной составляющей патогенные мутации выявлены у 16 (28,6%) из 56 лиц. У каждого второго пациента с признаками АВБ >1 ст. выявлены мутации в гене *LMNA*, а *TTNtv* и др. генотипы обнаружены у каждого пятого пациента с нарушением АВ проводимости. Результаты генотипирования и структура идентифицированных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов у пациентов с ДКМП схематически представлены на рисунке 2.

Для анализа фактора ген-позитивности и анализа генотип-фенотипических корреляций совокупную выборку пациентов (с наследственной и предположительно семейной формой ДКМП) разделили на четыре группы, сопоставимые по возрасту и полу: А) ген-негативные лица (n=65/51,6%); В) носители *LMNA* мутаций (n=13/10,3%), или *LMNA* генотип; С) носители *TTNtv* (n=16/12,7%), или *TTNtv* генотип; D) ген-позитивные пациенты с другими патогенными мутациями, или другие генотипы (n=32/25,4%).

В качестве первичной конечной точки для выполнения анализа были приняты аритмические жизнеопасные события: уЖТ или ФЖ (по данным

ХМ или телеметрии имплантированных устройств), ВСС, успешная СЛР, обоснованные шоковые разряды КВД/СРТ-Д. В качестве композитной конечной точки были приняты комбинированные неблагоприятные клинические исходы: смерть вследствие прогрессирования СН, ВСС, уЖТ/ФЖ, СЛР и ТС.

В результате сравнительного анализа (с применением критерия Пирсона χ^2) фенотипических признаков в группах ген-позитивных и ген-негативных лиц, выявлены значимые различия по частоте выявления АВБ (АВБ: $\chi^2=9,49$; $p=0,023$) и фиброза миокарда ($\chi^2=13,9$; $p=0,003$), распространенности синкопе или ВСС в анамнезе ($\chi^2=17,4$; $p=0,001$). Результаты сравнения представлены в таблице 3.

В результате сравнительного анализа выявлены ассоциации *LMNA* генотипа с эпизодами ЖТА (уЖТ, быстрая нЖТ) и с первичной конечной точкой. Связь с аритмическими неблагоприятными исходами (ВСС, уЖТ, СЛР) определена на уровне прогностической значимости (критерий Мак-Немара $\chi^2=50,7$; $p=0,0001$). И хотя в период наблюдения носители *LMNA* мутаций значимо не отличались от основной когорты ДКМП по частоте развития полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), тяжести систолической дисфункции, ТС, функциональному классу СН, однако

Критерий Краскала-Уоллиса

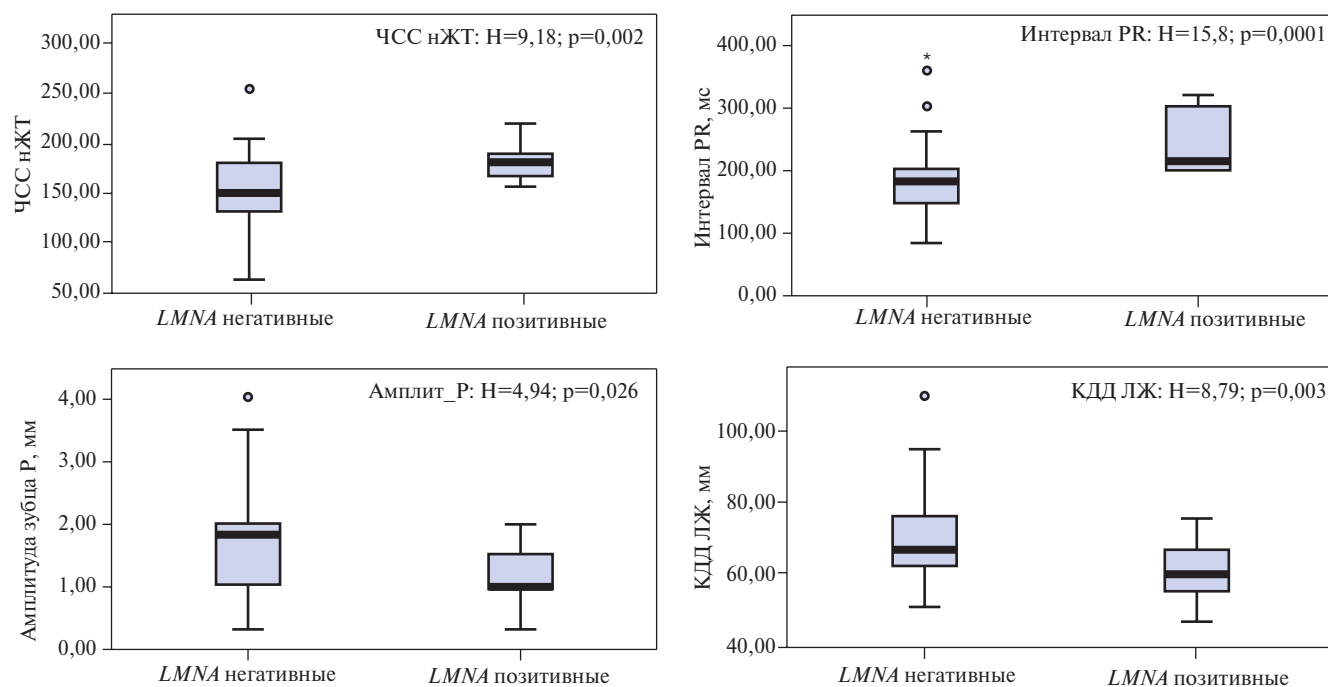


Рис. 4. Графики дисперсий значимых дискриминантных показателей *LMNA* положительной группы (группа В) в сравнении с *LMNA*-негативной группой (группы А+С+D).

Сокращения: КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

по уровням достижения композитной конечной точки (Пирсон $\chi^2=6,33$; $p=0,012$), частоты имплантации СРТ/КВД устройств ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$), частоты развития ФП ($\chi^2=8,28$; $p=0,004$) и АВБ ($\chi^2=8,91$; $p=0,003$), фиброза миокарда ($\chi^2=14,9$; $p=0,0001$) значительно превосходили по аналогичным показателям группы с ген-негативными пациентами и носителями других генетических мутаций (*TTN* и др. генотипы).

Необходимо отметить, что в целом группы ДКМП значимо не отличались по Т6МХ, степени систолической дисфункции, ширине и фрагментации комплекса QRS, количеству желудочковой эктопии и потребностям в ТС или ресинхронизирующей терапии при наличии ПБЛНПГ. Однако группа В (*LMNA* генотип) значимо отличалась от других групп (по H-критерию Краскала-Уоллиса) меньшими параметрами конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ ($H=13,5$; $p=0,004$) и КДД ЛЖ ($H=9,50$; $p=0,023$), увеличением интервала PR ($H=16,7$; $p=0,001$) и более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) при пароксизмах неустойчивой ЖТ ($H=9,71$; $p=0,021$), а также младшим возрастом на момент имплантации КВД (Me 38,6; $H=9,62$; $p=0,022$). Графики сравнения медианных дисперсий, межквартильных, минимальных и максимальных значений для основных дискриминантных показателей представлены на рисунке 3.

В результате ANOVA анализа выявлены специфические ЭКГ признаки *LMNA* генотипа: снижение амплитудно-временных показателей ЭКГ — амплитуды волны P ($F=4,58$; $p=0,035$) и зубца R ($F=4,26$; $p=0,041$), увеличение длительности интервала PR ($F=16,5$; $p=0,0001$). Эти параметры коррелировали с распространенностью фиброза миокарда — обнаружены отрицательные корреляции амплитуды зубцов P и R ($k=-0,66$; $p<0,001$) и положительные корреляции PR интервала ($k=0,69$; $p<0,001$) с количеством сегментов миокардиального фиброза. Несмотря на то, что в отличие от других групп, ген-положительная *LMNA* группа отличалась меньшими размерами ЛЖ (КДО: $F=7,042$; $p=0,009$; конечно-систолический объем: $F=6,22$; $p=0,014$; КДД: $F=8,99$; $p=0,003$) при сопоставимой систолической дисфункции (ФВ ЛЖ $33,7\pm 13,1$ vs $30,2\pm 10,3$), степень диастолической дисфункции (Е/А: $F=6,184$; $p=0,014$) и фиброз миокарда (количество сегментов nLGE: $F=16,8$; $p=0,0001$) были значительно более выраженными. В результате дисперсионного анализа также определены различия по уровню сывороточной креатинфосфокиназы ($F=4,21$; $p=0,043$) и дисперсии интервала QT ($F=4,49$; $p=0,041$). Распределение медианных значений, квартилей и размахов основных дискриминантных параметров при сравнительном анализе *LMNA* положительных и *LMNA* негативных групп пациентов графически представлены на рисунке 4.

Критерий Краскала-Уоллиса

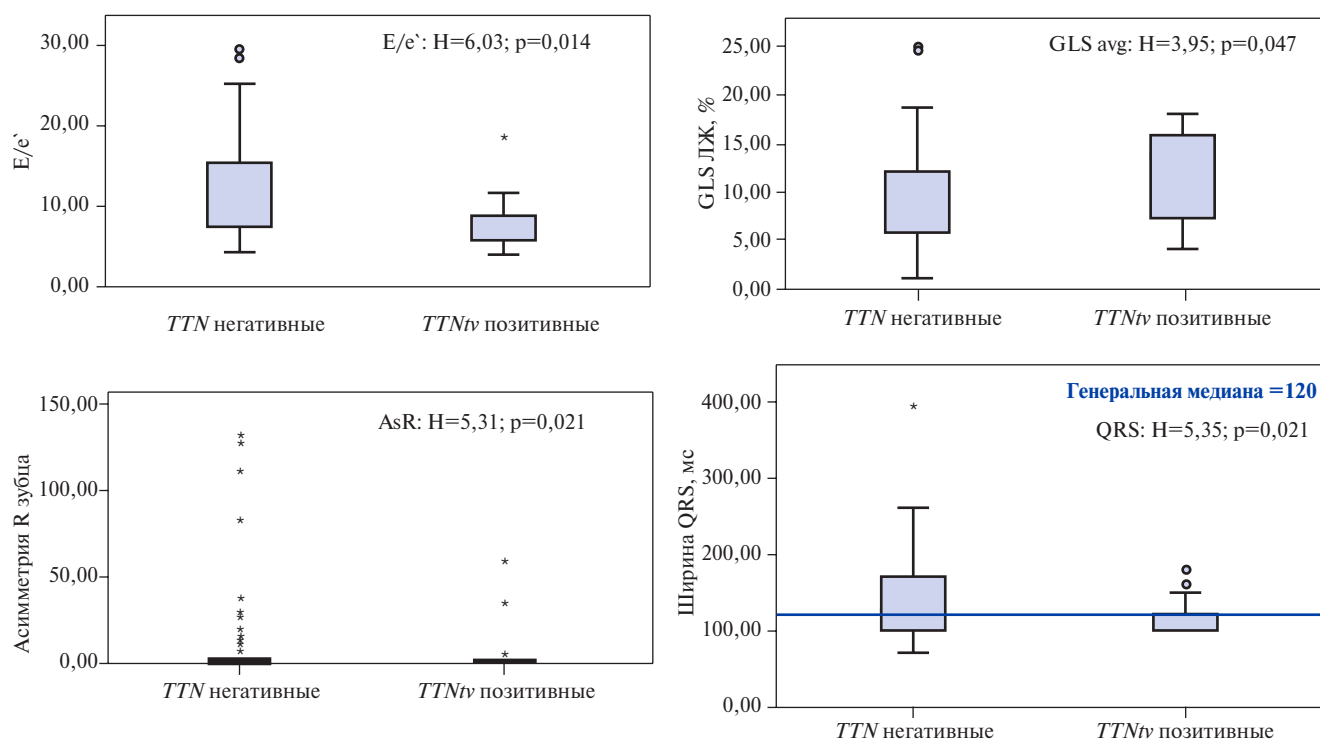


Рис. 5. Графики распределения показателей (критерий Краскала-Уоллиса и медианный тест) в *TTNtv* позитивной С группе по сравнению с *TTN* негативными пациентами (совокупность групп А+В+D).

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

В результате однофакторного ANOVA анализа определены значимые отличия ЭКГ параметров у носителей *TTNtv* мутаций: выявлена меньшая длительность комплекса QRS ($F=5,35$; $p=0,021$) и увеличение дисперсии QT интервала ($F=4,61$; $p=0,034$). В отличие от других групп (А+В+D), пациенты с *TTNtv* генотипом отличались менее скомпрометированной сократительной функцией миокарда ЛЖ (GLS: $F=8,21$; $p=0,005$) и менее выраженной диастолической дисфункцией (E/e' : $F=4,81$; $p=0,031$); однако по степени негативного ремоделирования и систолической дисфункции ЛЖ (КДО, конечно-систолический объем, КДД, ФВ: $p>0,88$), по уровню биомаркера миокардиального стресса — N конечного натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) значимых различий не было обнаружено ($p=0,79$).

В результате проведенного анализа выявлены ассоциации *TTN* генотипа с более низким уровнем имплантаций СРТ/КВД устройств ($\chi^2=5,70$; $p=0,017$), что, вероятно, связано с меньшей частотой развития ПБЛНПГ ($\chi^2=7,46$; $p=0,024$) и эпизодов уЖТ/ФЖ ($\chi^2=30,1$; $p=0,0001$) по сравнению с другими генотипами. Группа (С) носителей *TTNtv* также отличалась гипертрабекулярным строением миокарда ЛЖ/правого желудочка и более высоким уровнем выявления синдрома некомпактного миокарда ($\chi^2=6,74$;

$p=0,009$). Дисперсии медианных и квартильных значений основных дискриминантных параметров (по критерию Краскала-Уоллиса) *TTNtv* позитивных и *TTN* негативных групп ДКМП графически представлены на рисунке 5.

При сравнении аритмических осложнений в группах В и С (*LMNA* и *TTNtv* носители) обнаружены более значимые ассоциации *LMNA* генотипа с эпизодами ЖТА (уЖТ, ФЖ, нЖТ: $\chi^2=8,22$; $p=0,016$) и с первичной конечной точкой ($\chi^2=20,2$; $p=0,0001$). Фенотипы с *TTNtv* отличались гипертрабекулярной структурой миокарда ($\chi^2=6,61$; $p=0,01$), меньшим уровнем заместительного фиброза ($\chi^2=5,56$; $p=0,018$) и более высокой частотой интерстициального фиброза ($\chi^2=7,98$; $p=0,015$) в сравнении с *LMNA* фенотипами ДКМП.

Для оценки первичной конечной точки (ВСС, эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ и обоснованные разряды КВД, зафиксированные в период наблюдения) проведен ROC анализ с построением характеристических ROC кривых. В результате многофакторного анализа определены два независимых фактора риска ВСС: PV/LPV миссенс и нонсенс мутации в гене *LMNA* (AUC 0,760; 95% ДИ: 0,636-0,883; $p=0,0001$; чувствительность 63%, специфичность 78%) и неустойчивая быстрая ЖТ (пороговое значение ЧСС ≥ 161 уд./мин: AUC 0,788; 95% ДИ: 0,693-0,883;

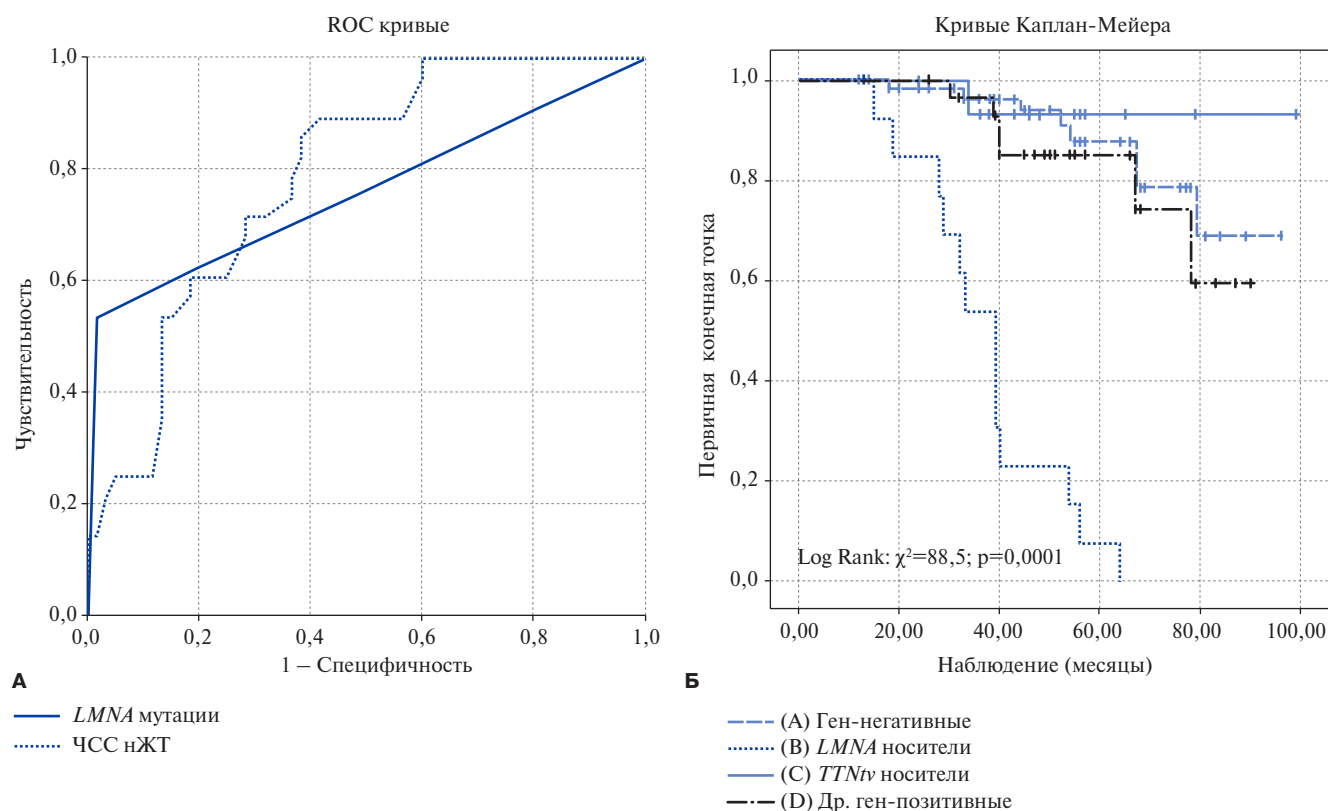


Рис. 6. ROC кривые (А) экспоненциального распределения факторов риска ВСС и кривые Каплан-Мейера (Б) с оценкой достижения аритмической первичной конечной точки носителями анализируемых генотипов.

Сокращения: нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Оценка предикторов и площади под ROC кривыми

Переменные результата проверки (факторы риска ВСС)	Область под кривой	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
<i>LMNA</i> мутации	0,760	0,063	0,0001	0,636	0,883
ЧСС нЖТ	0,788	0,048	0,0001	0,693	0,883

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ЧСС — частота сердечных сокращений, *LMNA* — ген ламина А/С.

$p=0,0001$; чувствительность 70%, специфичность 70%). Результаты ROC анализа представлены на рисунке 6 А и в таблице 4.

Неблагоприятные клинические события зарегистрированы у 73 больных ДКМП: первичной конечной точки достигли 28 пациентов, комбинированной конечной точки — 65 пробандов, из них 17 лиц — с летальным исходом, эволюция от первичной до комбинированной конечной точки наблюдалась у 10 пациентов в 4-летнем периоде наблюдения. Для сравнения генотипов и оценки влияния генетической составляющей на функцию жизни и достижение первичной и комбинированной конечных точек (определение доли пациентов с ДКМП, свободных от достижения анализируемой конечной точки в зависимости от генотипа) проведен анализ Каплана-Мейера с постро-

ением кривых выживаемости. Для оценки кривых применили лог-ранговый критерий (Mantel-Cox). В результате анализа лог-функций и долей в достижении первичной конечной точки, выявлено драматически значимое отличие группы *LMNA* генотипа — самая низкая долевая свобода от аритмических ЖТА событий в период наблюдения ($\chi^2=88,5$; $p=0,0001$) по сравнению с другими генетическими группами (рис. 6 Б). При сравнительной оценке лог-функций и долей в достижении комбинированной конечной точки значимые различия в ген-позитивной и ген-негативной группах ($\chi^2=3,54$; $p=0,06$) не выявлены (рис. 7 А). Однако при сравнении отдельных генетических групп ДКМП (рис. 7 Б, табл. 4) выявлена высокая прогностическая значимость *LMNA* генотипа в достижении комбинированной конечной

Таблица 5

Оценка значимости кривых Каплана-Мейера при попарном сравнении основных генотипов

Критерий оценки	Генотип	Группа А (ген-негативный)		Группа В (<i>LMNA</i> генотип)		Группа С (<i>TTNtv</i> генотип)		Группа D (другие генотипы)	
		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Log Rank (Mantel-Cox)	A	-	-	27,8	<0,001	0,22	0,642	1,81	0,178
	B	27,8	<0,001	-	-	11,4	0,001	15,4	0,000
	C	0,22	0,642	11,4	0,001	-	-	1,35	0,245
	D	1,81	0,178	15,4	<0,001	1,35	0,245	-	-

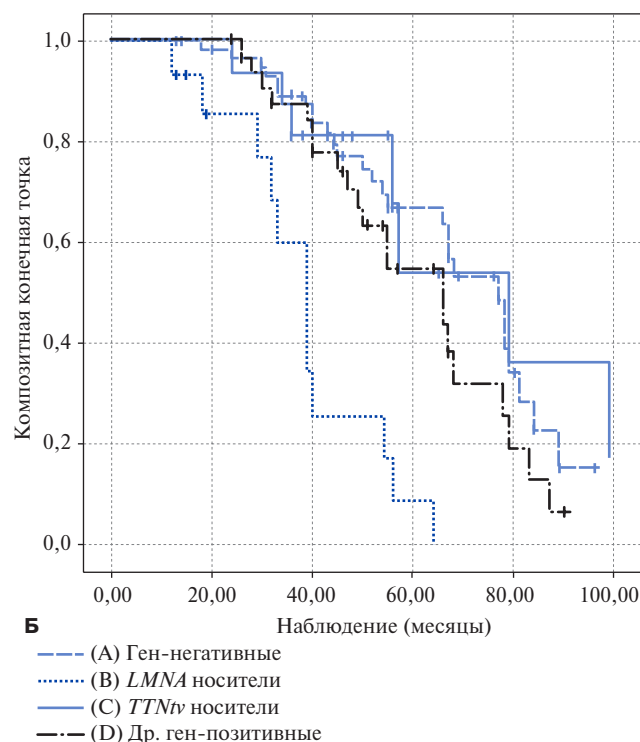
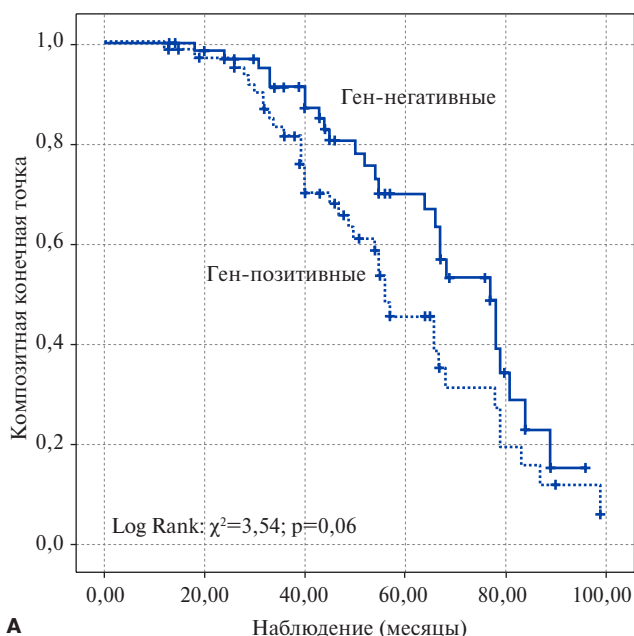


Рис. 7. Графики свободы от достижения композитной конечной точки (кривые выживаемости Каплана-Мейера) в зависимости от генотипа ДКМП: (А) ген-позитивные пациенты vs ген-негативные пациенты; (Б) кривые выживаемости пациентов 4 групп в зависимости от генотипа.

точки по сравнению с *TTNtv* генотипом ($\chi^2=11,4$; $p=0,001$), другими генотипами ($\chi^2=15,4$; $p=0,0001$) и ген-негативными пациентами с ДКМП ($\chi^2=27,8$; $p=0,0001$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунках 7 и 8. Попарно групповые оценки значимости кривых Каплана-Мейера представлены в таблице 5.

Таким образом, при сравнении генотипов и фенотипов ДКМП обнаружены строгие взаимосвязи между *LMNA* генотипом и неблагоприятными клиническими исходами. Кривые выживаемости Каплана-Мейера графически демонстрируют более высокую частоту всех неблагоприятных исходов (композитная конечная точка) у *LMNA* позитивных пациентов по сравнению с *TTNtv* и другими генотипами ДКМП (рис. 7 Б, 8 А), в то время как достижение комбинированной конечной точки у пациентов с *TTNtv* генотипом (по оценке кривых выживаемо-

сти) значимо не отличалось от *TTN* негативных пациентов (рис. 8 Б).

Результаты представленного анализа отражают сложный континуум клинической экспрессии *LMNA* генотипа ДКМП с более выраженными электрическими и морфоструктурными изменениями миокарда, определяющими наиболее неблагоприятный прогноз заболевания. Следует также отметить, что все родственные носители патогенных (PV/LPV) мутаций в гене *LMNA* к возрасту $33,4 \pm 4,9$ лет достигли полной пенетрантности фенотипа заболевания.

Обсуждение

В представленной когорте пациентов с ДКМП ($n=126$) выявлены мутации в >20 различных генах у 61 (48,4%) пробанда. Эти результаты подтверждают значительную генетическую гетерогенность заболевания. Доминирующие варианты обнаруже-

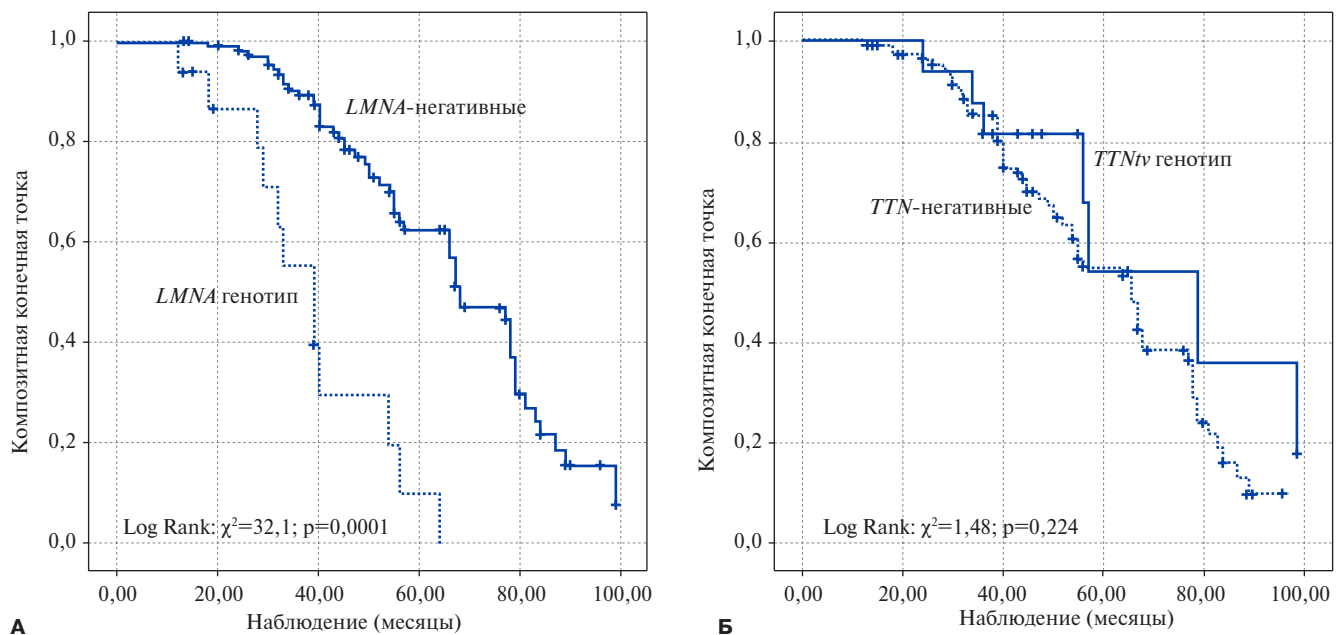


Рис. 8. Кривые выживаемости Каплана-Мейера: **(А)** при сравнении доли свободы от достижения комбинированной конечной точки у *LMNA* позитивных и *LMNA* негативных пациентов (группа В vs группы А+С+D) и **(Б)** при сравнении *TTNtv* позитивных и *TTNtv* негативных пациентов с ДКМП (группа С vs группы А+В+D).

ны у пациентов в генах *TTN* ($n=16/12,7\%$) и *LMNA* ($n=13/10,3\%$). Результаты сравнительного анализа основных генотипов, фенотип-генотипических корреляций и оценки клинических исходов ДКМП в представленном исследовании подтвердили выводы многочисленных экспертов о значительной аритмогенности *LMNA* генотипов, о высокой распространенности ФП, нарушений проводимости и жизнеопасных ЖТА у носителей *LMNA* мутаций [1, 20–22].

Ген *LMNA* (1q22) кодирует белок ядерной оболочки — ламин А/С. Необходимо отметить, что ламины — эволюционно консервативные белки, абсолютно необходимые для функционирования клеток. Ламины А/С задействованы в поддержании формы ядра, организации хроматина, репликации ДНК, экспрессии генов, сигнальной трансдукции, регуляции митоза. Точный механизм, при котором мутации в *LMNA* вызывают ДКМП и сердечную дисфункцию, все еще не выяснен. Однако накопленные клинические данные и экспериментальные модели на животных с *LMNA* мутациями указывают на то, что изменения в структуре ядерной ламины препятствуют передаче электрических сигналов и развитию адекватного молекулярного ответа на механический стресс в кардиомиоцитах. Кроме того, мутации в *LMNA* приводят к изменению организации хроматина и экспрессии генов, что реализует каскад реакций, приводящих к дисфункции сердечных клеток [20–22].

Среди *LMNA* вариантов, идентифицированных в представленном исследовании, подтверждены 3 frameshift,

1 сплайсинг, 1 non-frameshift и 8 миссенс мутаций. Из них в четырех случаях выявлены новые, не описанные ранее варианты. Их патогенность была подтверждена косегрегацией с болезнью у нескольких пораженных членов семьи, отсутствием в популяционных выборках, высокими баллами *in silico* и клиническим проявлением, характерным для *LMNA*-ассоциированной ДКМП.

Европейские рекомендации с 2016г дополнены прогностическими факторами, способствующими принятию решений в пользу имплантации КВД при выявлении двух факторов из следующих четырех: 1) ФВ ЛЖ <45% при первом обследовании, 2) пароксизмы нЖТ, 3) мужской пол и 4) нонсенс механизм мутаций *LMNA* [1]. В нашем исследовании не обнаружено гендерных аритмических различий и значимых проаритмогенных отличий между миссенс и нонсенс *LMNA* мутациями: в результате анализа жизнеопасных ЖТА событий выявлены два независимых предиктора ВСС — миссенс и нонсенс LPV/PV мутации в гене *LMNA* (AUC 0,760; $p=0,0001$) и быстрая нЖТ с ЧСС ≥ 161 уд./мин (AUC 0,788; $p=0,0001$).

В представленной когорте варианты *LMNA* были наиболее частой причиной семейной ДКМП (11/15,7% из 70 семейных случаев), варианты *TTNtv* были вторыми по частоте вариантами (10/14,3% из 70), тогда как в европейской популяции на долю *TTNtv* приходится 19–25% семейных форм ДКМП [5, 10, 23, 24]. Значимых фенотипических корреляций *TTN*-генотипа, ассоциаций *TTNtv* с жизнеопасными ЖТА и неблагоприятным прогнозом ДКМП авторы настоящего исследования не обнаружили; похо-

жие данные представлены в последних публикациях Vissing CR, et al. (2020) и Akhtar M, et al. (2020) [16, 17]. В изучаемой нами когорте признаки нарушения проводимости в виде ПБЛНПГ достаточно редко наблюдались у пациентов с *TTNtv* генотипом (4/25% из 16 *TTNtv* случаев vs 7/53,8% из 13 *LMNA* носителей, а также 19/59,4% из 32 других генотипов; $p=0,024$); соответственно, и потребность в имплантации СРТ-П и СРТ-Д была значительно ниже ($p=0,017$). Более низкая распространенность ПБЛНПГ у пациентов с кардио-титинопатиями ранее была обнаружена исследователями Franaszczyk M, et al. (2017) и Jansweijer JA, et al. (2017) [6, 12].

Ген титина (2q31.2) состоит из 364 экзонов и кодирует самый большой белок человека — титин (~38000 а.о.). Две нити этого протеина пронизывают каждый саркомер в антипараллельной ориентации. Долгое время исследование гена *TTN* было затруднительным из-за его огромного размера, но с развитием NGS технологии стал возможным его анализ, и удалось подтвердить связь мутаций в титине с КМП. В целом исследования фенотипа ДКМП, ассоциированного с *TTNtv*, показали достаточно противоречивые результаты. Некоторые ученые (как и авторы настоящей работы) не обнаружили значительных различий в клинических исходах и тяжести фенотипических проявлений ДКМП у *TTNtv* позитивных и *TTNtv* негативных пациентов [12, 13]. Однако коллективом авторов Roberts AM, et al. (2015) в исследовании большой когорты ДКМП было выявлено более тяжелое поражение ЛЖ [14], склонность к уЖТ и худший прогноз *TTN*-генотипа; авторы Corden B, et al. (2019) наблюдали более частые обоснованные шоковые разряды у носителей *TTNtv* с имплантированными КВД [15]. Напротив, результаты нескольких крупных исследований 2018-2019гг продемонстрировали более благоприятные исходы у носителей *TTNtv*-генотипов с хорошим терапевтическим эффектом и обратимым ремоделированием миокарда по сравнению с *TTN* негативными пациентами и другими генотипами [11, 13, 16, 17, 23].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны со сложностью в оценке патогенности вариантов в титине. Варианты *TTNtv* встречаются в популяциях людей с частотой 1-3%, что значительно превышает допустимый уровень как для аутосомно-доминантных, так и для рецессивных заболеваний [14]. Относительно высокая популяционная частота *TTNtv* может быть объяснима существованием двух разных типов *TTNtv*: одни с патогенным потенциалом, другие — доброкачественные. У пациентов с ДКМП встречаются как первые, так и вторые, поэтому доброкачественные *TTNtv*, не являясь патогенетической причиной КМП, могут быть случайно интерпретированы как патогенные. В связи с этим в когорте пациентов для корректной оценки *TTNtv*

необходима их тщательная верификация с помощью сегрегационного или функционального анализа для исключения ложноположительной интерпретации [24].

Наряду с *TTNtv*, мутации в других саркомерных генах, кодирующих белки толстых филаментов (тяжелые цепи альфа и бета миозина — *MYH6* и *MYH7*; миозин-связывающий протеин — *MYBPC3*) определяются в разных популяциях от 1-4% (*MYH6*) до 4-10% (*MYH7*) у пациентов с ДКМП, а у пациентов с ГКМП мутации в саркомерных генах встречаются от 30% до 50% (30-40% в гене *MYBPC3* и 20-30% в *MYH7*) [25]. Литературные источники сегодня представляют весьма противоречивые данные о распространенности мутаций в гене *MYBPC3* у пациентов с ДКМП — от низкой (1-2%) до парадоксально высокой (15-27% в отдельных популяциях, например, в Швеции) [2, 4]. Для мутаций в генах *MYBPC3*, *MYH6* и *MYH7*, кодирующих сократительные белки, характерны значительная фенотипическая неоднородность и разная степень пенетрантности. Так, доминирующим фенотипом для этих мутаций является ГКМП, но с *MYH7* и *MYBPC3* мутациями ассоциированы также ДКМП, рестриктивная и некомпактная КМП, а с *MYH6* — дефекты межжелудочковой перегородки (МЖП), нарушения ритма и проводимости, ДКМП и электрическая остановка предсердий (atrial standstill). Принято считать, что в 10% случаев мутации в этих генах являются причиной ДКМП [3-5]. В представленной нами когорте частота выявления мутаций в генах *MYBPC3* ($n=3$), *MYH6* ($n=1$) и *MYH7* ($n=4$) составила 13,1% (8 из 61) ген-позитивных случаев; эти данные сопоставимы с результатами генетического исследования популяции ДКМП в Дании, где распространённость генотипов *MYBPC3* и *MYH7* составила 12,2% [25]. В результате сегрегационного анализа подтверждена клиническая значимость трёх вариантов *MYBPC3*: две новые мутации (p.E474fs и p.G115V) с полным совпадением фенотипа ДКМП у пробандов и у близких родственников (дилатация и дисфункция ЛЖ, гипертрабекулярность ЛЖ, желудочковые аритмии), а также миссенс вариант *MYBPC3* (p.R346H) конфликтной значимости (VUS/LPV) с клинической манифестацией у пробанда к 4-й декаде жизни (дилатация ЛЖ и левого предсердия, низкая ФВ ЛЖ, персистирующая ФП, некомпактный миокард, незначительная гипертрофия среднего сегмента МЖП — 11-12 мм) и наследованием неполного фенотипа потомством (некомпактный миокард, легкая гипертрофия МЖП, сократительная дисфункция ЛЖ, предсердные аритмии) к 20-летнему возрасту. Новая мутация в гене *MYH6* (NM_002471: c.A254C, p.D85A) обнаружена у пробанда с дебютом ДКМП в возрасте 32 лет (аритмическая манифестация фенотипа — ФЖ, асистолия с успешной СЛР); у матери этот генотип

ассоциирован с небольшим дефектом МЖП, ФП, систоло-диастолической дисфункцией и дилатацией ЛЖ. Миссенс-мутации в гене *MYH7* обнаружены у 4 пациентов: два пробанда с новыми вариантами и положительной семейной косегрегацией погибли от прогрессирующей СН в ожидании ТС. В целом фенотипы ДКМП, ассоциированной с мутациями в указанных генах саркомера, отличались более тяжелым дилатационным ремоделированием, быстрым прогрессированием СН и резистентностью к медикаментозной терапии, смертельные исходы в период наблюдения зафиксированы у 4 из 7 носителей мутаций в *MYBPC3* и *MYH7*, одному пациенту выполнена ТС. Точные механизмы развития различных типов КМП, ассоциированных с *MYBPC3* и *MYH7* (ГКМП с повышенной контрактильностью vs ДКМП со сниженной сократимостью миокарда) остаются пока неизвестными. Возможно, (по нашим наблюдениям) имеет значение локализация мутаций — варианты *MYH7*, связанные с ГКМП, обычно расположены в области, кодирующей головной домен миозина, в то время как мутации *MYH7*, вызывающие развитие ДКМП, рассредоточены по всему гену (в нашей когорте LP вариант p.C1748Y в двух неродственных семьях, новые варианты p.E746D и p.E995Q).

К настоящему времени получены убедительные доказательства, подтверждающие связь мутаций в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала Nav1.5, с нарушением проводимости, аритмией и ДКМП. Частота патогенных вариантов *SCN5A* достигает 2-4% всех случаев ДКМП [25]. Но, как правило, *SCN5A* генотипы связаны с синдромом Бругада (до 25%) и синдромом удлиненного интервала QT (10-15%). Интересным фактом представленного исследования является обнаружение, наряду с LP миссенс вариантами в генах *SCN5A* (p.R367H) и *RYR2* (p.R1051C), новой мутации в гене *TRPM4* (p.R250C), ассоциированной с семейным фенотипом ДКМП, нарушением ритма и проводимости (ДКМП с гипертрабекулярностью, желудочковая экстрасистолия, уЖТ, нЖТ, ПБЛНПГ). Ген *TRPM4* кодирует активируемый кальцием неселективный катионный канал, который опосредует деполяризацию мембранного потенциала. Мутации *TRPM4* также чаще связаны с синдромом Бругада и нарушением проводимости. Следует отметить более молодой возраст дебюта ДКМП ($29,4 \pm 3,1$ лет vs $35,9 \pm 10,5$) у носителей не только патогенных мутаций, но и VUS в генах ионных каналов.

В представленной когорте ДКМП распространенность нейромышечной патологии составила 5,56% — дистрофин (*DMD*) ассоциированная мышечная дистрофия Беккера (n=1), *LMNA* связанные поясно-конечностная миопатия 1B (n=4) и ауто-сомно-доминантная мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса (n=1). Необходимо отметить сходство

аритмического кардиального фенотипа в случае X-сцепленного наследования миопатии Эмери-Дрейфуса, обусловленной новой мутацией в гене эмерина (*EMD*: c.355_358del, p.Q119fs), с *LMNA* манифестацией ДКМП в виде АВБ и ЖТА (желудочковая экстрасистолия, нЖТ, уЖТ) с превентивной имплантацией КВД и последующим развитием ФП; основные различия — более поздний дебют ДКМП в семье (старше 50 лет), медленное прогрессирование СН и, в среднем, на 2 десятилетия большая продолжительность жизни.

Ограничения исследования. 1) представленное исследование выполнено на относительно небольшом массиве данных; 2) не исключена вероятность гиподиагностики генетических причин ДКМП при выявлении у пациентов редких VUS, которые в настоящее время не классифицируются как патогенные, но потенциально (при накоплении данных функционального анализа) позже они могут быть интерпретированы как патогенные; 3) для генетического тестирования использовали панель генов TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina), разработанную в 2015г, которая не включает гены, кодирующие белок филармина C (*FLNC*) и митохондриальный трифункциональный белок (*HADHB*); 4) результаты сегрегационного анализа в некоторых семьях были малоинформативными вследствие их малочисленности.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают потенциально важную роль молекулярно-генетической диагностики как неотъемлемой части интегральной клинической оценки семейной ДКМП для стратификации риска ВСС. Так, в результате генотип-фенотипического анализа выявлены:

1) прогностические ассоциации *LMNA* генотипа (критерий $\chi^2=50,7$; $p=0,0001$) с аритмическими неблагоприятными исходами (ВСС, уЖТ, СЛР);

2) высокие уровни достижения композитной конечной точки ($\chi^2=6,33$; $p=0,012$), частоты имплантации КВД/СРТ устройств ($\chi^2=4,50$; $p=0,034$), частоты развития ФП ($\chi^2=8,28$; $p=0,004$) и АВБ ($\chi^2=8,91$; $p=0,003$), фиброза миокарда ($\chi^2=14,9$; $p=0,0001$) у *LMNA* носителей;

3) специфические ЭКГ признаки *LMNA* фенотипа: снижение амплитуды волны Р и зубца R ($p<0,041$), увеличение длительности интервала PR ($p=0,0001$); эти параметры коррелировали с распространенностью фиброза миокарда ($p<0,001$);

4) в результате ROC анализа определены независимые факторы риска ВСС: мутации в гене *LMNA* (AUC 0,760; $p=0,0001$) и неустойчивая быстрая ЖТ (пороговое значение ЧСС ≥ 161 уд./мин: AUC 0,788; $p=0,0001$);

5) результаты анализа Каплан-Мейера продемонстрировали худший прогноз у носителей *LMNA* му-

таций как в отношении жизнеопасных ЖТА — первичной конечной точки ($\log \text{rang } \chi^2=88,5$; $p=0,0001$), так и в достижении композитной конечной точки ($\chi^2=27,8$; $p=0,0001$) по сравнению с группами ген-негативных лиц, носителей *TTNtv* и других генотипов;

6) фенотипы ДКМП с *TTNtv* значимо не отличались по частоте развития ЖТА и неблагоприятным исходам по сравнению с ген-негативной группой и другими генотипами (за исключением *LMNA*-генотипа).

Таким образом, крайне важным аспектом клинической практики кардиолога является возможность проведения генетического скрининга для выявления *LMNA* мутаций, что позволяет своевременно опре-

делить показания для превентивной имплантации КВД. Генетический скрининг позволяет не только верифицировать причину заболевания или смерти, но также способствует раннему выявлению пресимптомных носителей мутаций среди детей и родственников — лиц, потенциально подверженных синкопальному риску. Все это в дальнейшем определяет реальные шаги к модификации образа жизни, персонализированному лечению и успешной профилактике жизнеопасных аритмий.

Отношения и деятельность. Научно-техническая программа Союзного государства “ДНК-идентификация” № ДНК/2017-6.6а.

Литература/References

- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:531-47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
- McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ. Res.* 2017;121(7):731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
- Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2015;36(18):1123-35. doi:10.1093/eurheartj/ehu301.
- Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. An Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
- Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, et al. Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy — prevalence and genotype-phenotype correlations. *PLoS One*. 2017;12:e0169007. doi:10.1371/journal.pone.0169007.
- Ware JS, Jian Li, Erica Mazaika, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374:233-41. doi:10.1056/NEJMoa1505517.
- Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.
- Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140:31-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
- Bondue A, Arbustini E, Bianco A, et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1287-303. doi:10.1093/cvr/cvy122.
- Akhtar M, Elliott P. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:155. doi:10.1007/s11886-019-1236-3.
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:512-21. doi:10.1002/ejhf.673.
- Valverde-Gomez M, Salguero-Bodes R, Martin-Arriscado C, et al. Truncating titin variants in dilated cardiomyopathy: not only LVEF recovery, but also maintenance. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(7):589-92. doi:10.1016/j.rec.2019.12.005.
- Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7:270ra6. doi:10.1126/scitranslmed.3010134.
- Corden B, Jarman J, Whiffin N, et al. Association of Titin-Truncating Genetic Variants With Life-threatening Cardiac Arrhythmias in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Implanted Defibrillators. *JAMA Network Open*. 2019;2(6):e196520. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.6520.
- Akhtar M, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006832. doi:10.1161/circheartfailure.119.006832.
- Vissing CR, Rasmussen TB, Dybroet AM, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet*. 2020;jmedgenet-2020-107178. doi:10.1136/jmedgenet-2020-107178.
- Peters S, Johnson R, Hershberger RE, Fatkin D. Familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):566-74. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.018.
- 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;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*. 2019;140:293-302. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
- Captur G, Arbustini E, Bonne G, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104(6):468-79. doi:10.1136/heartjnl-2017-312338.
- Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx596.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005220. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220.
- Haggerty CM, Damrauer SM, Levin MG, et al. Genomics-first evaluation of heart disease associated with titin-truncating variants. *Circulation*. 2019;140:42-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039573.
- Alimohamed MZ, Johansson LF, Posafalvi A, et al. Diagnostic yield of targeted next generation sequencing in 2002 Dutch cardiomyopathy patients. *International Journal of Cardiology*. 2021;332:99-104. doi:10.1016/j.ijcard.2021.02.069.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка

Куликова О. В.¹, Мясников Р. П.¹, Мешков А. Н.¹, Кудрявцева М. М.¹, Мершина Е. А.², Киселева А. В.¹, Дивашук М. Г.^{1,3}, Харлап М. С.¹, Корецкий С. Н.¹, Синицын В. Е.², Драпкина О. М.¹

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — это гетерогенное заболевание сердца, с различными фенотипическими и клиническими проявлениями. В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований семьи с диагностированным НМЛЖ с разными клиническими и фенотипическими проявлениями. В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ был выявлен вероятно патогенный вариант в гене *FLNC*. Варианты в данном гене ассоциированы с развитием ряда кардиомиопатий: дилатационная, гипертрофическая и рестриктивная. В международной научной литературе представлены единичные клинические случаи развития НМЛЖ с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLNC*. В нашей работе мы представляем случай НМЛЖ с разнообразием клинических проявлений болезни в рамках одной семьи.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, атеросклероз, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, семейные формы, тромбоэмболии, острое нарушение мозгового кровообращения, филамин С, *FLNC*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ³Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва, Россия.

Куликова О. В.* — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Кудрявцева М. М. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики; доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. —

к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Дивашук М. Г. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-6221-3659, 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, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgakulikova2014@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.10.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748

Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction

Kulikova O. V.¹, Myasnikov R. P.¹, Meshkov A. N.¹, Kudryavtseva M. M.¹, Merzhina E. A.², Kiseleva A. V.¹, Divashuk M. G.^{1,3}, Kharlap M. S.¹, Koretsky S. N.¹, Sinitsyn V. E.², Drapkina O. M.¹

Left ventricular non-compaction is a heterogeneous heart disease with various phenotypic and clinical manifestations. The article presents the results of clinical, instrumental and molecular genetic investigations of a family with diagnosed left ventricular non-compaction (LVNC) with different clinical and phenotypic manifestations. As a result of a molecular genetic testing, all family members with the LVNC phenotype were found to have a likely pathogenic variant in the *FLNC* gene. Variants in this gene are associated with a number of cardiomyopathies: dilated, hypertrophic, and restrictive. In the international scientific literature, isolated clinical cases of LVNC development with variants of the *FLNC* gene nucleotide sequence are presented. In our work, we present a case report of LVNC with a variety of clinical manifestations within the same family.

Keywords: left ventricular non-compaction, atherosclerosis, heart failure, sudden cardiac death, familial forms, thromboembolism, stroke, filamin C, *FLNC*.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Kurchatov Genomics Center, All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia.

Kulikova O. V.* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Merzhina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: olgakulikova2014@mail.ru

Received: 01.10.2021 Revision Received: 11.10.2021 Accepted: 25.10.2021

For citation: Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Kudryavtseva M. M., Mershtina E. A., Kiseleva A. V., Divashuk M. G., Kharlap M. S., Koretsky S. N., Sini-

tsyn V. E., Drapkina O. M. Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — это гетерогенное заболевание сердца, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда и повышенной трабекулярностью [1]. Несмотря на сравнительно недолгую историю изучения данного заболевания, очевидно, что его фенотипические проявления крайне разнообразны. Так, в исследовании Towbin JA, et al. было выделено 8 фенотипов НМЛЖ [1]. В исследовании Waning JJ, et al. было выделено всего 3 фенотипа заболевания и показано генетическое разнообразие НМЛЖ [2]. Учитывая выраженную гетерогенность НМЛЖ, а также вариабельность клинического течения — наличие как бессимптомных форм, так и форм с прогрессивной сердечной недостаточностью (СН), жизнеугрожающими аритмиями и тромбоэмболическими осложнениями, все больше работ направлено на оценку корреляции генотипа и фенотипа и на оценку прогноза заболевания [3]. В ряде работ была показана связь развития НМЛЖ с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLNC* [4]. Филамин С (*FLNC*) представляет собой структурный белок, который имеет домен, связывающий актин, и домен димеризации С-конца. Экспрессия филамина С ограничена поперечно-полосатыми мышцами и локализуется вокруг Z-диска, сарколеммы, миотендинозного соединения и интеркалированных дисков. Его основная роль заключается в поддержании структурной целостности саркомера путем сшивания актиновых нитей и прикрепления сарколеммных белков к цитоскелету. Основными взаимодействующими элементами *FLNC* являются либо часть Z-диска (миотилин, миозенин, миоподин и кальсарцины), либо белки, связанные с сарколеммой (интегрин $\beta 1$, дельта саркогликана). Протеазы, такие как кальпаин, могут регулировать взаимодействие между *FLNC* и саркогликанами путем расщепления соответствующих связывающих доменов *FLNC* [5].

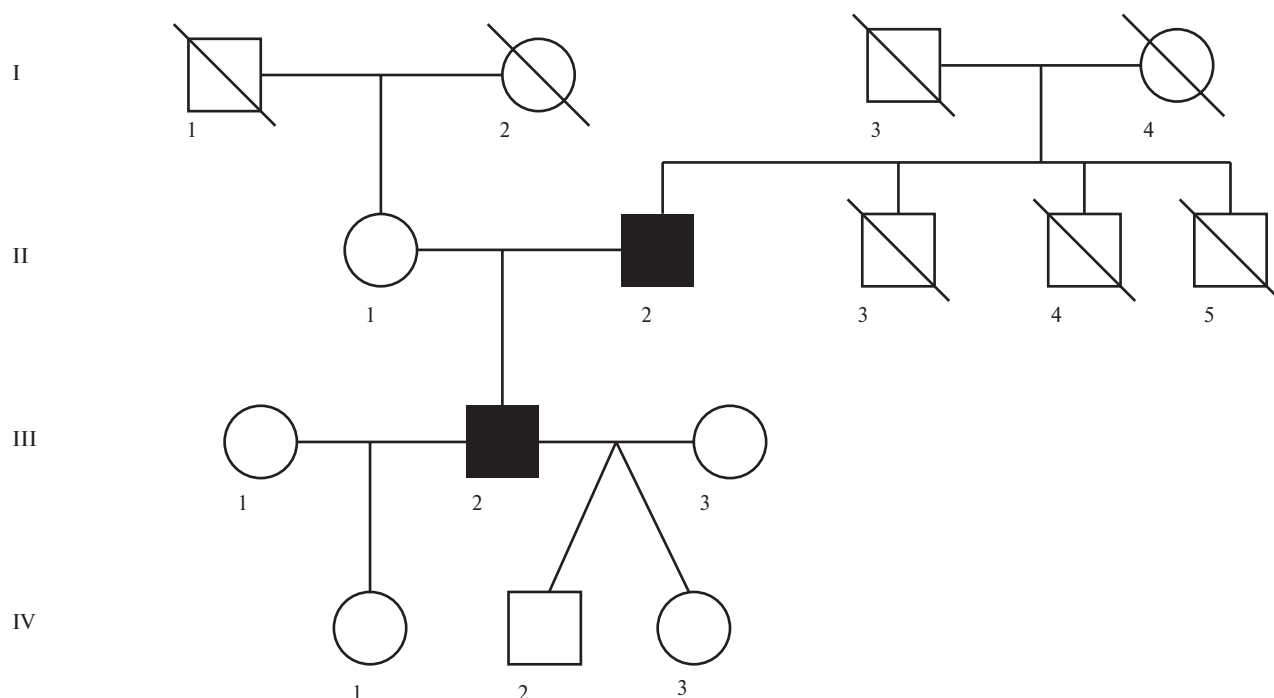
Ген *FLNC* соответствует хромосоме 7q32-35 и имеет два основных транскрипта, NM_001127487.2 и NM_001458.4. Он состоит из 49 кодирующих экзонов [6]. Разница между двумя транскриптами заключается в наличии или отсутствии 31 экзона, кодирующего шарнирную область между Ig-подобными доменами 15 и 16 [7]. Варианты в гене *FLNC* изначально были описаны у пациентов с миофибрилярной миопатией [8, 9], в дальнейшем при анализе большой когорты пациентов с кардиомиопатия-

ми была определена важная роль *FLNC* в развитии гипертрофических (ГКМП) [10] и дилатационных (ДКМП) кардиомиопатий, также были описаны многочисленные случаи рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) [11]. В данной работе мы хотим представить семью с НМЛЖ, возникшем в результате мутации в гене *FLNC*, с различными фенотипами заболевания и достаточно поздним дебютом.

Материал и методы

На основании многоцентрового регистра “Некомпактный миокард” была выбрана семья с семейной формой НМЛЖ (рис. 1). 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 клинко-инструментальное обследование по протоколу, описанному ранее [12]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании критериев некомпактного миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [13] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14].

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего поколения было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Ampliseq библиотеки были приготовлены с помощью Ion Chef (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием кастомной панели, разработанной в Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, США). Панель включала последовательности экзонов 137 генов, ассоциированных с НМЛЖ и другими типами кардиомиопатий [15]. 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 <1% (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) [16]. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP 2015 [17]. Валидация выявленного варианта была выполнена методом секвенирования по Сэнгеру. Нуклеотидная последовательность продуктов полимеразной цепной реакции определялась с помощью набора реактивов ABI PRISM BigDye



I-1	Умер в 68 лет, причина неизвестна
I-2	Умерла в 72 года, причина неизвестна
I-3	Умер в 56 лет, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
I-4	Умерла в 70 лет, причина неизвестна
II-1	65 лет, здорова
II-2	69 лет, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
II-3	Умер в 64 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
II-4	Умер в 65 лет, инфаркт миокарда
II-5	Утонул в 2 года
III-1	40 лет, не обследована
III-2	Пробанд 42 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
III-3	38 лет, не обследована
IV-1	12 лет, не обследована
IV-2	1 год, здорова
IV-3	1 год, здоров

Рис. 1. Родословная.

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 — пациент 47 лет, нормостенического телосложения. Рост: 187 см. Вес: 90 кг. Индекс массы тела: 35,7 кг/м².

В возрасте 39 лет в 2013г впервые отметил появление одышки при незначительной физической нагрузке, общую слабость, отеки ног. В январе 2014г

кратковременный эпизод потери сознания, по поводу чего находился на стационарном лечении, где при обследовании по данным ЭхоКГ выявлена митральная регургитация 4 степени, дилатация левых отделов сердца, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 40%. В связи с чем в июле 2014г проведено протезирование митрального клапана механическим протезом и пластика трикуспидального клапана по Де Вега. В раннем послеоперационном периоде перенес ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. После оперативного лечения значимого улучшения не отмечал, сохранялись явления хронической СН (ХСН) на фоне

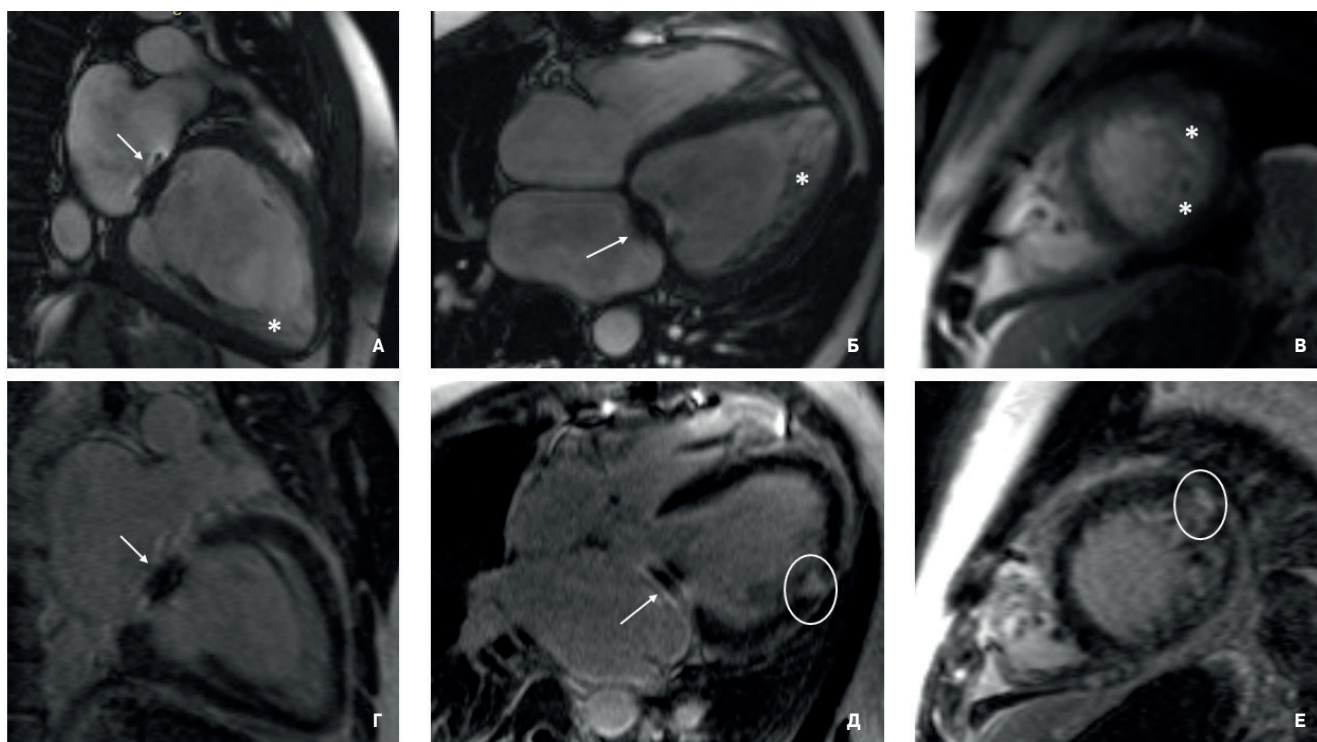


Рис. 2. МРТ сердца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность:

А — длинная ось, 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось, 4-камерная проекция, **В** — короткая ось на уровне верхушечных сегментов.

Примечания: левые камеры сердца существенно расширены (индексированный КДО ЛЖ — 167 мл/м² при норме до 92 мл/м²), ФВ ЛЖ — 23%; * — слой некомпактного миокарда; стрелкой указан артефакт от протеза митрального клапана; (**Г-Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

В среднем переднебоковом сегменте определяется трансмуральный участок контрастирования (обведен в кружок).

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

многокомпонентной терапии ХСН. Консультирован кардиологом “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, рекомендовано проведение МРТ сердца. По данным МРТ (рис. 2): конечный диастолический размер (КДР) 8,1 см, в области верхушки ЛЖ толщина компактного слоя 5 мм, некомпактного 33 мм, в области верхушечных и средних сегментов передней, боковой и нижней стенок толщина некомпактного слоя 17 мм, компактного 8 мм, ДКМП, некомпактный миокард, ФВ — 23%, акинез миокарда верхушечной локализации и диффузный гипокинез. В среднем переднебоковом сегменте определяется трансмуральный участок контрастирования. В 2015г находился на стационарном лечении в “НМИЦ ТПМ” Минздрава России: учитывая наличие ХСН, систолической дисфункции, признаков полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с шириной комплекса QRS 160 мс проведена имплантация ресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (CRT-d) и скорректирована терапия СН. Однако через 6 мес. на фоне возникшего трепетания предсердий отметил ухудшение состояния в виде снижения толерантности к физической нагрузке, появления отеков, в связи с чем в октябре 2016г пациенту выполнена радиочастотная абляция аритмогенного очага.

После проведенного вмешательства состояние с положительной динамикой. По данным ЭхоКГ в 2016г: левое предсердие (ЛП) — 7,3 см, КДР — 7,7 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 1,2 см, ФВ — 42%. В течение длительного времени чувствовал себя удовлетворительно. В марте 2020г ухудшение состояния в связи с декомпенсацией ХСН, проходил стационарное лечение в “НМИЦ ТПМ” Минздрава России. По данным ЭхоКГ отрицательная динамика в виде резкого увеличения камер сердца и снижения систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ — 25%). При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) зарегистрировано 22 неустойчивых пароксизма желудочковой тахикардии. Была скорректирована медикаментозная терапия, в т.ч. добавлен сакубитрил/валсартан в дозе 400 мг/сут. При динамическом обследовании в 2021г явления ХСН относительно компенсированы, однако по данным ЭхоКГ сохранение тенденции к ремоделированию миокарда: КДР ЛЖ — 9,1 см, ФВ ЛЖ — 22%, систолическое давление в легочной артерии — 58 мм рт.ст. Учитывая ухудшение состояния, к терапии был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг и рекомендована постановка в лист ожидания для проведения трансплантации сердца.

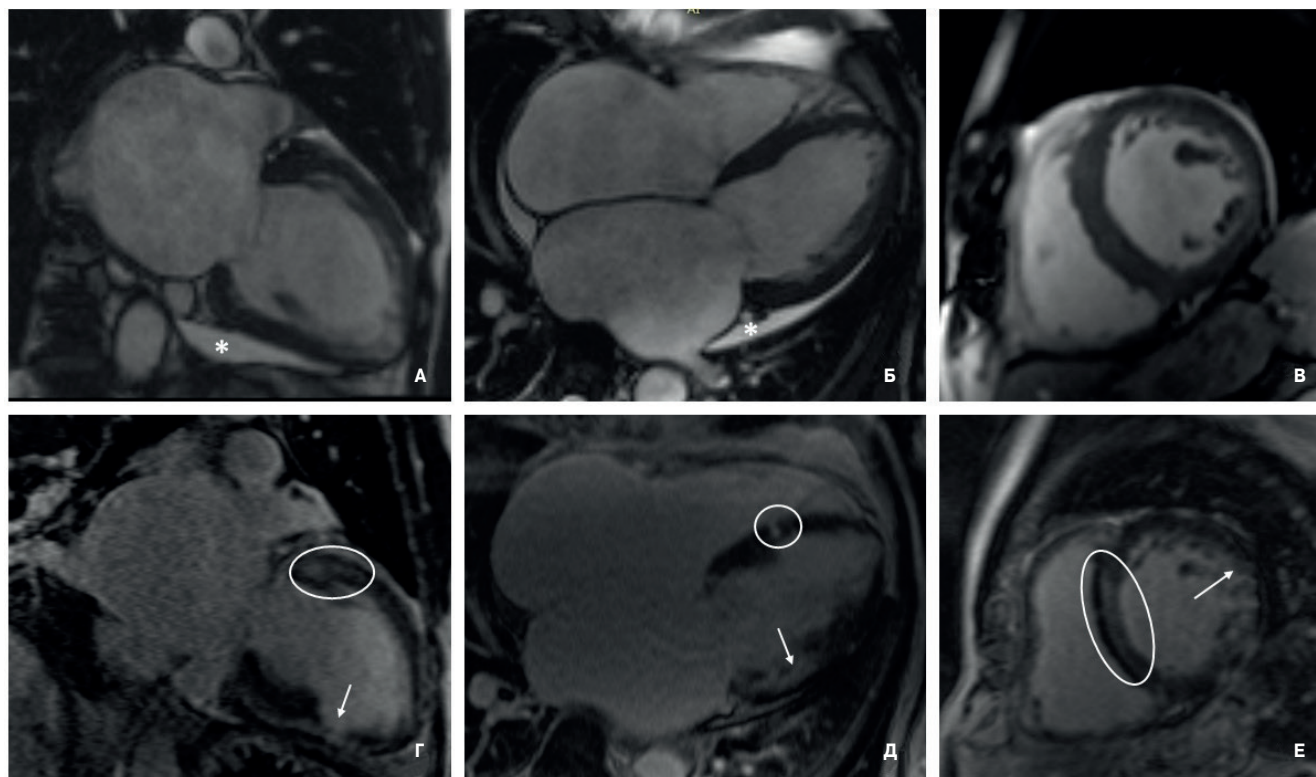


Рис. 3. МРТ сердца отца пробанда в кино-режиме, SSFP-последовательность:

А — длинная ось, 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось, 4-камерная проекция, **В** — короткая ось на уровне верхушечных сегментов.

Примечания: отмечается значительное расширение предсердий (ЛП 7,7×7,2 см, ПП — 11,5×8,0 см), умеренное расширение полости ЛЖ (КДР ЛЖ — 6,3 см, КДО ЛЖ — 263 мл), ФВ ЛЖ — <20%; * — умеренный гидроперикард; (**Г-Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. В базальных и средних перегородочных сегментах определяются участки интрамиокардиального контрастирования некоронарогенной природы (обведены); в базальном переднебоковом и среднем нижнем сегментах — рубцовые изменения (указаны стрелками).

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Отец пробанда 75 лет, нормостенического телосложения, рост 178 см, вес 74 кг.

С 40 лет отмечал повышение артериального давления до 200/120 мм рт.ст., с 52 лет постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), явления ХСН в виде одышки при физических нагрузках, отеков нижних конечностей. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались признаки очаговых изменений. В 2006 г в возрасте 60 лет возникло резкое нарушение зрения на фоне повышения артериального давления до 200/110 мм рт.ст., диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения. В августе 2015 г в рамках семейного скрининга проходил плановое обследование в «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В анализе: N-концевой промозговой натрийуретический пептид 345 (0-125) пг/мл, гемоглобин 105 г/л, D-димер 847 нг/мл (0-255), креатинин 153 мкмоль/л. На ЭКГ: ФП с частотой сердечных сокращений 47-100, признаки гипертрофии ЛЖ, ПБЛНПГ. По данным ХМ-ЭКГ: ФП 45-144 в мин, преходящая ПБЛНПГ, 215 пробежек желудочковой тахикардии из 3-4-5-6 комплексов. По данным

ЭхоКГ: ЛП — 6,2 см, КДР — 6,2 см, ТМЖП — 1,1 см, ФВ ЛЖ — 42%, зоны некомпактного миокарда в области верхушки, передней и боковой стенок, критерий Столбергер. По данным МРТ сердца (рис. 3): ФВ — 12%, ТМЖП — 1,4 см, КДО 263 мл; в области верхушки, верхушечных сегментов передней и боковой стенок повышенная трабекулярность с соотношением компактного и некомпактного слоя >2. После введения контрастного вещества в базальных и средних перегородочных сегментах определяются участки интрамиокардиального контрастирования некоронарогенной природы; в базальном переднебоковом и среднем нижнем сегментах — рубцовые изменения; выраженная митральная регургитация, трикуспидальная регургитация, значительное расширение обоих предсердий (картина рестриктивной кардиомиопатии, синдром НМЛЖ). По данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий: стенозирующий атеросклероз с трехсосудистым поражением. Тромб в ушке ЛП. При проведении коронароангиографии: стеноз проксимального сегмента передней межжелудочко-

вой артерии — 80%, стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии — 80%, выполнена ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, регулярно принимал рекомендованную терапию. В период с 2016 по 2020гг неоднократные госпитализации в стационар по поводу декомпенсации СН. По данным ЭхоКГ от марта 2021г: ЛП — 7,5 см, КДР — 6,5 см, ТМЖП — 1,4 см, ФВ — 37%, систолическое давление в легочной артерии — 55 мм рт.ст., гипокинез апикального, среднего, базального, переднеперегородочного, переднего сегментов. В настоящее время находится на терапии: сакубитрил/валсартан, дапаглифлозин, розувастатин, бисопролол, спиронолактон, фуросемид, апиксабан.

Матери пробанда 65 лет, проведено комплексное кардиологическое и неврологическое обследование. По результатам ЭхоКГ признаков некомпактного миокарда не выявлено. ТМЖП — 1,0 см, КДР — 5,2 см. Данных за наличие миопатии получено не было.

Сыну пробанда 3 лет было выполнена ЭхоКГ, по результатам которого выявлены признаки некомпактного миокарда в области верхушки ЛЖ.

Дочери пробанда 3 лет также выполнена ЭхоКГ, по результатам которой патология не была выявлена.

Генетический анализ. В результате генетического анализа с помощью секвенирования следующего поколения у трех членов семьи (II-2, III-2, IV-2) был выявлен вариант rs1554398369 в гене *FLNC* (hg19::chr7:128481344, NM_001458.5:c.1934A>C, NP_001449.3:p.Asp645Ala). На основании критериев патогенности ACMG/AMP 2015 (Richards et al., 2015) данный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно-патогенный вариант (IV класса патогенности). При проведении секвенирования по Сенгеру вариант нуклеотидной последовательности rs1554398369 в гене *FLNC* был подтвержден у всех трех членов семьи (II-2, III-2, IV-2).

Обсуждение

В последние несколько лет в связи с прогрессивным развитием генетических исследований и накоплением знаний в области изучения кардиомиопатий всё больше внимания уделяется различным фенотипическим проявлениям кардиомиопатий с вариантами в одном гене. В течение 5 лет был опубликован ряд работ, в которых были описаны варианты в гене *FLNC* при различных кардиопатиях. В 2017г была опубликована работа Gomez et al., в которой было показано значение гена *FLNC* в развитии ГКМП [10]. Было обследовано 448 пациентов с ГКМП, которым выполнено NGS для генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *ACTC1*, *TNNC1*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1* и *FLNC*. После чего были определены 20 вариантов

кандидатов *FLNC* у 22 пациентов. Основываясь на семейной сегрегации и проведенных функциональных исследованиях, 6 из возможных вариантов (у 7 пациентов) были окончательно классифицированы как вероятные патогенные, 10 — как варианты неопределенной значимости и 4 — как вероятные доброкачественные. Что явилось основанием для предположения о влиянии *FLNC* как причины развития ГКМП. Позднее в исследовании Cirino AI, et al. 41 пациенту с ГКМП было выполнено генетическое тестирование, и у 1 пациента был идентифицирован вариант в гене *FLNC* [18].

Помимо связи с развитием ГКМП, в ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь вариантов в гене *FLNC* с развитием ДКМП, например, в исследовании Ader F, et al. 2019г было обследовано 1150 пациентов с различными кардиопатиями (700 ГКМП, 300 ДКМП, 50 РКМП и 100 НМЛЖ), и у 28 пациентов были выявлены патогенные варианты в гене *FLNC* (у 13 пациентов с ГКМП, 10 с ДКМП, 4 с РКМП и у 1 с НМЛЖ). При этом миссенс-варианты в гене *FLNC* приводили к развитию ГКМП, а нонсенс-варианты к развитию ДКМП [5]. Работ, посвященных сочетанию НМЛЖ с вариантами гена *FLNC* [4], значительно меньше: в исследовании 2018г у одного пациента с НМЛЖ был выявлен вероятно патогенный вариант в гене *FLNC*.

В нашей работе представлена семья с доказанным НМЛЖ при отсутствии неврологических проявлений и клиники миопатии. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по отцовской линии по сердечно-сосудистым заболеваниям, при достаточно благоприятном течении заболевания у отца пробанда. Клинические симптомы заболевания у отца пробанда проявились только в возрасте старше 60 лет, при этом отсутствовала регулярная медикаментозная терапия. Также стоит отметить наличие выраженной рестрикции и выраженного фиброза у отца пробанда, что характерно для патогенных вариантов в гене *FLNC* [19]. Напротив, у пробанда данных за рестрикцию получено не было, т.е. можно говорить о наличии разных фенотипов НМЛЖ в рамках одной семьи, что было продемонстрировано в ранее опубликованной нашей работе [12]. Заболевание у пробанда дебютировало с клиники СН и прогрессировало после проведенного оперативного вмешательства на митральном клапане, что, вероятно, обусловлено измененной структурой миокарда, что, в свою очередь, могло стать причиной плохого ответа на ресинхронизирующую терапию.

Обращает на себя внимание наличие у обоих пациентов тромбоэмболических осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз полости ЛЖ), что может быть обусловлено рядом причин: наличием непосредственно некомпактного слоя, сниженной ФВ, а также ФП. В данном случае

имеет место совокупность причин, приведших к развитию тромбоэмболических осложнений.

Учитывая, что варианты *FLNC* приводят к такому разнообразию клинических проявлений, стоит говорить о его малоизученности, в связи с чем более подробное изучение мутаций в гене, а также выявление связей между генотипом и фенотипом поможет выявить связь и предугадать развитие заболевания и его последствия, а также разработать таргетную терапию.

Заключение

В данной статье представлен случай семейной формы кардиомиопатии у пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности в гене *FLNC*. У пробанда и его родственников имелись различные

фенотипические проявления НМЛЖ. Полученные клинические и молекулярно-генетические данные подтверждают генетическую и фенотипическую гетерогенность НМЛЖ, при этом имеют место особенности, характерные для патогенных вариантов в гене *FLNC*. Изучение семейных форм кардиомиопатий расширяет информацию о генезе заболевания и подтверждает необходимость проведения семейного скрининга с целью проведения своевременных мероприятий, направленных на проведение профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
2. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1601-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.085.
3. van Waning JI, Moesker J, Heijmans 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.
4. Misalski-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.
5. Ader F, De Groote P, Réant P, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019;96(4):317-29. doi:10.1111/CGE.13594.
6. Chakarova C, Wehnert MS, Uhl K, et al. Genomic structure and fine mapping of the two human filamin gene paralogues FLNB and FLNC and comparative analysis of the filamin gene family. *Hum Genet*. 2000;107(6):597-611. doi:10.1007/S004390000414.
7. Xie Z, Xu W, Davie EW, Chung DW. Molecular cloning of human ABPL, an actin-binding protein homologue. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(3):914-9. doi:10.1006/BBRC.1998.9506.
8. Dalkilic I, Schiend J, Thompson TG, Kunkel LM. Loss of FilaminC (FLNC) Results in Severe Defects in Myogenesis and Myotube Structure. *Mol Cell Biol*. 2006;26(17):6522-34. doi:10.1128/MCB.00243-06.
9. Vorgerd M, Ven PFM van der, Bruchertseifer V, et al. A Mutation in the Dimerization Domain of Filamin C Causes a Novel Type of Autosomal Dominant Myofibrillar Myopathy. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):297-304. doi:10.1086/431959.
10. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2). doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
11. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37(3):269-79. doi:10.1002/HUMU.22942.
12. Kulikova O, Myasnikov R, Merschina E, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Ter Arch*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
13. 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;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
14. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
15. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):1-13. doi:10.3390/GENES12010121.
16. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/S41586-020-2308-7.
17. 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.
18. Cirino AL, Lakdawala NK, McDonough B, et al. A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multigene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(5). doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001768.
19. Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, et al. De novo mutations in FLNC leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy. *Hum Mutat*. 2018;39(9):1161-72. doi:10.1002/HUMU.23559.



Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения)

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов*

Цель. Изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 мес. после выздоровления в Евразийском регионе по данным регистра АКТИВ (“Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2”).

Материал и методы. Регистр АКТИВ создан по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов. Регистр АКТИВ разделен на 2 части: АКТИВ 1 и АКТИВ 2. В регистр АКТИВ 1 в настоящее время включено 6300 пациентов, в АКТИВ 2 — 2770. В регистр включались пациенты с диагнозом COVID-19 с сохранением анонимности (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител, типичная картина по данным компьютерной томографии), находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому. Территория выполнения регистра — 7 стран: Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан и Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан. Дизайн регистра — закрытый многоцентровой регистр с двумя непересекающимися ветвями (амбулаторная ветвь и госпитальная ветвь). В регистре предусмотрено 6 визитов: 3 очных во время острого периода и 3 заочных (телефонные звонки) через 3, 6, 12 мес. Начало набора пациентов 29 июня 2020г, завершение набора 29 октября 2020г. Завершение регистра 29 октября 2022г. Всего запланировано 9 фрагментарных анализов данных регистра. В настоящем фрагменте исследования представлены результаты анализа течения постгоспитального периода у пациентов, перенесших COVID-19, через 3 и 6 мес. наблюдения.

Результаты. По данным регистра АКТИВ для пациентов, перенесших COVID-19, характерны длительное сохранение симптомов и частая повторная обращаемость за внеплановой медицинской помощью, включающая повторные госпитализации. Наиболее частыми причинами внепланового обращения за медицинской помощью являются неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) и дестабилизация хронической ишемической болезни сердца (ИБС) и/или декомпенсация сахарного диабета 2 типа (СД2). В постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 мес. наблюдения у 5,6% и 6,4% пациентов были диагностированы “новые” заболевания, которые чаще были представлены АГ, СД2, ИБС. Летальность пациентов в постгоспитальном периоде составила 1,9% в первые 3 мес. наблюдения и 0,2% за 4-6 мес. наблюдения. Наибольший уровень летальности наблюдался в первые 3 мес. в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. В структуре причин летального исхода в постгоспитальном периоде преобладали сердечно-сосудистые причины (31,8%): острый коронарный синдром, инсульт, острая сердечная недостаточность.

Заключение. По данным регистра АКТИВ состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, что делает приоритетным планирование адекватных мощностей системы здравоохранения для оказания помощи пациентам с COVID-19 как в остром, так и постгоспитальном периодах.

Ключевые слова: COVID-19, регистр АКТИВ, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, постковидный период.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384.

*Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балькова Л. А., Благонравова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галявич А. С., Гомонова В. В., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Демко И. В., Евзерихина А. В.,

Жарков А. В., Камилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова Т. Ю., Ларева Н. В., Макарова Е. В., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Рузанов Д. Ю., Сайганов С. А., Сарыбаев А. Ш., Селезнева Н. М., Сугралиев А. Б., Фомин И. В., Хлынова О. В., Чижова О. Ю., Шапошник И. И., Щукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Аветисян С. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Аймаханова Г. Т., Айыпова Д. А., Акунов А. Ч., Алиева М. К., Апаркина А. В., Арусланова О. Р., Ашина Е. Ю., Бадина О. Ю., Барышева О. Ю., Батлук Т. И., Батчаева А. С., Башкинов Р. А., Битиева А. М., Бихтеев И. У., Бородулина Н. А., Брагин М. В., Буду А. М., Быкова Г. А., Вагапова К. Р., Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Генкель В. В., Горшенина Е. И., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ермилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Зимина Ю. Д., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева М. В., Казымова Е. В., Калинина Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касымова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Керимова А. Ш., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишова О. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчороева Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Маринов А. М., Марусина А. А., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мусаелин Ш. Н., Мышак А. О., Некаева Е. С., Никитина Н. М., Огурилева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Погребецкая В. А., Поляков Д. В., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. Л., Прокофьева Н. А., Пудова И. А., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Симонов А. А., Скачкова В. В., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Токмин Д. С., Толмачева А. А., Торгунакова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Трубникова М. А., Туличев А. А., Турсунова А. Т., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С., Фомина И. Ю., Фоминова И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шевченко О. А., Шешина Т. В., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербакос С. Ю., Яушева Е. А.

Арутюнов Г. П. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., проф., зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, председатель Приволжского отделения Евразийской Ассоциации Терапевтов, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, генеральный секретарь Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, ORCID: 0000-0003-1180-3549.

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

АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЗ — сопутствующие заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной

артерии, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO₂ — сатурация кислорода.

Рукопись получена 29.09.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 13.10.2021



Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up

Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. on behalf of co-authors*

Aim. To study the clinical course specifics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and comorbid conditions in COVID-19 survivors 3, 6, 12 months after recovery in the Eurasian region according to the AKTIV register.

Material and methods. The AKTIV register was created at the initiative of the Eurasian Association of Therapists. The AKTIV register is divided into 2 parts: AKTIV 1 and AKTIV 2. The AKTIV 1 register currently includes 6300 patients, while in AKTIV 2 — 2770. Patients diagnosed with COVID-19 receiving in- and outpatient treatment have been anonymously included on the registry. The following 7 countries participated in the register: Russian Federation, Republic of Armenia, Republic of Belarus, Republic of Kazakhstan, Kyrgyz Republic, Republic of Moldova, Republic of Uzbekistan. This closed multicenter register with two non-overlapping branches (in- and outpatient branch) provides 6 visits: 3 in-person visits during the acute period and 3 telephone calls after 3, 6, 12 months. Subject recruitment lasted from June 29, 2020 to October 29, 2020. Register will end on October 29, 2022. A total of 9 fragmentary analyzes of the registry data are planned. This fragment of the study presents the results of the post-hospitalization period in COVID-19 survivors after 3 and 6 months.

Results. According to the AKTIV register, patients after COVID-19 are characterized by long-term persistent symptoms and frequent seeking for unscheduled medical care, including rehospitalizations. The most common causes of unplanned medical care are uncontrolled hypertension (HTN) and chronic coronary artery disease (CAD) and/or decompensated type 2 diabetes (T2D). During 3- and 6-month follow-up after hospitalization, 5,6% and 6,4% of patients were diagnosed with other diseases, which were more often presented by HTN, T2D, and CAD. The mortality rate of patients in the post-hospitalization period was 1,9% in the first 3 months and 0,2% for 4-6 months. The highest mortality rate was observed in the first 3 months in the group of patients with class II-IV heart failure, as well as in patients with cardiovascular diseases and cancer. In the pattern of death causes in the post-hospitalization period, following cardiovascular causes prevailed (31,8%): acute coronary syndrome, stroke, acute heart failure.

Conclusion. According to the AKTIV register, the health status of patients after COVID-19 is a serious challenge for healthcare system, which requires planning adequate health system capacity to provide care to patients with COVID-19 in both acute and post-hospitalization period.

Keywords: COVID-19, AKTIV register, cardiovascular diseases, diabetes, post-COVID-19 period.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04492384.

*Belenkov Y.N., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Rebrov A. P., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I., Hayrapetyan H. G., Babin A. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Balykova L. A., Blagonravova A. S., Boldina M. V., Vaisberg A. R., Galyavich A. S., Gomonova V. V., Grigorieva N. U., Gubareva I. V., Demko I. V., Evzerikhina A. V., Zharkov A. V., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova T. Yu., Lareva N. V., Makarova E. V., Malchikova S. V., Nedogoda S. V., Petrova M. M., Pochinka I. G.,

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708

Protasov K. V., Protchenko D. N., Ruzanau D. Yu., Sayganov S. A., Sarybaev A. Sh., Selezneva N. M., Sugraliev A. B., Fomin I. V., Khlynova O. V., Chizhova O. Yu., Shaposhnik I. I., Shukarev D. A., Abdrahmanova A. K., Avetisian S. A., Avoyan H. G., Azarian K. K., Aimakhanova G. T., Ayipova D. A., Akunov A. Ch., Alieva M. K., Aparkina A. V., Aruslanova O. R., Ashina E. Yu., Badina O. Y., Barisheva O. Yu., Batluk T. I., Batchayeva A. S., Bashkinov R. A., Bitieva A. M., Bikhiteyev I. U., Borodulina N. A., Bragin M. V., Budu A. M., Bykova G. A., Vagapova K. R., Varlamova D. D., Vezikova N. N., Verbitskaya E. A., Vilkoval O. E., Vinnikova E. A., Vustina V. V., Galova E. A., Genkel V. V., Gorshenina E. I., Grigorieva E. V., Gubareva E. Yu., Dabylova G. M., Demchenko A. I., Dolgikh O. Yu., Duyshobayev M. Y., Evdokimov D. S., Egorova K. E., Ermilova A. N., Zheldybayeva A. E., Zarechnova N. V., Zimina Yu. D., Ivanova S. Yu., Ivanchenko E. Yu., Ilina M. V., Kazakovtseva M. V., Kazymova E. V., Kalinina Yu. S., Karmardina N. A., Karachenova A. M., Karetnikov I. A., Karoli N. A., Karsiev M. Kh., Kaskaeva D. S., Kasymova K. F., Kerimbekova Zh. B., Kerimova A. Sh., Kim E. S., Kiseleva N. V., Klimenko D. A., Klimova A. V., Kovalishina O. V., Kolmakova E. V., Kolchinskaya T. P., Kolyadich M. I., Kondriakova O. V., Konoval M. P., Konstantinov D. Yu., Konstantinova E. A., Kordukova V. A., Koroleva E. V., Kraposhina A. Yu., Kriukova T. V., Kuznetsova A. S., Kuzmina T. Yu., Kuzmichev K. V., Kulchoroeva Ch. K., Kuprina T. V., Kouranova I. M., Kurenkova L. V., Kurchugina N. Yu., Kushubakova N. A., Levankova V. I., Lyubavina N. A., Magdeyeva N. A., Mazalov K. V., Majseenko V. I., Makarova A. S., Maripov A. M., Marusina A. A., Melnikov E. S., Moiseenko N. B., Muradova F. N., Muradyan R. G., Musaelian Sh. N., Myshak A. O., Nekaeva E. S., Nikitina N. M., Ogurlieva B. B., Odegova A. A., Omarova Yu. M., Omurzakova N. A., Ospanova Sh. O., Pahomova E. V., Petrov L. D., Plastinina S. S., Pogrebetskaya V. A., Polyakov D. V., Polyakov D. S., Ponomarenko E. V., Popova L. L., Prokofeva N. A., Pudova I. A., Rakov N. A., Rakhimov A. N., Rozanova N. A., Serikbolkyzy S., Simonov A. A., Skachkova V. V., Soloveva D. V., Soloveva I. A., Sukhomlinova I. M., Sushilova A. G., Tagayeva D. R., Titokina Yu. V., Tikhonova E. P., Tokmin D. S., Tolmacheva A. A., Torgunakova M. S., Trenogina K. V., Trostianetckaia N. A., Trofimov D. A., Trubnikova M. A., Tulichev A. A., Tursunova A. T., Ulanova N. D., Fatenkov O. V., Fedorishina O. V., Fil T. S., Fomina I. Yu., Fominova I. S., Frolova I. A., Tsvinger S. M., Tsoma V. V., Cholponbaeva M. B., Chudinovskikh T. I., Shevchenko O. A., Sheshina T. V., Shishkina E. A., Shishkov K. Yu., Sherbakov S. Yu., Yausheva E. A.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I.* ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549.

*Corresponding author: etarlovskaya@mail.ru

Received: 29.09.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 13.10.2021

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708

Для изучения особенностей течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3, 6, 12 мес. после выздоровления в Евразийском регионе был создан международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2” (АКТИВ) [1], в котором приняли участие специалисты 7 стран: Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан и Кыргызской Республики, Республики Молдова, Республики Узбекистан. Регистр АКТИВ разделен на 2 части: АКТИВ 1 и АКТИВ 2 [2]. В регистр АКТИВ 1 в настоящее время включено 6300 пациентов, в АКТИВ 2 (анализ 2-ой волны пандемии) — 2770. Всего запланировано 9 фрагментарных анализов данных регистра. В настоящем фрагменте исследования представлены результаты анализа течения постгоспитального периода у пациентов, перенесших COVID-19, через 3 и 6 мес. наблюдения.

Материал и методы

Дизайн исследования и методы статистической обработки данных опубликованы ранее [2]. В регистре предусмотрено 6 визитов: 3 очных во время острого периода и 3 заочных (телефонные звонки) через 3, 6, 12 мес. Начало набора пациентов 29 июня 2020г, завершение набора 29 октября 2020г. Завершение ре-

гистра 29 октября 2022г. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384. Контрольные телефонные опросы были запланированы для 3500 пациентов, включенных в АКТИВ 1. Проведены контрольные телефонные звонки 3007 пациентам через 3 мес. и 2011 через 6 мес. В настоящее время продолжается проведение телефонных опросов пациентов. Из 3000 пациентов через 3 мес. 432 не ответили на контрольный звонок (14,4%), 383 (12,8%) ответа были расценены как некорректные (во время телефонного опроса получено <50% ответов). Из 2000 телефонных звонков, проведенных через 6 мес., на 398 (19,9%) не получен ответ и на 394 (19,7%) получены некорректные ответы. Таким образом, анализ проводится по данным 2185 телефонных опросов через 3 мес. и 1208 через 6 мес. Всего было опрошено 2256 пациентов, из них 2185 пациентов были опрошены через 3 мес. и 1137 из них были повторно опрошены через 6 мес., 71 пациент был опрошен только через 6 мес. Стандартная карта для опроса пациентов по телефону представлена на <https://activ.euat.ru/documents>.

Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10.

Результаты

Средний возраст пациентов (n=2256) составлял 55,27±13,00 лет, мужчин — 43,7%. Более половины пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), почти у 1/3 пациентов было ожирение, почти каждый шестой пациент имел ишемическую болезнь сердца (ИБС) и/или сахарный диабет 2 типа (СД2), у каждого десятого пациента наблюдалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (табл. 1). Несколько реже встречались такие заболевания, как хроническая болезнь почек (ХБП), фибрилляция предсердий (ФП), онкологические заболевания, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), инсульт в анамнезе, сахарный диабет 1 типа (СД1) и гепатит (табл. 1).

В постгоспитальном периоде многие пациенты продолжали предъявлять различные жалобы (табл. 2). Через 3 мес. наблюдения хотя бы 1 симптом сохранялся у 38,2% пациентов, а через 6 мес. наблюдения — у 27,7%. Самыми частыми симптомами, которые сохранялись у пациентов до 3-го и 6-го мес., были слабость и одышка. Эти симптомы наблюдались у каждого третьего пациента через 3 мес. и у каждого пятого через 6 мес. Обращало на себя внимание, что в первые 3 мес. многие пациенты (18,6%) предъявляли жалобы на подъемы артериального давления на фоне ранее эффективной антигипертензивной терапии, а также сердцебиение (11,2%) (табл. 2). Реже у пациентов длительно сохранялись боли в груди и потеря вкуса и обоняния.

Почти треть пациентов (29,2%) в постгоспитальном периоде обращались за внеплановой медицин-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов регистра АКТИВ, наблюдавшихся в течение 6 мес. постгоспитального периода, n=2256

Диагноз сопутствующего заболевания или фактор риска	6 мес. наблюдения
АГ, %	53,0
Ожирение, %	27,7
ИБС, %	16,4
СД2, %	15,4
ХСН, %	9,8
ХБП, %	6,0
ФП, %	4,7
Онкологическое заболевание, %	4,4
БА, %	4,4
ХОБЛ, %	4,3
ИМ в анамнезе, %	4,2
Инсульт в анамнезе	2,7
СД1, %	0,5
Гепатит, %	0,5

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Сохраняющиеся симптомы в постгоспитальном периоде

Симптом	3 мес., n=2185	6 мес., n=1208
Слабость, %	30,9	21,1
Одышка, %	28,3	19,0
Повышение АД, %	18,6	19,1
Сердцебиение, %	11,2	5,8
Кашель, %	7,9	4,9
Боли в груди, %	4,8	3,9
Потеря вкуса и обоняния, %	2,9	1,4

Сокращение: АД — артериальное давление.

Таблица 3

Причины обращения за внеплановой медицинской помощью в постгоспитальном периоде

Причины обращений	3 мес., n1*=638	6 мес., n2**=361
Неконтролируемая АГ, %	40,2	37,1
Декомпенсация СД2, %	13,2	10,6
Дестабилизация ИБС, %	10,3	9,7
Патология органов ЖКТ, %	7,5	8,4
Онкологические заболевания, %	4,8	3,8
Дестабилизация БА, %	3,1	1,3
Декомпенсация ХСН, %	3,1	1,3
Фибрилляция предсердий, %	2,9	1,9
Симптомы ОРВИ, %	2,3	3,9
Дестабилизация ХБП, %	1,5	1,9
Обострение ХОБЛ, %	1,5	1,0
Гипотиреоз, %	1,5	1,6
Инсульт, %	1,2	0,3
Артрит, %	1,2	3,9
ТГВ, %	0,8	0,3
Декомпенсация СД1, %	0,6	0,3
Вирусный гепатит, %	0,4	0,0
ВИЧ инфекция, %	0,4	0,0
ТЭЛА, %	0,2	0,0
ИМ, %	0,0	1,0

Примечание: * — n1, количество пациентов, обратившихся за медицинской помощью через 3 мес.; ** — n2, количество пациентов, обратившихся за медицинской помощью через 6 мес.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ской помощью, причем в течение первых 3 мес. не менее 2 раз. За амбулаторной медицинской помощью обращались через 3 и 6 мес. 29,2% и 29,9% пациентов, соответственно. Были госпитализированы через 3 и 6 мес. 4,2% и 4,4% пациентов. Обращались к службе скорой медицинской помощи в течение 3 и 6 мес. 2,5% и 2,3% пациентов. У обратившихся за внеплановой медицинской помощью пациентов в течение 3 (n=638) и 6 мес. (n=361) самым частым поводом для обращения была неконтролируемая АГ (40,2% и 37,1%) (табл. 3). Почти каждый десятый пациент из обратившихся за медицинской помощью предъявлял жалобы на дестабилизацию хронической

ИБС и/или декомпенсацию СД2. Несколько реже причинами обращения являлись патология органов желудочно-кишечного тракта, онкологические заболевания, дестабилизация БА, декомпенсация ХСН, ФП и симптомы острой респираторной вирусной инфекции. Еще реже встречались обращения по поводу дестабилизации ХБП, обострения ХОБЛ, гипотиреоза и артрита. Наиболее редкими причинами обращения за медицинской помощью являлись тромбоз глубоких вен (ТГВ), декомпенсация СД1, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт миокарда (ИМ) (табл. 3).

Таблица 4А

**Впервые диагностированные заболевания
в постковидном периоде по отношению
к общей когорте пациентов**

Заболевание	3 мес., n=2185	6 мес., n=1208
АГ, %	2,3	3,0
СД2, %	1,4	0,7
ИБС, %	0,5	1,4
ФП, %	0,3	0,3
Артрит, %	0,3	0,3
Инсульт, %	0,2	0,2
БА, %	0,2	0,1
Онкологическое заболевание, %	0,1	0,1
ХСН, %	0,04	0,1
ИМ, %	0,04	0,2
ХБП, %	0,04	0,0
СД1, %	0,04	0,0

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4В

**Структура впервые
диагностированных заболеваний
в постковидном периоде**

Заболевание	3 мес., n=123	6 мес., n=77
АГ, %	41,5	46,7
СД2, %	25,2	10,4
ИБС, %	9,7	22,1
ФП, %	5,7	5,2
Артрит, %	4,9	5,2
Инсульт, %	4,0	2,6
БА, %	3,2	1,3
Онкологическое заболевание, %	2,4	1,3
ХСН, %	0,8	1,3
ИМ, %	0,8	3,9
ХБП, %	0,8	0,0
СД1, %	0,8	0,0

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4Б

**Заболеваемость впервые выявленными заболеваниями
в перерасчете на 100 тыс. населения в сравнении с заболеваемостью
населения Российской Федерации за 2018г (впервые диагностированные заболевания) [3]**

Заболевание	Заболеваемость 3 мес./12 мес. (перерасчет на 100 тыс. населения)	Заболеваемость 4-6 мес./12 мес. (перерасчет на 100 тыс. населения)	Заболеваемость населения Российской Федерации за 12 мес. 2018г (впервые диагностированные заболевания на 100 тыс. населения)
АГ (п/100 тыс.)	2334,0/9336	2980,0/11920,0	1047,9
ИБС (п/100 тыс.)	549,2/2196,8	1407,3/5629,2	710,2
ИМ (п/100 тыс.)	45,8/183,2	248,3/993,2	138,2
СД (п/100 тыс.)	1464,5/5858,0	662,2/2649,2	251,7
Онкологические заболевания (п/100 тыс.)	137,3/549,2	82,8/331,2	425,5

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

В постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 мес. наблюдения у 5,6% и 6,4% пациентов были диагностированы “новые” заболевания (табл. 4А, 4Б, 4В). Сравнительный анализ показателей заболеваемости “новыми” заболеваниями с показателями заболеваемости населения Российской Федерации (по впервые диагностированным заболеваниям) за 12 мес. 2018г показал значимо больший уровень выявления “новых” случаев АГ, ИБС, ИМ и СД у пациентов, перенесших COVID-19, и примерно одинаковый уровень выявления “новых” онкологических заболеваний в сравнении с данными Росстата за 2018г (табл. 4Б) [3].

Среди пациентов с вновь возникшими заболеваниями через 3 и 4-6 мес. наблюдения преобладали пациенты с АГ, которая составила 41,5% и 46,7%

в структуре “новых” заболеваний. Обращает на себя внимание, что доля пациентов с АГ возросла за 4-6 мес. наблюдения по сравнению с первыми 3 мес. Кроме того, возросла доля пациентов с “новой” ИБС за 4-6 мес. (22,1%) по сравнению с 3 мес. (9,7%). За 4-6 мес. наблюдалось больше случаев ИМ, чем за первые 3 мес. (3,9% vs 0,8%). Аналогичная динамика наблюдалась для артритов, доля которых была больше за 4-6 мес. наблюдения (5,2%) в сравнении с первыми 3 мес. (4,9%), а также для “новой” ХСН, которая была зарегистрирована у 0,8% в первые 3 мес. и у 1,3% за 4-6 мес. Соотношение других “новых” заболеваний изменилось в обратном направлении, т.е. их доля в структуре вновь возникших заболеваний снизилась в период 4-6 мес. по сравнению с первыми 3 мес., это относится к таким “новым” заболевани-

Таблица 5

Сравнительный анализ пациентов с “новыми” заболеваниями и без них, наблюдение 6 мес. (n=2256)

Параметр	Пациенты без “новых” заболеваний, n=1959	Пациенты с “новыми” заболеваниями, n=297	U-test t-test p-value
Мужчины, %	44,97	42,42	0,410
Возраст, годы M±σ	54,4±14,75	56,14±11,26	0,050
Возраст <40 лет, %	18,13	6,78	0,000
Возраст 40-59 лет, %	42,39	54,24	0,000
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , %	26,39	36,7	0,000
Ожирение <60 лет, %	14,8	25,34	0,000
T <37 в остром периоде, 0° C, %	7,61	4,05	0,043
ЧДД 22-29/мин в остром периоде, %	27,7	34,2	0,042
вчСРБ ≤10 мг/л в остром периоде, %	27,59	17,45	0,001
вчСРБ >40 мг/л в остром периоде, %	38,13	53,62	0,000
Миокардит в остром периоде, %	0,1	1,05	0,002
SpO ₂ в остром периоде, %, M±σ	95,53±3,41	94,64±3,43	0,000
Лимфоциты в остром периоде, %, M±σ	23,28±13,52	17,9±15,85	0,000
вчСРБ в остром периоде, мг/л, M±σ	48,01±78,69	56,93±51,65	0,000
Глюкоза в остром периоде, ммоль/л, M±σ	6,32±2,57	6,64±2,68	0,010
Фибриноген в остром периоде, г/л, M±σ	4,78±1,64	5,33±1,59	0,000

Примечание: при стандартном отклонении >30% от среднего достоверность определялась по непараметрическому U-тесту (критерий Манна-Уитни).

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ — индекс массы тела, T — температура, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 6

Летальность пациентов в постгоспитальном периоде через 3 и 6 мес. в зависимости от коморбидности

Заболевания	3 мес., n=2185			6 мес., n=1208		
Вся группа, n/%	41/1,9			3/0,2		
	Есть СЗ	Нет СЗ	p	Есть СЗ	Нет СЗ	p
ССЗ, n/%	34/3,2	7/0,6	0,0001	1/0,2	2/0,17	0,724
ХСН II-IV ФК, n/%	13/8,7	28/1,4	0,0001	0/0,0	3/0,26	0,624
ХОБЛ и/или БА, n/%	4/2,6	2/1,8	0,521	1/1,75	2/0,18	0,020
Онкологические заболевания, n/%	5/5,7	36/1,7	0,008	0/0,0	3/0,25	0,741

Сокращения: БА — бронхиальная астма, СЗ — сопутствующее заболевание, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ям, как СД2, ФП, инсульт, БА, онкологическое заболевание, ХБП и СД1 (табл. 4В).

При сравнении пациентов с “новыми” заболеваниями с пациентами без них (табл. 5) найдено, что несмотря на то, что пациенты с “новыми” заболеваниями были старше, в их группе в процентном отношении было больше людей в возрасте 40-59 лет. У пациентов с “новыми” заболеваниями чаще имело место ожирение. Обращало на себя внимание, что пациенты с “новыми” заболеваниями перенесли COVID-19 в более тяжелой форме, если судить по таким параметрам, как температура, частота дыхательных движений (ЧДД), уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), процентное содержание лимфоцитов, уровень глюкозы и фибриногена. Кроме того, у пациентов с “новыми” заболеваниями чаще был диагностирован миокардит в остром периоде инфекции (табл. 5).

Таблица 7

Причины летальных исходов пациентов в постгоспитальном периоде через 3 и 6 мес.

Причины летального исхода	3 мес., n=41	6 мес., n=3
ОКС, %	20,5	
Инсульт, %	4,5	
ОСН, %	6,8	
Онкологическое заболевание, %	6,8	
Пневмония, %	9,1	33,4
ТЭЛА, %	2,3	
Другие причины, %	27,3	66,6
Неизвестно, %	22,7	

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Летальность пациентов в постгоспитальном периоде составила 1,9% в первые 3 мес. наблюдения и 0,2% за 4-6 мес. наблюдения (табл. 6). При диффе-

Таблица 8

**Сравнительный анализ умерших и выживших пациентов в течение 3 мес.
в зависимости от гендерных признаков и коморбидности**

Параметр	Умершие пациенты, N=41	Выжившие пациенты, N=2144	P	ОШ 95% ДИ
Мужчины, %	36,59	45,2	0,272	0,700 (0,368-1,328)
Возраст 40-59 лет, %	7,32	44,84	0,000	0,097 (0,030-0,316)
Возраст 60-80 лет, %	53,66	35,78	0,018	2,078 (1,118-3,864)
Возраст >80 лет, %	39,02	2,62	0,000	23,829 (12,056-47,097)
Возраст мужчины 60+, %	34,15	15,69	0,001	2,785 (1,446-5,367)
Возраст женщины 60+, %	58,54	22,7	0,000	4,808 (2,562-9,022)
АГ, %	82,93	47,16	0,000	5,442 (2,402-12,330)
АГ ≥60 лет, %	78,05	28,65	0,000	8,857 (4,202-18,665)
АГ <60 лет, %	4,88	18,47	0,026	0,226 (0,054-0,942)
Курение, %	7,32	5,3	0,569	1,411 (0,429-4,642)
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м ² , %	24,39	27,8	0,629	0,838 (0,408-1,720)
Ожирение ≥60 лет, %	21,95	11,2	0,032	2,230 (1,052-4,729)
Ожирение <60 лет, %	2,44	16,57	0,015	0,126 (0,017-0,919)
ИМТ <18,5 кг/м ² , %	8,33	0,53	0,000	17,030 (3,477-83,416)
ИМТ ≥40 кг/м ² , %	4,17	3,13	0,772	1,347 (0,179-10,161)
ФП, %	19,51	3,93	0,000	5,932 (2,658-13,241)
ФП ≥60 лет, %	19,51	3,13	0,000	7,511 (3,340-16,891)
ИБС, %	24,39	10,41	0,004	2,777 (1,343-5,742)
ИМ в анамнезе, %	12,2	3,36	0,002	3,996 (1,523-10,489)
ХСН II-IV ФК, %	31,71	7,99	0,000	5,343 (2,717-10,508)
Инсульт в анамнезе, %	12,2	2,18	0,000	6,244 (2,343-16,636)
СД2, %	21,95	13,62	0,125	1,783 (0,842-3,775)
СД2 ≥60 лет, %	19,51	8,67	0,016	2,554 (1,162-5,611)
СД2 <60 лет, %	2,44	4,88	0,471	0,487 (0,066-3,580)
ХБП, %	21,95	4,54	0,000	5,912 (2,745-12,735)
ХБП ≥60 лет, %	19,51	3,08	0,000	7,631 (3,392-17,169)
ХБП <60 лет, %				
СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ² , %	5,56	28,49	0,002	0,148 (0,035-0,617)
СКФ 89,9-60 мл/мин/1,73 м ² , %	27,78	51,45	0,005	0,363 (0,174-0,757)
СКФ 59,9-45 мл/мин/1,73 м ² , %	30,56	13,71	0,004	2,770 (1,345-5,705)
СКФ 44,9-30 мл/мин/1,73 м ² , %	22,22	4,45	0,000	6,133 (2,704-13,914)
СКФ 29,9-15 мл/мин/1,73 м ² , %	8,33	0,77	0,000	11,692 (3,181-42,980)
ХОБЛ, %	4,88	3,36	0,594	1,476 (0,349-6,232)
ХОБЛ ≥60 лет, %	4,88	2,79	0,426	1,784 (0,421-7,561)
Рак в настоящее время, %	12,2	3,93	0,008	3,399 (1,300-8,883)
Рак ≥60 лет, %	12,2	2,46	0,000	5,499 (2,074-14,581)
Анемия, %	50,0	18,69	0,000	4,350 (2,279-8,302)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ренцированном анализе летальности в зависимости от варианта коморбидности было найдено, что наибольший уровень летальности наблюдался в первые 3 мес. в группе пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК), а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологическими заболеваниями. Наличие ХОБЛ и БА не влияло на летальность пациентов.

В структуре причин летального исхода в постгоспитальном периоде преобладали сердечно-сосудистые причины (31,8%): острый коронарный синдром, инсульт, острая сердечная недостаточность (табл. 7). Кроме того, среди известных причин смерти встречались пневмонии, онкологические заболевания и ТЭЛА.

Пациенты, умершие в постгоспитальный период, значительно отличались от выживших пациентов.

Таблица 9

**Сравнительный анализ умерших и выживших пациентов в течение 3 мес.
в зависимости от степени и варианта полиморбидности**

	Умершие пациенты, N=41	Выжившие пациенты, N=2144	P	ОШ 95% ДИ
Нет СЗ, %	10,0	39,04	0,001	0,174 (0,052-0,574)
1 СЗ, %	6,67	28,39	0,009	0,180 (0,043-0,759)
2-3 СЗ, %	40,0	24,69	0,055	2,033 (0,971-4,258)
≥4 СЗ, %	43,33	7,88	0,000	8,938 (4,246-18,814)
Нет СЗ, ≥60 лет, %	6,67	5,3	0,742	1,276 (0,299-5,444)
Нет СЗ, <60 лет, %	3,23	37,05	0,000	0,057 (0,008-0,417)
2-3 СЗ ≥60 лет, %	33,33	13,63	0,002	3,170 (1,464-6,861)
2-3 СЗ <60 лет, %	6,67	11,1	0,442	0,572 (0,135-2,422)
≥4 СЗ ≥60 лет, %	43,33	6,54	0,000	10,937 (5,174-23,118)
АГ+ИБС, %	9,76	2,41	0,003	4,373 (1,502-12,728)
АГ+ХСН, %	31,71	7,28	0,000	5,909 (3,000-11,640)
АГ+ИБС+ХСН, %	24,39	5,72	0,000	5,313 (2,545-11,092)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, СЗ — сопутствующее заболевание, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 10

**Сравнительный анализ умерших и выживших пациентов в течение 3 мес.
в зависимости от особенностей острого периода инфекции**

Параметр	Умершие пациенты, N=41	Выжившие пациенты, N=2144	P	ОШ 95% ДИ
КТ 0, %	17,65	10,61	0,190	1,806 (0,737-4,425)
КТ 1-2, %	61,76	78,6	0,019	0,440 (0,218-0,888)
КТ 3-4, %	20,59	10,8	0,071	2,142 (0,919-4,994)
ЧДД ≥30/мин, %	5,88	1,69	0,068	3,630 (0,828-15,918)
SpO ₂ ≥95%, %	78,05	89,26	0,023	0,428 (0,202-0,908)
SpO ₂ 75-94%, %	21,95	10,74	0,023	2,338 (1,102-4,959)
вЧСРБ ≤10 мг/л, %	8,11	26,65	0,011	0,243 (0,074-0,795)
вЧСРБ >40 мг/л, %	62,16	39,64	0,006	2,502 (1,278-4,897)
ТГВ в остром периоде, %	2,44	0,33	0,029	7,471 (0,898-62,153)
ОПП в остром периоде, %	2,44	0,29	0,017	8,721 (1,026-74,122)

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ОПП — острое почечное повреждение, ОШ — отношение шансов, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Умершие пациенты были старше, для мужчин возраст >60 лет ассоциировался с повышением риска летального исхода в 3,324 раза, а для женщин в 4,765 раз (табл. 8). Умершие в постгоспитальный период пациенты отличались от выживших по коморбидности. Наличие АГ ассоциировалось с повышением риска летального исхода, что было наиболее выражено в группе пациентов >60 лет (табл. 8). С риском летального исхода были ассоциированы: резко сниженный индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м², наличие ФП, особенно у пациентов >60 лет, наличие ИБС и особенно ИМ в анамнезе. Для пациентов ≥60 лет фактором риска (ФР) летального исхода являлось ожирение. Одним из самых сильных ФР летального исхода была ХСН II-IV ФК, наличие которой ассоциировалось с повышением риска почти в 5 раз. Сильным ФР летального исхода было на-

личие инсульта в анамнезе и ХБП. Риск летального исхода увеличивался по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так СКФ 59,9-45 мл/мин/1,73 м² ассоциировалась с повышением риска летального исхода в 2,770 раз, СКФ 44,9-30 мл/мин/1,73 м² — в 6,133 раз, а СКФ 29,9-15 мл/мин/1,73 м² — в 11,692 раза. С повышением риска летального исхода ассоциировалось наличие онкологического заболевания, особенно для пациентов ≥60 лет, а также наличие анемии.

Выжившие и умершие в постгоспитальный период пациенты различались по степени полиморбидности (табл. 9). Среди выживших было значительно больше пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний (СЗ) или имеющих только 1 СЗ. Наличие 2-3 и особенно 4 СЗ ассоциировалось с повышением риска летального исхода. Особенно это имело значение

Таблица 11

**Сравнительный анализ умерших и выживших пациентов в течение 3 мес.
в зависимости от данных острого периода инфекции**

Параметр	Умершие пациенты, N=41	Выжившие пациенты, N=2144	P
Возраст, годы	73,2±14,38	53,28±13,5	0,000
ЧДД в мин	21,1±4,77	19,51±3,01	0,020
ЧСС в мин	88,83±14,55	85,31±12,61	0,040
SpO ₂ , %	92,34±5,26	95,45±3,38	0,000
Hb, г/л	120,68±23,27	135,83±18,18	0,000
Лимфоциты, %	15,64±9,51	22,57±14,03	0,000
вЧСРБ, мг/л	76,82±65,85	47,3±68,77	0,350
Д-димер, Мкг FEU/мл	107,86±287,2	16,94±134,41	0,010
СКФ мл/мин/1,73 м ²	53,59±21,2	77,02±20,83	0,000
Тропонин I, нг/мл	81,04±141,32	0,32±2,17	0,000
Калий, ммоль/л	3,88±0,51	4,27±0,59	0,000

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, Hb — гемоглобин, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

ОШ (95% ДИ)

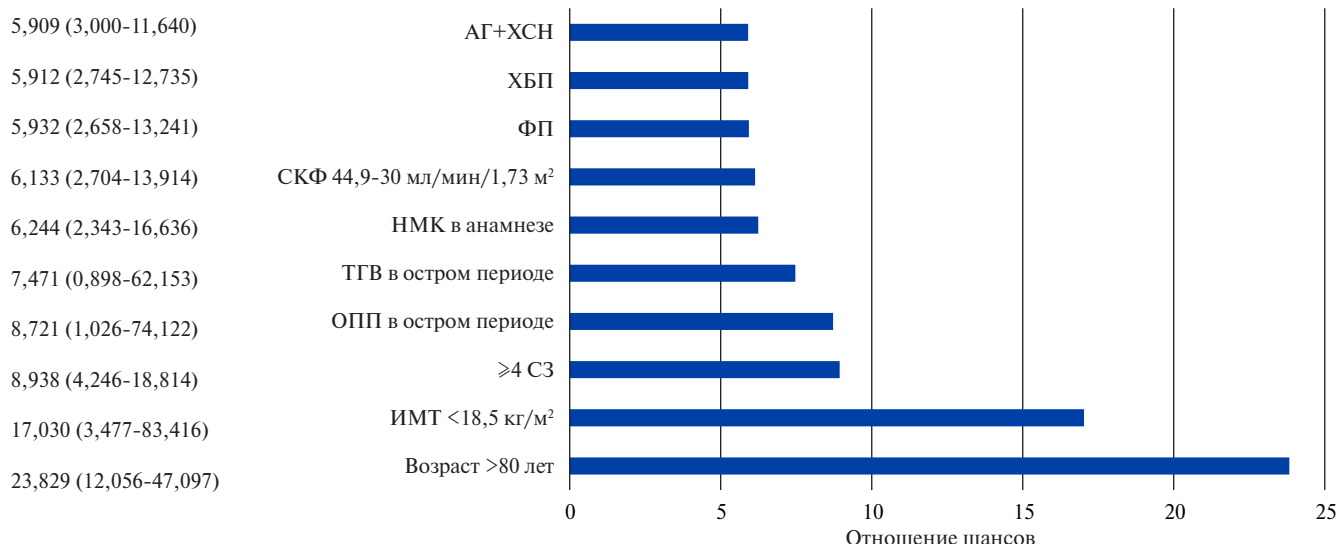


Рис. 1. 10 основных ФР летального исхода в раннем постгоспитальном периоде за 3 мес. наблюдения.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОШ — отношение шансов, СЗ — сопутствующие заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

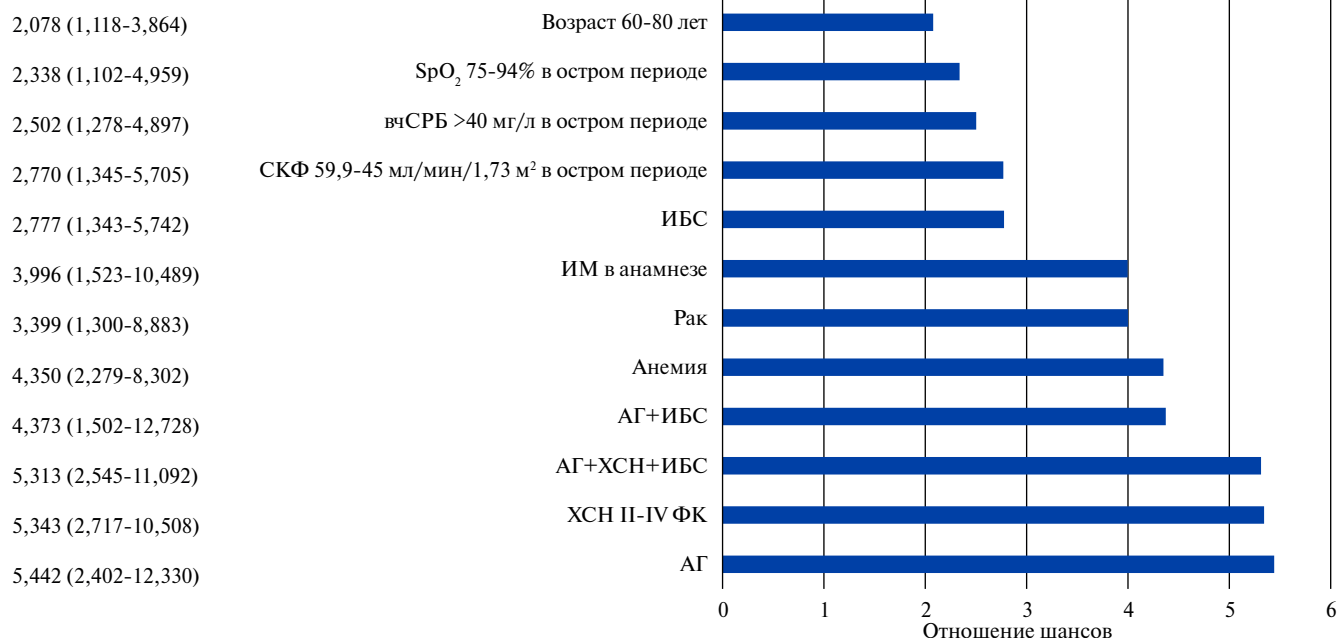
для пациентов ≥60 лет. Среди комбинаций СЗ чаще всего встречались сочетания ССЗ и ФР, таких как АГ, ИБС, ХСН, ожирение. Сочетание ХСН с АГ и/или с ИБС являлось сильным ФР летального исхода в постгоспитальном периоде.

Выжившие и умершие пациенты различались в зависимости от тяжести течения инфекции во время госпитализации или амбулаторного лечения в остром периоде. Умершие пациенты в более тяжелой форме перенесли COVID-19, чем выжившие пациенты (табл. 10, 11), у них чаще наблюдалась выраженная одышка с ЧДД ≥30 в мин, снижение SpO₂ в пределах 75-94%, вЧСРБ сыворотки

крови >40 мг/л, что ассоциировалось со значимым повышением риска летального исхода. Сильными ФР являлись такие осложнения острого периода инфекции, как острое почечное повреждение и ТГВ (табл. 10). Кроме того, у умерших пациентов в остром периоде инфекции была выше частота сердечных сокращений и уровень Д-димера, выше уровень тропонина I, ниже уровень гемоглобина и % содержания лимфоцитов, ниже СКФ и уровень калия (табл. 11).

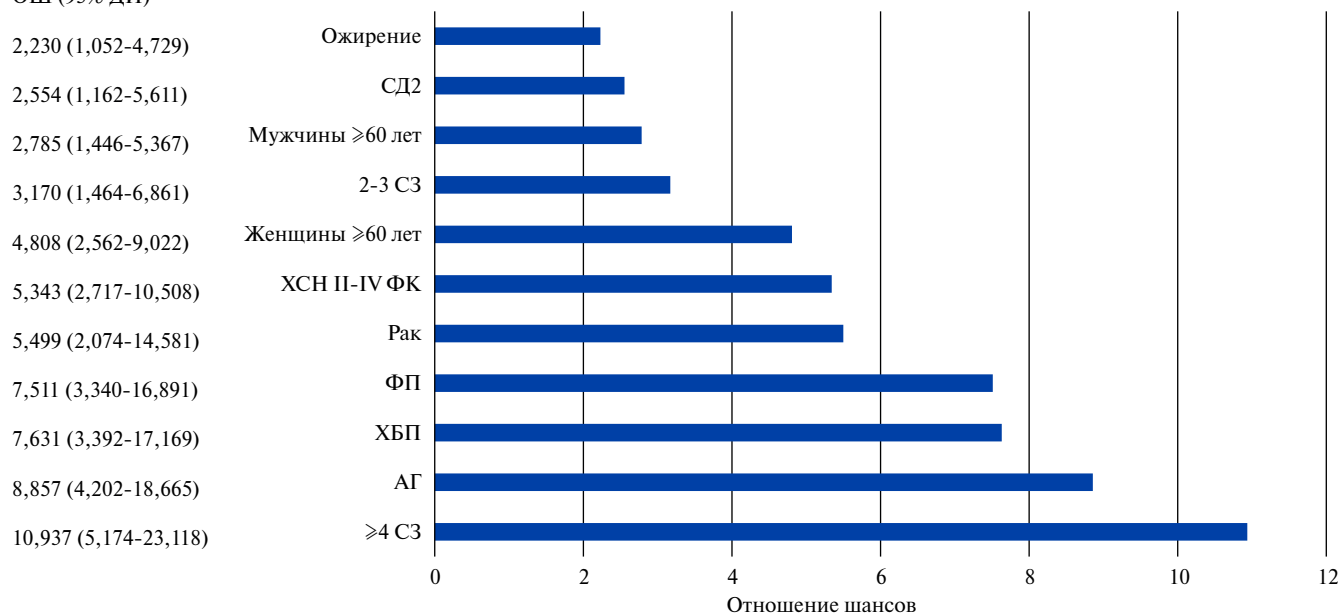
Таким образом, самыми сильными 10 ФР летального исхода в раннем постгоспитальном периоде (3 мес.) являлись по мере убывания величины факто-

ОШ (95% ДИ)

**Рис. 2.** ФР летального исхода в раннем постгоспитальном периоде за 3 мес. наблюдения.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный, С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, SpO₂ — сатурация кислорода.

ОШ (95% ДИ)

**Рис. 3.** ФР летального исхода в раннем постгоспитальном периоде для пациентов 60 лет и старше за 3 мес. наблюдения.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЗ — сопутствующие заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ра (рис. 1): возраст >80 лет, ИМТ <18,5 кг/м², ≥4 СЗ, острое почечное повреждение и ТГВ в остром периоде, инсульт в анамнезе, СКФ 44,9-30 мл/мин/1,73 м², наличие ФП, ХБП и сочетание АГ+ХСН.

Кроме того, статистически значимыми ФР летального исхода в постковидном периоде являлись по мере убывания величины фактора (рис. 2): АГ, ХСН II-IV ФК, сочетание АГ+ИБС+ХСН, сочета-

ние АГ+ИБС, анемия, онкологическое заболевание, ИМ в анамнезе, ИБС, СКФ 59,9–45 мл/мин/1,73 м², вчСРБ >40 мг/л в остром периоде, SpO₂ 75–94% в остром периоде и возрасте 60–80 лет.

Для пациентов ≥60 лет основными ФР летального исхода являлись в порядке убывания величины фактора (рис. 3): ≥4 СЗ, АГ, ХБП, ФП, онкологическое заболевание, ХСН II–IV ФК, 2–3 СЗ, СД2 и ожирение. Обращало на себя внимание, что сочетание возраста ≥60 лет и женского пола ассоциировалось с повышением риска летального исхода в 4,808 раз.

Обсуждение

Встречаемость СЗ у пациентов, перенесших COVID-19, в целом соответствует встречаемости заболеваний в популяции пациентов аналогичного возраста [3, 4], а также данным других наблюдательных исследований пациентов в постгоспитальном периоде. Так, по данным Günster C, et al. [5] наиболее распространенными СЗ у пациентов, выписанных из стационара, были АГ (56,7%), СД (неосложненный — 22%; осложненный — 8,5%), нарушения ритма сердца (27,3%), ХБП (23,0%) и ХСН (19,0%).

По данным регистра АКТИВ у 38,2% пациентов, перенесших COVID-19, наблюдалось длительное сохранение симптомов. Чаще всего пациенты жаловались на слабость и одышку, боли в груди, повышение артериального давления и сердцебиение. Аналогичные данные приводят другие исследователи. Так, по данным Huang C, et al. из Ухани [6] при наблюдении в течение 6 мес. за 1733 пациентами после выписки из стационара было найдено, что наиболее частыми сохраняющимися симптомами являются утомляемость или мышечная слабость (63% пациентов), а также проблемы со сном (26%) и наличие тревоги и/или депрессии (23%). Согласно руководству National Institute for Health and Care Excellence (NICE) по постковидному синдрому [7] примерно у каждого пятого человека с положительным результатом на COVID-19 были симптомы, которые длились 5 нед. или дольше, а у каждого десятого человека были симптомы, которые длились 12 нед. или дольше. Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на хронический кашель, одышку, чувство стеснения в груди, когнитивные дисфункции и крайнюю усталость. В отношении тахикардии у пациентов после COVID-19 в последнее время появляется много публикаций [8–10]. Ståhlberg M, et al. [8] в своем обзоре подчеркивают наличие тахикардии при постковидном синдроме и вводят новый термин: синдром пост-COVID-19 тахикардии, утверждая, что это составляет особый фенотип постковидного синдрома или “пост-острого синдрома COVID-19”, который определяется как симптомы после инфицирования COVID-19, сохраняющиеся в течение 4–12 или >12 нед. [7].

Одним из самых значимых результатов анализа данных регистра АКТИВ является информация

о повышении уровня заболеваемости “новыми” заболеваниями у пациентов, перенесших COVID-19. Уровень заболеваемости АГ, ИБС, ИМ и СД значительно превышает таковой в общей популяции Российской Федерации (табл. 4Б). Похожие данные приводят и другие авторы. По данным ретроспективного исследования Ayoubkhani D, et al. [11] у пациентов, выписанных из больницы, где они лечились по поводу COVID-19, было диагностировано серьезное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, хроническое заболевание печени, хроническое заболевание почек и СД чаще, чем в соответствующей контрольной группе в 3,0 (2,7–3,2) раза для ССЗ, в 2,8 (2,0–4,0) раза для хронического заболевания печени, в 1,9 (1,7–2,1) раза для ХБП и в 1,5 (1,4–1,6) раза чаще для СД.

По данным регистра АКТИВ чаще “новые” заболевания развивались у пациентов в возрасте 49–50 лет. В исследовании Ayoubkhani D, et al. [11] чаще “новые” заболевания в постгоспитальном периоде развивались у пациентов моложе 70 лет в сравнении с пациентами старших возрастных групп. Возникновение “новых” заболеваний и поражение внутренних органов у пациентов с низким риском летального исхода от COVID-19 изучено в проспективном когортном наблюдательном исследовании Dennis A, et al. [12]. В исследовании обнаружено, что у 70% пациентов среднего возраста без выраженной коморбидности после COVID-19 возникает *de novo* поражение одного или нескольких органов через 4 мес. после появления первых симптомов COVID-19, что, по мнению авторов, должно иметь серьезные последствия для общества и системы здравоохранения в целом.

Серьезной проблемой постгоспитального периода являются повторные госпитализации и повышенная летальность пациентов в первые 3–6 мес. после выписки из стационара. В постгоспитальном периоде почти 1/3 пациентов по нашим данным обращались за внеплановой медицинской помощью (амбулаторной, стационарной), причем в течение первых 3 мес. не менее 2 раз, а летальность пациентов в течение 6 мес. составила 2,1%. Анализ >100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес. после выписки частота повторной госпитализации в ту же больницу составляет 9%, причем 1,6% были госпитализированы >1 раза. Наличие ранее существовавших заболеваний легких, ХСН, СД2, ХБП и возраст ≥65 лет увеличивали риск повторной госпитализации [13].

В ретроспективном когортном исследовании Ayoubkhani D, et al. [11], включившем 47780 пациентов в Великобритании, показано, что в течение среднего периода наблюдения в 140 дней почти треть (29,4%) выписанных из больницы после острого заболевания COVID-19 были повторно госпитализированы (14060 из 47780), а 12,3% (5875) умерли в ранние сроки после выписки (первые 90 дней). В исследовании 1775 ветеранов в США, госпитализированных по пово-

ду COVID-19, установлено, что 20% были повторно госпитализированы, а 9% умерли в течение 60 дней после выписки [14]. По данным Leijte WT, et al. [15], проанализировавших постковидный период у 769 пациентов, установлено, что общая летальность после выписки составила 6,4%, а частота повторной госпитализации — 11,7%. Основными причинами повторной госпитализации были респираторная недостаточность (31%), артериальные и венозные тромботические явления (16%) или связанные с декомпенсированной коморбидностью события (14%). Смертность была достоверно выше в когорте пожилых пациентов и пациентов, перенесших делирий в остром периоде болезни. По данным исследования Chopra V, et al. (n=1250) [16], через 60 дней после выписки из стационара умерли 6,7% пациентов. В наблюдательном исследовании Günster C, et al., включившем 8679 пациентов из Германии [5], было показано, что повторно в течение 180 дней были госпитализированы 26,8% больных, 90-дневный уровень смертности составил — 27,9% (2425/8679), а 180-дневный — 29,6% (2566/8679). Для пациентов в возрасте ≥ 80 лет 180-дневный уровень смертности составил 52,3% (1472/2817). ФР 180-дневной смертности от всех причин включали ХСН, ХБП, СД, рак, заболевания печени, коагулопатию, ИМТ ≥ 40 кг/м² и возраст. Для пациентов с симптомной ХСН 180-дневная общая смертность составила 49,8%, для пациентов с ХБП — 47,2%, для пациентов с осложненным СД — 45,4%.

О результатах наблюдения пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в течение 90 дней после госпитализации сообщалось в различных наблюдательных исследованиях, больший процент которых был одноцентровыми исследованиями. Уровень 90-дневной смертности колебался от 11% в Испании [17] до 29% в Дании [18] (одноцентровые исследования), составлял 27% в Швеции [19], 31% в Бельгии, Франции и Швейцарии [20]. В многоцентровом исследовании из 3 стран, приведенном выше, включившем 4643 пациентов с тяжелым течением COVID-19, ранними независимыми предикторами 90-дневной смертности были пожилой возраст, иммуносупрессия, тяжелое ожирение, АГ, СД, ХБП, ССЗ и тяжелая форма острого респираторного дистресс-синдрома.

В исследовании Brieghel C, et al. [18] установлено, что риск 90 дневной смертности возрастал пропорционально возрасту пациентов и индексу коморбидности Чарльсона. В исследовании Zettersten E, et al. [19] летальность пациентов в течение 3 мес. зависела от половой принадлежности пациента (у мужчин выше), возраста, наличия ХОБЛ, БА, иммунодефицита и активного лечения онкологических заболеваний.

Таким образом, у пациентов, включенных в регистр АКТИВ, выявлены сопоставимые с процитированными выше исследованиями СЗ, приводившие к росту повторных госпитализаций и летальности

в постгоспитальном периоде. По-видимому, доминирующий характер ССЗ у больных в постгоспитальном периоде COVID-19 носит универсальный характер во всех регионах мира и позволяет вновь поднять вопрос о возможной тропности вируса к определенным тканям и органам. Рабочая группа регистра АКТИВ предполагает, что проблемы постгоспитального периода COVID-19 могут быть объяснены дестабилизацией коморбидных заболеваний на фоне COVID-19 [21], прямыми повреждающими эффектами вируса на ткани и системы органов [22], выраженной перегрузкой системы общественного здравоохранения [23].

Ограничения исследования. Возможна недостаточная точная оценка уровня летальности в постгоспитальном периоде (она может быть выше, чем указано в исследовании), т.к. в случае отсутствия ответа на телефонный звонок нельзя исключить смерть пациента, которому принадлежал данный номер. Точность представленных данных ограничивается тем, что они получены в процессе разговора с пациентами или их родственниками, а не при анализе медицинских документов.

Заключение

По данным регистра АКТИВ и данным других исследований состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему для системы здравоохранения во всех странах мира. Для этих пациентов характерны частая повторная обращаемость за медицинской помощью, включающая повторные госпитализации, ухудшение течения имеющихся заболеваний, возникновение “новых” заболеваний в постгоспитальном периоде и высокая летальность.

Накопленная информация о частоте и ФР повторной госпитализации и развитии *de novo* заболеваний позволяет рабочей группе регистра “АКТИВ” предположить формирование нового фенотипа больных. Мы считаем, что в реальной клинической практике появился новый фенотип пациента — пациента, перенесшего тяжелое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации в стационар. Для этого пациента характерен высокий риск прогрессии АГ, СД2, атеросклероза и связанных с ними осложнений, а также развитие сердечной недостаточности *de novo* и/или прогрессии ХСН.

Дискуссия по этому вопросу позволит, по нашему мнению, оптимизировать решение таких приоритетных задач, как планирование адекватных мощностей системы здравоохранения для оказания помощи пациентам с COVID-19 как в остром, так и постгоспитальном периодах и может оказать влияние на принятие решений как на местном, так и национальном уровнях.

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

Литература/References

- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". *Kardiologiya*. 2020;60(11):31-4. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". *Кардиология*. 2020;60(11):31-4. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1398.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (ACTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.
- Healthcare in Russia. 2019: Statistical digest. Rosstat. Moscow, 3-46 2019. 170 p. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Росстат. М., 3-46. 2019. 170 с.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. EPOCH-AH 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- Günster C, Busse R, Spoden M, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255427. doi:10.1371/journal.pone.0255427.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-Covid-19 Tachycardia Syndrome: A distinct phenotype of Post-acute Covid-19 Syndrome. *Am J Med*. 2021:S0002-9343(21)00472-1. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
- Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573-80. doi:10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
- Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):385-94. doi:10.1007/s10286-021-00803-8.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al.; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. doi:10.1136/bmjopen-2020-048391.
- Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission — United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1695-9. doi:10.15585/mmwr.mm6945e2.
- Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA*. 2021;325(3):304-6. doi:10.1001/jama.2020.21465.
- Leijte WT, Wagemaker NMM, van Kraaij TDA, et al. Sterfte en heropname na ziekenhuisopname met COVID-19. [Mortality and re-admission after hospitalization with COVID-19]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:D5423. Dutch.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576-8. doi:10.7326/M20-5661.
- Garcia-Vidal C, Cózar-Llistó A, Meira F, et al. COVID-19-researcher group. Trends in mortality of hospitalised COVID-19 patients: A single centre observational cohort study from Spain. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;3:100041. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100041.
- Brieghel C, Ellekvist P, Lund ML, et al. Prognostic factors of 90-day mortality in patients hospitalised with COVID-19. *Dan Med J*. 2021;68(3):A09200705.
- Zettersten E, Engerström L, Bell M, et al. Long-term outcome after intensive care for COVID-19: differences between men and women—a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2021;25(1):86. doi:10.1186/s13054-021-03511-x.
- COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73. doi:10.1007/s00134-020-06294-x.
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142:68-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
- Masroor S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: delayed medical care. *J Card Surg*. 2020;35:1345-7. doi:10.1111/jocs.14638.

ПРЕСТАНС®

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс®

СОСТАВ. Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно периндоприл аргинина (ПЕР) 5 мг/амлодипина (АМЛО) 5 мг, ПЕР 5 мг/АМЛО 10 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 5 мг, ПЕР 10 мг/АМЛО 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия (К⁺) в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью. Поиск начальной и поддерживающей дозы проводить индивидуально, применяя амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети и подростки. Не назначать.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к действующим веществам, или другим ингибиторам АПФ, или другим проксидным диуретикам, или к любому вспомогательному веществу в составе препарата; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); выраженная двусторонняя стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»); тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выводящего тракта левого желудка (например, выраженный стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин); возраст до 18 лет, наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть прекращен, пациент должен наблюдаться до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с ингибиторами пТОР повышается риск ангионевротического отека. Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил. Противопоказано. Применение одного препарата не ранее чем через 36 часов после прекращения приема другого. Анафилактические реакции при проведении диализа. В редких случаях могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. Нейтропения/гранулоцитопения/тромбоцитопения. С крайней осторожностью применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контролировать лейкоциты в крови. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерией единственной почки возрастает риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Беременность. Прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Первичный гиперальдостеронизм. Прием препарата не рекомендуется. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание К⁺ в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/артериальный стеноз/интравентрикулярная проводимость. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с КК менее 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания К⁺ и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. Наличие реноваскулярной гипертонии обуславливает повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа. Почечная недостаточность. В редких случаях на фоне ингибиторов АПФ возникает холестерическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения «печеночных» ферментов прекратить прием препарата. При тяжелой почечной недостаточности повышать дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. Этикетное состояние. Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное действие у пациентов негроидной расы. У них чаще развивается ангионевротический отек. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/анестезия. Прекратить лечение за сутки до операции. Гиперкалиемия. Регулярный контроль К⁺ в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением К⁺-сберегающих диуретиков, солей К⁺. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии контролировать глюкозу в крови. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Увеличение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Совместное применение противопоказано. Алискирен: у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин). Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрил. Нарекommendуемая комбинация: алискирен: у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамустан, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), К⁺-сберегающие диуретики (эпиренон, спиронолактон), рацекадотрил, ингибиторы пТОР (сиролимус, эверолимус, темсиролимус), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут, апиплаза, индукторы и ингибиторы СYP3A4, беклофен. Сочетания, требующие внимания: глиптины (линеглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, викаглиптин), симпатомиметики, препараты золота, аллопуринол, прокаинамид, такролимус, циклоспорин, симвастилин, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, в-адреноблокаторы (пропранолол, албутерол, сальбутамол, формотерол, тербуталин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ.** Возможно снижение головокружения, сонливости и других побочных реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень частот отек. Частот сонливости, головокружение, головная боль, диспепсия, нарушение зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертigo, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзема, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: ринит, заложенность, гиперчувствительность, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, бессонница, лабильность настроения, депрессия, нарушение сна, тремор, гипестезия, обморочные состояния, тахикардия, аритмия, васкулит, бронхоспазм, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, го, слезистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигиод, артриты, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, полиурия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гинекомастия, периферическая отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. Редко: спутанность сознания, обострение псориаза, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. Очень редко: лейкоциты/нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипогликемия, гипотензия, периферическая нейропатия, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, эозинофильная пневмония, гиперлазия десен, пароксизм, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинке), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Нечастоты: экстрапирамидальные расстройства, синдром Рейно, токсический эпидермальный некролиз. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона можно считать очень редким осложнением, связанным с ингибиторами АПФ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** **ФАРМАКОДИНАМИКА.** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор «медленных» кальцевых каналов, проксидное дилятаторика, ингибитор трансмембранного переноса ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечные клетки соседней стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА.** 29/30 таблеток х 1/3 (флакон + дозатор), 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000836/10.

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





Факторы тромбоземболического риска и предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов Крайнего Севера с неклапанной фибрилляцией предсердий

Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В., Горбатенко Е. А., Ярославская Е. И.

Цель. Провести анализ факторов тромбоземболического риска и выявить дополнительные предикторы тромбоза ушка левого предсердия (УЛП), не входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc, у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), длительно проживающих на территории Крайнего Севера (КС).

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ, включивший данные 162 пациентов (108 мужчин и 54 женщин, средний возраст 55,3±8,7 лет) с неклапанной ФП, проживающих в условиях КС, и 684 пациентов (408 мужчин и 276 женщин, средний возраст 56,9±9,3 лет), проживающих в умеренных широтах, госпитализированных для проведения катетерной аблации. Всем пациентам выполнялось клинично-инструментальное обследование, включая трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию. По результатам чреспищеводной эхокардиографии пациенты КС были разделены на две группы: группа 1 — 21 пациент с тромбозом УЛП, группа 2 — 141 пациент без тромбоза УЛП.

Результаты. Пациенты КС в сравнении с пациентами, проживающими в умеренных широтах, были моложе ($p=0,021$), у них чаще встречались сахарный диабет 2 типа (14,2% vs 8,3%, $p=0,022$), ожирение $\geq$ II степени (29,6% vs 21,1%, $p=0,019$), персистирующая форма ФП (47,5% vs 33,2%, $p=0,0019$), чаще наблюдались более выраженные структурно-функциональные изменения сердца (большие размеры обоих предсердий, правого желудочка, более низкая фракция выброса левого желудочка), у них чаще выявлялся тромбоз УЛП (13% vs 6,6%, $p=0,006$). У пациентов КС при помощи логистической регрессии были выявлены независимые предикторы тромбоза УЛП: увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (отношение шансов (ОШ) 1,029; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,011-1,048; $p=0,001$), наличие персистирующей формы ФП (ОШ 3,521; 95% ДИ 1,050-11,800; $p=0,041$).

Заключение. У пациентов КС с неклапанной ФП, направленных на катетерную аблацию, в сравнении с пациентами умеренных широт, при сходном спектре сердечно-сосудистых заболеваний в более молодом возрасте, чаще встречаются сахарный диабет 2 типа, ожирение $\geq$ II степени, персистирующая форма ФП и тромбоз УЛП. Независимыми предикторами тромбоза УЛП у пациентов КС с неклапанной ФП являются наличие персистирующей формы ФП и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, тромбоз, ушко левого предсердия, Крайний Север.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Хорькова Н. Ю. * — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-7083-3214, ResearcherID: J-3195-2017, Гизатулина Т. П. — д.м.н., зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4472-8821, Белокурова А. В. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-6049-8985, ResearcherID: J-3276-2017, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3675-1503, ResearcherID: M-8298-2019, Ярославская Е. И. — д.м.н., профессор, врач ультразвуковой диагностики, зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, ResearcherID: C-6778-2016.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nhorkova@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИММ — индекс массы миокарда, КС — Крайний Север, КА — катетерная аблация, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбоземболические осложнения, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 12.07.2021

Рецензия получена 09.08.2021

Принята к публикации 03.09.2021



Для цитирования: Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В., Горбатенко Е. А., Ярославская Е. И. Факторы тромбоземболического риска и предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов Крайнего Севера с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4586. doi:10.15829/1560-4071-2021-4586

Thromboembolic risk factors and predictors of left atrial appendage thrombosis in Far North patients with nonvalvular atrial fibrillation

Khorkova N. Yu., Gizatulina T. P., Belokurova A. V., Gorbatenko E. A., Yaroslavskaia E. I.

Aim. To analyze thromboembolic risk factors and identify additional predictors of left atrial appendage (LAA) thrombosis, which are not included in the CHA₂DS₂-VASc scale, in long-term Far North residents with nonvalvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 162 patients (men, 108; women, 54; mean age, 55,3±8,7 years) with non-valvular AF, living in the Far North, and 684 patients (men, 408; women, 276; mean age, 56,9±9,3 years), living in the temperate latitudes, hospitalized for catheter ablation. All patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography. According to transesophageal echocardiography, Far North patients were divided into two groups: group 1 — 21 patients with LAA thrombosis, group 2 — 141 patients without LAA thrombosis.

Results. Compared to patients living in the temperate latitudes, Far North patients were younger ($p=0,021$) and were more likely to have type 2 diabetes (14,2% vs 8,3%, $p=0,022$), class $\geq$ II obesity (29,6% vs 21,1%, $p=0,019$), persistent AF

(47,5% vs 33,2%, $p=0,0019$), LAA thrombosis (13% vs 6,6%, $p=0,006$), and severe structural and functional cardiac abnormalities (biatrial and right ventricular enlargement, lower left ventricular ejection fraction). In Far North patients, using logistic regression, independent predictors of LAA thrombosis were identified: an increase in left ventricular mass index (odds ratio (OR), 1,029; 95% confidence interval (CI), 1,011-1,048; $p=0,001$), persistent AF (OR, 3,521; 95% CI, 1,050-11,800; $p=0,041$).

Conclusion. In Far North patients with nonvalvular AF, scheduled for catheter ablation, compared with patients from temperate latitudes, with a similar profile of cardiovascular diseases at a younger age, type 2 diabetes, grade $\geq$ II obesity, persistent AF, and LAA thrombosis were more common. The presence of persistent AF and an increase in left ventricular mass index are independent predictors of LAA thrombosis in Far North patients with nonvalvular AF.

Keywords: atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, thrombosis, left atrial appendage, Far North.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Khorkova N.Yu.* ORCID: 0000-0002-7083-3214, ResearcherID: J-3195-2017, Gizatulina T.P. ORCID: 0000-0003-4472-8821, Belokurova A.V. ORCID: 0000-0002-6049-8985, ResearcherID: J-3276-2017, Gorbatenko E.A. ORCID: 0000-0003-3675-

1503, ResearcherID: M-8298-2019, Yaroslavskaya E.I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, ResearcherID: C-6778-2016.

*Corresponding author: nhorkova@bk.ru

Received: 12.07.2021 **Revision Received:** 09.08.2021 **Accepted:** 03.09.2021

For citation: Khorkova N.Yu., Gizatulina T.P., Belokurova A.V., Gorbatenko E.A., Yaroslavskaya E.I. Thromboembolic risk factors and predictors of left atrial appendage thrombosis in Far North patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4586. doi:10.15829/1560-4071-2021-4586

Крайний Север (КС) относится к территориям, не комфортным для проживания и трудовой деятельности человека. Негативное влияние климатических условий (длительное воздействие экстремально низких температур, необычный фотопериодизм, частый сильный ветер, повышенная радиация и др.) на состояние здоровья и качество жизни населения способствует развитию таких заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, метаболический синдром, а также увеличению сердечно-сосудистой смертности [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) — прогностически неблагоприятное нарушение ритма, сопровождающееся пятикратным увеличением риска тромбэмболических осложнений (ТЭО) [2]. В последние годы накапливается все больше публикаций, посвященных изучению эпидемиологических аспектов ФП в Российской Федерации на основании отечественных регистров [3]; причем большинство из этих регистров включают пациентов, проживающих в центральной части, а также умеренных широтах. При этом практически не изученными остаются особенности клинического течения, факторы риска развития инсульта, а также исходы лечения северных пациентов с ФП.

Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) является основным источником ТЭО при неклапанной ФП [2], в связи с этим изучение дополнительных предикторов тромбоза УЛП, не входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc, у пациентов с ФП на сегодняшний день является актуальным. В опубликованной нами ранее статье были представлены предикторы развития тромбоза УЛП для пациентов с неклапанной ФП независимо от места их проживания [4]. В данном исследовании представило интерес изучение клинических особенностей ФП с акцентом на факторы повышенного риска ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, длительно проживающих в условиях КС, поскольку сообщений по данной проблеме в доступной литературе нами не найдено.

Цель работы: провести анализ факторов тромбэмболического риска и выявить дополнительные предикторы тромбоза УЛП, не входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc, у пациентов с неклапанной ФП, длительно проживающих на территории КС и на-

правленных для выполнения катетерной абляции (КА).

Материал и методы

В ретроспективный анализ включено 162 пациента (108 мужчин и 54 женщины, средний возраст 55,3±8,7 лет), проживающих на территории КС >10 лет и госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр с 2014 по 2018гг с наличием показаний для проведения КА. Критериями исключения из исследования явились: возраст ≥75 лет, объем левого предсердия (ЛП) ≥90 мл, инфаркт миокарда в последние 12 мес. перед включением в исследование, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, беременность. Группу сравнения составили 684 пациента (408 мужчин и 276 женщин, средний возраст 56,9±9,3 лет), проживающие в умеренных широтах и направленные в наш центр для КА за аналогичный период наблюдения. Для поиска предикторов тромбоза УЛП на основании результатов чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты КС были разделены на две группы: группа 1 — 21 пациент с тромбозом УЛП, группа 2 — 141 пациент без тромбоза УЛП. Все пациенты были включены в «Регистр результатов чреспищеводной ЭхоКГ у пациентов с ФП» (свидетельство № 2017621476 от 26.10.2017г), им проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включая трансторакальную ЭхоКГ и чреспищеводную ЭхоКГ.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол одобрен местным комитетом по этике (протокол № 153 от 02.10.2019г). Информированное согласие получено от всех субъектов исследования. Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 21. Распределение количественных данных оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. В зависимости от распределения количественные переменные представлены в виде M±SD или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25;Q75], и для сравнения между группами были использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При срав-

Таблица 1

**Результаты сравнения клинико-демографических и ЭхоКГ показателей
в группах больных, проживающих в разных регионах**

	Пациенты Крайнего Севера (n=162)	Пациенты умеренных широт (n=684)	p
Возраст, лет	55,3±8,7	56,9±9,3	0,021
Мужчины/женщины, n (%)	108/54 (66,7/33,3%)	408/276 (59,6/40,4%)	0,100
Форма ФП:			
Пароксизмальная	85 (52,5%)	457 (66,8%)	0,001
Персистирующая	77 (47,5%)	227 (33,2%)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1;3]	2 [1;3]	0,809
Наличие тромбоза в ушке ЛП	21 (13%)	45 (6,6%)	0,006
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	97 (59,9%)	372 (54,4%)	0,206
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (4,9%)	31 (4,5%)	0,825
Артериальная гипертензия, n (%)	134 (82,7%)	558 (81,6%)	0,736
Хроническая сердечная недостаточность, ФК II-III, n (%)	22 (13,6%)	65 (9,5%)	0,124
Сахарный диабет типа 2, n (%)	23 (14,2%)	57 (8,3%)	0,022
Тромбоэмболия в анамнезе, n (%)	10 (6,2%)	30 (4,4%)	0,335
Индекс массы тела (кг/м ²)	32,4±5,22	30,8±5,23	0,001
Ожирение ≥II степени	48 (29,6%)	144 (21,1%)	0,019
Хроническая болезнь почек, n (%)	10 (6,2%)	37 (5,4%)	0,703
Антикоагулянты:			
Без приема антикоагулянтов	50 (30,9%)	202 (29,6%)	0,731
Варфарин	48 (29,6%)	158 (23,1%)	0,080
Дабигатран	38 (23,5%)	141 (20,6%)	0,421
Ривароксабан	22 (13,6%)	127 (18,6%)	0,126
Апиксабан	4 (2,5%)	55 (8,1%)	0,012
Диаметр ЛП, мм	42,69±4,62	41,65±4,26	0,020
Объем ПП, мл	29,43±12,77	26,84±9,06	0,020
Диаметр ПЖ, мм	26,16±2,74	25,6±2,26	0,042
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	33,57±5,27	33,25±4,38	0,075
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	49,95±5,07	49,34±4,44	0,178
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	100,54±29,48	97,93±20,74	0,990
Фракция выброса ЛЖ, %	58,6±7,61	59,99±6,71	0,017

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

нении качественных показателей применялись критерии χ^2 и точный критерий Фишера. Для выявления предикторов тромбоза УЛП использовалась логистическая регрессия с пошаговым отбором. Для оценки качества модели применяли ROC-анализ. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении пациентов КС с пациентами, проживающими в умеренных широтах, было отмечено, что, несмотря на более молодой возраст, они имели сопоставимый спектр сердечно-сосудистых заболеваний, у них чаще встречались сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение ≥II степени, персистирующая форма ФП (табл. 1). Пациенты КС также отличались большими размерами предсердий, правого желудочка, более низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), у них в 2 раза была выше частота выявления тромбоза УЛП.

По частоте применения антикоагулянтной терапии различий не было выявлено, при этом у пациентов КС отмечена тенденция к более частому приему варфарина, и они реже принимали апиксабан.

Среди пациентов КС с тромбом УЛП (группа 1) чаще наблюдались артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность функционального класса II-III, ожирение ≥II степени, хроническая болезнь почек, персистирующая форма ФП, они чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β -блокаторы и диуретики (табл. 2). В группе 1 чаще встречались пациенты высокого риска, имеющие ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Значимых различий по приему антиаритмических и антикоагулянтных препаратов между пациентами обеих групп не выявлено. При сравнительной оценке ЭхоКГ параметров отмечено, что пациенты с тромбом УЛП имели более выраженные структурно-функциональные изменения сердца (табл. 3).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных в группах с тромбом и без тромба УЛП

	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=141)	p
Возраст, лет	58,1±7,7	55,4±8,8	0,183
Мужчины/женщины, n (%)	16/5 (76,2/23,5%)	92/49 (65,2/34,8%)	0,321
Форма ФП:			
Пароксизмальная	4 (19%)	81 (57,4%)	0,001
Персистирующая	17 (81%)	60 (42,6%)	
CNA ₂ DS ₂ -VASc, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [2;3]	2 [1;3]	0,225
CNA ₂ DS ₂ -VASc:			
0-1 балл	5 (23,8%)	63 (44,7%)	0,017
≥2 баллов, n (%)	16 (76,2%)	78 (55,3%)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (76,2%)	81 (57,4%)	0,102
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (100%)	113 (80,1%)	0,026
Хроническая сердечная недостаточность ФК II-III, n (%)	6 (28,6%)	16 (11,3%)	0,043
Сахарный диабет типа 2, n (%)	3 (14,3%)	20 (14,2%)	0,775
Тромбозмболия в анамнезе, n (%)	1 (4,8%)	9 (6,4%)	1,0
ИМТ (кг/м ²)	34,47±5,8	32,11±5,08	0,053
Ожирение ≥II степени	10 (47,6%)	38 (27%)	0,053
Хроническая болезнь почек, n (%)	4 (19%)	6 (4,3%)	0,026
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны	21 (100%)	101 (71,6%)	0,005
β-блокаторы	15 (71,4%)	64 (45,4%)	0,026
Антагонисты кальция	6 (28,6%)	24 (17,0%)	0,305
Диуретики	14 (66,7%)	60 (42,6%)	0,038
Статины	15 (71,4%)	93 (66,6%)	0,620
Антикоагулянты:			
Без приема антикоагулянтов	4 (19%)	46 (32,6%)	0,311
Варфарин	8 (38,1%)	40 (28,4%)	
Дабигатран	4 (19%)	34 (24,1%)	0,785
Ривароксабан	2 (9,5%)	20 (14,2%)	0,741
Апиксабан	3 (14,3%)	1 (0,7%)	0,007

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

ЭхоКГ параметры у пациентов в группах с тромбом и без тромба УЛП

	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=141)	p
Индекс объема ЛП, мл/м ²	44,28±9,44	36,27±8,60	<0,001
Диаметр ПЖ, мм	28,19±3,94	25,86±2,39	0,004
Индекс диаметра ПЖ, мм/м ²	13,04±2,09	12,42±1,43	0,084
Объем правого предсердия, мл	36,84±13,17	28,26±12,36	0,001
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	36,14±9,93	33,31±4,5	0,829
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	54,48±9,29	49,27±3,69	<0,001
Межжелудочковая перегородка, мм	12,9±3,11	11,24±1,64	0,015
Задняя стенка ЛЖ, мм	11,48±1,86	10,22±1,08	0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	132,25±53,84	95,81±20,30	<0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	51,86±13,0	59,62±5,88	0,032
Наличие спонтанного эхоконтрастирования в ушке ЛП	14 (66,7%)	12 (8,5%)	<0,001
Скорость кровотока в ушке ЛП, см/с	29,75±9,72	43,09±6,25	<0,001

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

Для выявления предикторов тромбоза УЛП в модель были включены переменные, по которым имела тенденция ($p < 0,1$) или статистически значимые

различия ($p < 0,05$) между группами; среди них такие показатели, как форма ФП, индекс массы тела, индекс объема ЛП, индекс массы миокарда (ИММ)

Таблица 4

Независимые предикторы тромбоза УЛП

	В	Статистика Вальда	Р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Индекс массы миокарда ЛЖ	0,029	10,334	0,001	1,029	1,011	1,048
Персистирующая форма ФП	1,259	4,161	0,041	3,521	1,050	11,800
Константа	-7,046	28,265	<0,001	0,001	-	-

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий.

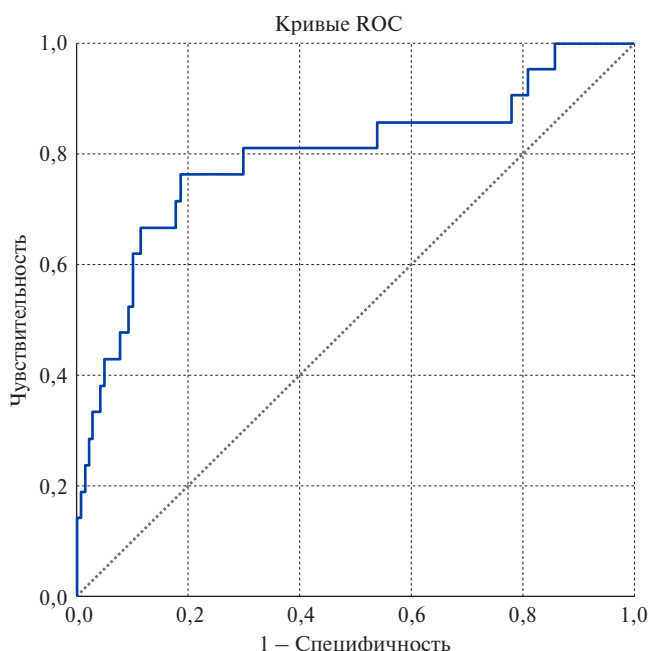


Рис. 1. Результаты ROC-анализа.

ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, индекс диаметра правого желудочка.

В результате анализа было получено два независимых предиктора наличия тромбоза УЛП: увеличение ИММ ЛЖ и персистирующая форма ФП (табл. 4). Построенная модель оценивается как хорошая: площадь под ROC-кривой — 0,796 ($p < 0,001$), чувствительность — 76,2%, специфичность — 80,7% (рис. 1).

Обсуждение

В представленном регистре при сравнении групп пациентов с неклапанной ФП, проживающих в разных регионах, значимых различий по сердечно-сосудистой патологии не выявлено, однако обращает внимание более молодой возраст пациентов КС [1, 5]. По данным литературы, возможными причинами раннего развития и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, включая АГ, у северян являются холод и измененный фотопериодизм, сопровождающиеся гиперсимпатикотонией и вы-

зывающие устойчивый прессорный эффект [1, 5, 6], а также геомагнитные поля высокой мощности, ведущие к интенсивному функционированию сердца как электромагнитного насоса крови с последующим истощением резервных систем [1]. Все перечисленное выше может вызывать ряд гемодинамических и электролитных патологических изменений в организме [5], тем самым создавая дополнительные условия для возникновения и поддержания нарушений ритма сердца, включая ФП.

Известно, что проживание в суровых климатических условиях сопровождается также и нарушениями нейроэндокринной регуляции, дезадаптивными изменениями углеводного и липидного обменов [1, 5, 6], и это может стать одной из возможных причин частого выявления СД 2 типа и ожирения у пациентов КС в нашем регистре. При этом северные пациенты различались только по одному фактору риска ТЭО шкалы CHA₂DS₂-VASc — СД 2 типа. Однако, несмотря на их более молодой возраст, у них чаще наблюдались более выраженные структурно-функциональные изменения ЛП, правых отделов сердца, предрасполагающие к устойчивому течению ФП. Результаты нашего исследования согласуются с данными Затонской Е. В. и др. (2016), показавшими аналогичную ассоциацию аритмий, включая ФП, со структурно-функциональными изменениями сердца у лиц, проживающих в неблагоприятных природно-климатических условиях г. Норильска [7].

По данным литературы терморегуляторная адаптация к экстремально низким температурам воздуха сопровождается не только вазоконстрикцией, повышением артериального давления, но и ведет к потере жидкости, повышению вязкости крови без компенсаторного повышения фибринолитической активности с последующим развитием гиперкоагуляции и воспалительного ответа [8], что может быть одной из причин большей частоты встречаемости тромбоза УЛП среди северных пациентов нашего регистра в сравнении с пациентами, проживающими в умеренных широтах (13% vs 6,6%, соответственно). Использование дополнительных предикторов тромбоза УЛП у пациентов КС в реальной клинической практике позволит обеспечить своевременное выявление больных группы высокого риска инсульта

и раннее назначение им адекватной антикоагулянтной терапии.

По нашим результатам все пациенты северных регионов в группе с тромбом УЛП имели АГ, среди них чаще встречались хроническая сердечная недостаточность, а также ожирение и хроническая болезнь почек. Известно, что развитие АГ в неблагоприятных климатических условиях КС сопровождается развитием метаболического синдрома, ухудшением эластических свойств сосудистой стенки, повреждением почек [1, 6]. При этом ассоциация представленных факторов сердечно-сосудистого риска с развитием ФП в настоящее время хорошо изучена, а по результатам исследований эти факторы, предрасполагающие к возникновению ФП, могут участвовать и в патогенезе тромбообразования в УЛП [2, 9].

Использование метода логистической регрессии позволило нам выявить 2 независимых предиктора тромбоза УЛП — ИММ ЛЖ и персистирующую форму ФП. В ранее опубликованной нами работе независимыми предикторами тромбоза и/или спонтанного эхоконтрастирования УЛП у пациентов с неклапанной ФП, независимо от региона проживания, явились: ишемическая болезнь сердца, персистирующая форма ФП, диаметр ЛП >43 мм и наличие концентрической или эксцентрической гипертрофии ЛЖ [4]. В данном исследовании факторы, ассоциирующиеся с тромбозом УЛП у жителей КС, за исключением наличия ишемической болезни сердца, во многом сходны с пациентами умеренных широт, но при этом у северян развитие гипертрофии ЛЖ возникает раньше и является одним из основных предикторов тромбогенеза в УЛП.

Гипертрофия ЛЖ является прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным Shenasa M, et al. (2015), возможными причинами развития гипертрофии ЛЖ являются не только прогрессирующая АГ, но и ожирение, метаболический синдром, а также факторы окружающей среды [10]. Воздействие климатических факторов в условиях КС сопровождается более тяжелым течением АГ, инициирует процесс раннего ремоделирования сердца и способствует более быстрому повреждению органов-мишеней, и в первую очередь ЛЖ [1, 6, 11]. Chatterjee S, et al. (2014) в крупном метаанализе показали, что масса ЛЖ, в свою очередь, является независимым фактором возникновения ФП, и аритмия при этом, как правило, носит устойчивый характер [12].

Гипертрофия ЛЖ, развивающаяся вследствие перегрузки давлением, сопровождается постепенной дилатацией полостей сердца, в т.ч. ЛП, что приводит к повышению внутрипредсердного давления, нарушению контрактильной функции ЛП, формированию оглушения предсердий с пристеночным стазом крови в них [4]. Boyd AC, et al. (2013) выявили, что увеличение ИММ ЛЖ — один из самых сильных предикторов развития тромбоза УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП (площадь под ROC-кривой составила 0,98, $p < 0,001$) [13], что согласуется и с нашим результатами, согласно которым шанс развития тромбоза УЛП возрастает на 2,9% при повышении ИММ ЛЖ на 1 г/м^2 .

Другим предиктором тромбоза УЛП, полученным в нашем исследовании, явилась персистирующая форма ФП, повышающая риск наличия тромба в УЛП в 3,5 раза. В современной литературе персистирующей форме ФП в качестве предиктора тромбоза УЛП посвящены многочисленные отечественные и зарубежные публикации. Так, Kaplon-Cieslicka A, et al. (2019) сильными предикторами тромбоза УЛП, повышающими прогностическую ценность шкалы CHA₂DS₂-VASc, считают форму ФП (персистирующую или постоянную) в сочетании с почечной дисфункцией [14]. Kishima H, et al. (2019) [15] указывают на взаимосвязь наличия остаточного тромбоза УЛП в острой фазе кардиоэмболического инсульта с непароксизмальной формой ФП и гипертрофией ЛЖ, что подтверждается и нашими данными.

Ограничения исследования: в исследовании применялся ретроспективный анализ, не изучалась длительность и приверженность к терапии оральными антикоагулянтами.

Заключение

У пациентов КС с неклапанной ФП, направленных на КА, по сравнению с пациентами умеренных широт, имеется сходная частота основных сердечно-сосудистых заболеваний, у них чаще встречаются СД 2 типа, ожирение $\geq$ II степени, персистирующая форма ФП и тромбоз УЛП. Независимыми предикторами тромбоза УЛП у пациентов КС с неклапанной ФП являются наличие персистирующей формы ФП и увеличение ИММ ЛЖ.

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

Литература/References

- Hasnulin VI, Voevoda MI, Hasnulin PV, et al. Modern Approach to Arterial Hypertension in the Circumpolar and Arctic Regions. Literature Review. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016;3:43-51. (In Russ.) Хаснулин В. И., Воевода М. И., Хаснулин П. В. и др. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в приполярных и арктических регионах. Обзор литературы. *Экология человека*. 2016;3:43-51.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Linchak RM, Ovchinnikov YuV, Kuzovlev AN. Prevalence and analysis of antithrombotic therapy during atrial fibrillation in Russia. *Vestnik SurGu. Medicina*. 2019;(4):14-20.

- (In Russ.) Линчак Р.М., Овчинников Ю.В., Кузовлев А.Н. Распространенность и анализ антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в России. Вестник СурГУ. Медицина. 2019;(4):14-20. doi:10.34822/2304-9448-2019-4-14-20.
4. Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Predictors of spontaneous echo contrast and left atrial appendage thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3765. (In Russ.) Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В. и др. Предикторы спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3765. doi:10.15829/1560-4071-2020-3765.
 5. Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS, et al. Arterial hypertension in the conditions of the Tyumen North. Circadian dysrhythmia and hyperreactivity of an organism as factors of formation of an illness. Moscow: Medical book, 2009. 208 p. (In Russ.) Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С. и др. Артериальная гипертензия в условиях Тюменского Севера. Десинхронизация и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. М.: Медицинская книга, 2009. 208 с. ISBN: 978-5-86093-277-4.
 6. Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, et al. Chronostructure of blood pressure in shift-workers in the Arctic polar region. "Arterial Hypertension". 2015;21(5):500-13. (In Russ.) Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И. и др. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):500-13. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.
 7. Zatonskaya EV, Matyushin GV, Gogolashvili NG, et al. The relationship of arrhythmias with structural and functional heart changes according to the echocardiography data in the adult population of the Arctic. Ration Pharmacother Cardiol. 2016;12(4):391-5. (In Russ.) Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. и др. Связь аритмий со структурными изменениями сердца и нарушениями его функции по данным эхокардиографии у взрослого населения Заполярья. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):391-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-391-395.
 8. Culić V. Inflammation, coagulation, weather and arrhythmogenesis: is there a linkage? Int J Cardiol. 2014;176(1):289-93. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.078.
 9. Zaigayev IA, Yavelov IS. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. Atherothrombosis. 2019;(2):68-79. (In Russ.) Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. Атеротромбоз. 2019;(2):68-79. doi:10.21518/2307-1109-2019-2-68-79.
 10. Shenasa M, Shenasa H, El-Sherif N. Left ventricular hypertrophy and arrhythmogenesis. Card Electrophysiol Clin. 2015;7(2):207-20. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.017.
 11. Zapesochная IL, Avtandilov AG. Five-year dynamics of circadian blood pressure profile in Far North workers with arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2013;(6):48-53. (In Russ.) Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере. Российский кардиологический журнал. 2013;(6):48-53.
 12. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. Am J Cardiol. 2014;114(7):1049-52. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
 13. Boyd AC, McKay T, Nasibi S, et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(3):269-75. doi:10.1093/ehjci/ies153.
 14. Kaplon-Cieslicka A, Budnik M, Gawatko M, et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. Heart. 2019;105(17):1310-5. doi:10.1136/heartjnl-2018-314492.
 15. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, et al. Predictors of left atrial thrombi and spontaneous echocardiographic contrast in the acute phase after cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(6):1571-7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.003.

Прогностические факторы, определяющие изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от типа и интенсивности физических нагрузок у квалифицированных спортсменов

Гарганеева Н. П.¹, Тамина И. Ф.^{1,2}, Калюжин В. В.¹, Калюжина Е. В.¹, Смирнова И. Н.^{1,3}

Цель. Определить ранние прогностические факторы изменений сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов в зависимости от типа и интенсивности физических нагрузок.

Материал и методы. Обследовано 136 спортсменов мужского пола. Из них 116 человек — квалифицированные спортсмены (возраст 22,07±4,1 года) представляли разные виды спорта на этапах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства: вольная борьба, дзюдо (n=30), лыжные гонки, биатлон (n=27), пауэрлифтинг (n=33), волейбол (n=26). Контрольная группа (n=20), возраст 17,95±1,5 года, спортивная подготовка <3 лет. Методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия (ВЭМ) с оценкой физической работоспособности (PWC₁₇₀) и максимального потребления кислорода (МПК). При построении прогностических моделей ранних сердечно-сосудистых изменений применяли метод логистической регрессии, пошагового алгоритма значимых предикторов с использованием стандартизованных коэффициентов регрессии и статистики Вальда (Wald). Критический уровень значимости (p=0,05).

Результаты. Прогностические модели логистической регрессии с использованием ROC-анализа показали высокую чувствительность и специфичность, высокий процент верного прогноза с включением предикторов по данным ЭхоКГ — 86,8%, ВЭМ — 80,9%, ЭКГ и других показателей — 83,1%. Пошаговым алгоритмом были отобраны прогностические факторы, определяющие ранние изменения сердечно-сосудистой системы у молодых спортсменов, в зависимости от этапа спортивной подготовки, интенсивности и типа динамических и/или статических физических нагрузок: толщина задней стенки левого желудочка (p=0,008), масса миокарда левого желудочка (p=0,001), ударный объем (p=0,002), конечно-систолический объем (p=0,001), PWC₁₇₀ (p=0,025), МПК (p=0,003), время восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) (p=0,029) и артериальное давление (p=0,032) после выполнения субмаксимальной нагрузки на велоэргометре, индекс массы тела (p=0,029), ЧСС (p=0,034), офисное систолическое артериальное давление (p=0,009), внутрисердечные (пучковые) блокады (p=0,046), нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка (p=0,010), малые соседние интракардиальные аномалии сердца (p=0,035).

Заключение. Установленные методом логистической регрессии ранние прогностические факторы оказывают влияние на особенности и риск сердечно-сосудистых изменений каждой группы квалифицированных спортсменов молодого возраста, продемонстрировав необходимость разработки индивидуальных программ медицинского сопровождения, дальнейшего контроля и оценки, коррекции и профилактики выявленных нарушений с учетом спортивной направленности, интенсивности и типа физических нагрузок.

Ключевые слова: квалифицированные спортсмены, вид спорта, интенсивность и тип физических нагрузок, факторы прогнозирования, сердечно-сосудистая система, логистическая регрессия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ²БУ Клинический врачебно-физкультурный диспансер филиал в городе Нижневартовске, Нижневартовск; ³ФГБУ Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Томск, Россия.

Гарганеева Н. П.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Тамина И. Ф. — соискатель кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины; зав. филиалом, врач по спортивной медицине высшей квалификационной категории, ORCID: 0000-0001-7437-621X, Калюжин В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ORCID: 0000-0001-9640-2028, Калюжина Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ORCID: 0000-0002-7978-5327, Смирнова И. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины; руководитель терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-9010-2419.

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

АД — артериальное давление, ВЭМ — велоэргометрия, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МПК — максимальное потребление кислорода, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НРС — нарушения ритма сердца, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистая система, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve, PWC₁₇₀ — физическая работоспособность.

Рукопись получена 24.08.2021

Рецензия получена 26.09.2021

Принята к публикации 11.10.2021



Для цитирования: Гарганеева Н. П., Тамина И. Ф., Калюжин В. В., Калюжина Е. В., Смирнова И. Н. Прогностические факторы, определяющие изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от типа и интенсивности физических нагрузок у квалифицированных спортсменов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4647. doi:10.15829/1560-4071-2021-4647

Predictive factors of cardiovascular changes depending on the type and intensity of physical activity in professional athletes

Garganeeva N. P.¹, Taminova I. F.^{1,2}, Kalyuzhin V. V.¹, Kalyuzhina E. V.¹, Smirnova I. N.^{1,3}

Aim. To determine the early predictive factors of cardiovascular changes in professional athletes, depending on the type and intensity of physical activity.

Material and methods. A total of 136 male athletes were examined. Of these, 116 were professional athletes (age, 22.07±4.1 years) as follows: freestyle wrestling, judo (n=30), cross-country skiing, biathlon (n=27), powerlifting (n=33), volleyball (n=26). Control group included 20 athletes (age, 17.95±1.5 years) with a history of

training less than 3 years. All participants underwent electrocardiography (ECG), echocardiography, cycle ergometry (CE) with assessment of physical performance at a heart rate of 170 bpm (PWC₁₇₀) and maximum oxygen consumption (MOC). When creating predictive models of early cardiovascular changes, we used logistic regression, stepwise regression and Wald statistics. Differences were considered significant at p<0,05.

Results. Predictive models of logistic regression using ROC analysis showed high sensitivity and specificity, a high percentage of correct predictions using data from echocardiography — 86,8%, CE — 80,9%, ECG and other indicators — 83,1%. A stepwise algorithm was used to select prognostic factors determining early cardiovascular changes in young athletes, depending on the stage of sports training, the intensity and type of dynamic and/or static exercise: left ventricular posterior wall thickness ($p=0,008$), left ventricular mass ($p=0,001$), stroke volume ($p=0,002$), end-systolic volume ($p=0,001$), PWC₁₇₀ ($p=0,025$), MOC ($p=0,003$), recovery time of heart rate (HR) ($p=0,029$) and blood pressure ($p=0,032$) after submaximal exercise on a cycle ergometer, body mass index ($p=0,029$), heart rate ($p=0,034$), office systolic blood pressure ($p=0,009$), intraventricular (bundle) block ($p=0,046$), left ventricular repolarization abnormalities ($p=0,010$), mild cardiac connective tissue anomalies ($p=0,035$).

Conclusion. The early prognostic factors established by the logistic regression affect the characteristics and risk of cardiovascular changes in each group of young athletes. This demonstrates the need to develop individual medical support programs, further monitoring, evaluation, correction and prevention of identified disorders, taking into account the type of sports, intensity and exercise.

Keywords: professional athletes, sport, intensity and type of exercise, predictive factors, cardiovascular system, logistic regression.

Relationships and Activities: none.

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Clinical medical and physical dispensary, Nizhnevartovsk; ³Federal Siberian Research Clinical Center, Tomsk, Russia.

Garganeeva N. P.* ORCID: 0000-0002-7353-7154, Taminova I. F. ORCID: 0000-0001-7437-621X, Kalyuzhin V. V. ORCID: 0000-0001-9640-2028, Kalyuzhina E. V. ORCID: 0000-0002-7978-5327, Smirnova I. N. ORCID: 0000-0002-9010-2419.

*Corresponding author:
garganeeva@gmail.com

Received: 24.08.2021 **Revision Received:** 26.09.2021 **Accepted:** 11.10.2021

For citation: Garganeeva N. P., Taminova I. F., Kalyuzhin V. V., Kalyuzhina E. V., Smirnova I. N. Predictive factors of cardiovascular changes depending on the type and intensity of physical activity in professional athletes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4647. doi:10.15829/1560-4071-2021-4647

Современный профессиональный спорт отличается высокой соревновательной активностью спортсменов, что отражается на организации системы подготовки. Спортивные достижения сопровождаются предельными тренировочными и соревновательными нагрузками, усложнением техники упражнений [1]. Специфика спортивной деятельности оказывает существенное влияние на морфоструктуру сердца и системную гемодинамику в развитии кардиомиопатий и спортивного сердца. В этом отношении использование новых технологий визуализации сердца позволяет выявить доклинические нарушения миокарда при различных физиологических и патологических состояниях, значительно расширяя диагностические возможности [2, 3]. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) к физическим нагрузкам с оценкой адаптационного потенциала аппарата кровообращения и роста спортивных результатов относится к важнейшим задачам подготовки квалифицированных спортсменов [4-6].

Физические тренировки повышают уровень физической работоспособности и выносливости, обеспечивая экономизацию функций всех систем организма спортсменов, как в состоянии покоя, так и при умеренных нагрузках, сохраняя при этом способность достигать максимальной производительности даже при предельных нагрузках [7, 8].

В литературе обсуждаются проблемы опасности развития синдрома перетренированности, явившегося результатом соревновательной деятельности, чрезмерных и продолжительных тренировок, приводящего к снижению энергообеспечения, нередко сопровождающегося возникновением предпатологических и патологических изменений ССС, и ограничивающего возможности спортивных достижений.

Это обусловлено тем, что механизмы адаптации/деадаптации аппарата кровообращения к регулярным физическим нагрузкам остаются не ясными, как и воздействие интенсивных тренировочных нагрузок на организм спортсменов в качестве фактора риска сердечно-сосудистых нарушений [9-11].

Представляется актуальным изучение ССС у квалифицированных спортсменов с учетом новых тенденций и повышенными требованиями к их спортивной подготовленности.

Цель исследования — определить ранние прогностические факторы изменений ССС у квалифицированных спортсменов в зависимости от типа и интенсивности физических нагрузок.

Материал и методы

Выборку составили 136 спортсменов, прошедших комплексное обследование на базе клинического врачебно-физкультурного диспансера. Отбор спортсменов регламентировался действующими нормативными документами на основании Федерального закона от 04.12.2007 № 329-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «О физической культуре и спорте в Российской Федерации».

Критерии включения. Молодые спортсмены, мужчины, в возрасте до 35 лет, имеющие спортивные разряды: кандидат в мастера спорта, первый спортивный разряд и спортивные звания — мастер спорта России международного класса, мастер спорта России. Медицинское заключение о допуске к тренировочным мероприятиям и к участию в спортивных соревнованиях по результатам углубленного медицинского обследования с учетом антропометрических, клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, при отсутствии медицинских противопоказаний. Отсутствие пато-

логии ССС, в т.ч. нарушений ритма сердца высоких градаций, потенциально опасных изменений электрокардиограммы. Отсутствие острых и хронических заболеваний других органов и систем. Письменное информированное согласие от каждого спортсмена на участие в исследовании. Положительное решение локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Критерии исключения: женский пол; возраст спортсменов старше 35 лет, наличие кардиоваскулярной патологии в анамнезе или впервые выявленное заболевание ССС, наличие острых или обострение хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

Основные 4 группы составили квалифицированные спортсмены мужского пола — 116 человек (возраст $22,07 \pm 4,1$ года) разных видов спорта с продолжительностью спортивной подготовки 5-15 лет на этапах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства. Первая группа — вольная борьба, дзюдо ($n=30$). Вторая группа — биатлон, лыжные гонки ($n=27$). Третья группа — пауэрлифтинг ($n=33$). Четвертая группа — волейбол ($n=26$). Пятая группа — контрольная ($n=20$), возраст $17,95 \pm 1,5$ года, спортивная подготовка <3 лет.

Характеристика видов спорта проводилась в соответствии с классификацией по типу физических нагрузок (динамических и/или статических), их сочетания и интенсивности, ранжированной как низкая, средняя и высокая. Для большинства видов спорта характерен смешанный тип физической нагрузки с преобладанием статического либо динамического. В нашей работе спортсмены представляли следующие виды спорта: лыжные гонки, биатлон (с высоко-динамическими и средне-статическими требованиями к физическим нагрузкам); борьба (со средне-динамическими и высоко-/средне-статическими требованиями); пауэрлифтинг (с низко-динамическими и высоко-статическими требованиями); волейбол (со средне-динамическими и низко-статическими требованиями) [12]. Кроме того, в характеристике спортивных дисциплин в зависимости от преобладания компонента и интенсивности учитывались гемодинамические изменения при длительных тренировках к нагрузкам [13].

В работе использовались результаты клинических и инструментальных методов исследования, включая: электрокардиографию (ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиографию (ЭхоКГ). ЭКГ проводилась на электрокардиографе "АТ-2 plus". Для оценки физической работоспособности (PWC_{170} , кгм/мин) выполняли ВЭМ-тест на стресс системе "Cardiosoft" по методу Карпмана В.Л. (1987). Исходно и на каждой ступени нагрузки регистрировали изменения ЭКГ, частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (АД) (САД, мм рт.ст.) и диа-

столическое АД (мм рт.ст.); время восстановления ЧСС и АД после нагрузки (мин). Максимальное потребление кислорода (МПК, мл/мин/кг) рассчитывали непрямым методом по величине PWC_{170} .

ЭхоКГ проводилась на ультразвуковой системе "Sequoia 512" (Acuson, США) с регистрацией изображения в М и В режимах. Анализировались показатели структуры и функции левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР, см), конечно-систолический размер (КСР, см), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см), конечно-диастолический объем (КДО, мл), конечно-систолический объем (КСО, мл), масса миокарда (ММ) ЛЖ (г) и индекс ММЛЖ ($г/м^2$), ударный объем (УО, мл), фракция выброса (%), минутный объем кровотока (л/мин); показатели правого желудочка (см), аорты (см) и клапанов сердца.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Для участия в исследовании от каждого спортсмена было получено письменное информированное согласие с соблюдением добровольности обследования.

Статистический анализ. Анализ материала проводился с применением статистического пакета "SPSS 26". Проверка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для количественных переменных вычислялись средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), а также медиана с межквартильным интервалом ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). При отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод Манна-Уитни. При построении прогностических моделей ранних сердечно-сосудистых изменений применяли метод логистической регрессии (модуль Binary logistic regression) с использованием стандартизированных коэффициентов регрессии и статистики Вальда (Wald). Для оценки качества прогностической модели применялся ROC-анализ, проводился расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и значение площади под кривой Area Under Curve (AUC). Оценка специфичности и чувствительности, включенных в анализ прогностических признаков, позволили проверить адекватность созданных моделей. Критический уровень значимости ($p=0,05$).

Результаты

Метод бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором признаков из множества клинико-гемодинамических показателей, изученных нами в предшествующих исследованиях, продемонстрировал формирование статистически значимых пре-

Таблица 1

Результаты бинарной логистической регрессии по данным ЭхоКГ

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда (Wald)	Достигнутый уровень значимости (p)
ТЗСЛЖ, см	25,372	9,583	7,009	0,008
ММЛЖ, г	-0,178	0,044	16,364	0,001
УО, мл	0,308	0,099	9,718	0,002
КСО, мл	0,270	0,076	12,567	0,001

Примечание: R-квадрат (Nagelkerke R Square) — 0,580; тест Hosmer and Lemeshow — 0,682; процент правильной классификации — 86,8%.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, УО — ударный объем.

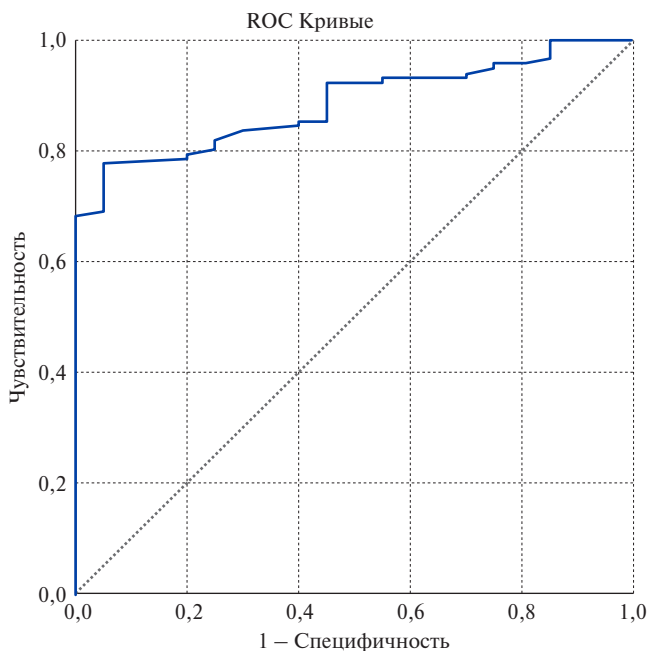


Рис. 1. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели по данным ЭхоКГ.

Примечание: значение площади под кривой AUC составило — 0,884; стандартная ошибка — 0,029; доверительный интервал (нижний уровень — 0,827; верхний уровень — 0,942); чувствительность — 87,1%; специфичность — 85,0%.

дикторов, влияющих на состояние ССС спортсменов [14]. Включенные алгоритмом признаки легли в основу создания прогностических моделей.

Так, по данным ЭхоКГ значимые различия структурно-функциональных показателей в исследуемых группах явились факторами, вошедшими в прогностическую модель.

У спортсменов 2 группы (лыжные гонки, биатлон) с высоко-динамической направленностью тренировок выявлено увеличение объемов и размеров ЛЖ, таких как КДО 124,0 (117,0; 147,0) мл; КСО 46,0 (40,0; 54,0) мл; КДР 5,1 (4,9; 5,5) см; КСР 3,3 (3,2; 3,6) см по сравнению со спортсменами, тренирующимися в условиях интенсивных статических нагрузок и низких- или средне-динамических нагрузок. Так, у спортсменов 3 группы: КДО 119,0 (109,0; 130,0) мл, $p_{2-3}=0,0403$; КСО 42,0 (35,0; 46,0) мл, $p_{2-3}=0,0481$;

КДР 5,0 (4,8; 5,2) см, $p_{2-3}=0,0398$; КСР 3,2 (3,0; 3,4) см, $p_{2-3}=0,0475$. В 1 группе КСО — 39,0 (33,0; 47,0) мл, $p_{1-2}=0,0493$. В контрольной группе — КСО 37,5 (33,0; 42,5), $p_{2-5}=0,0184$.

В 3 группе пауэрлифтинга с высокой интенсивностью статических и низкой интенсивностью динамических нагрузок структурные изменения сердца отличались увеличением ММЛЖ 179,8 (151,3; 200,7) г, увеличением ТЗСЛЖ 0,9 (0,9; 1,0) см и ТМЖП 1,0 (0,9; 1,05) см в сравнении с группой лыжников и биатлонистов, где: ТЗСЛЖ 0,9 (0,8; 1,0) см, $p_{2-3}=0,0133$ и ТМЖП 0,9 (0,8; 1,0) см, $p_{2-3}=0,0481$.

Значимым показателем гемодинамики является УО, вошедший в логистическую модель, как фактор, отражающий выносливость ССС в условиях чрезмерной физической нагрузки. Высокий уровень УО 87,0 (77,0; 94,0) мл наблюдался у спортсменов с высоко-динамической направленностью тренировок и значительно превышал в группах статических видов спорта — 78,0 (72,0; 82,0) мл; $p_{2-3}=0,0145$ и контроля 71,5 (65,5; 73,5) мл, $p_{2-5}=0,0001$.

В таблице 1 представлены результаты логистической регрессии, где вероятность верного прогноза составила 86,8%. В качестве прогностических факторов, определяющих состояние ССС спортсменов по данным ЭхоКГ, пошаговый алгоритм включил показатели: ТЗСЛЖ, ММЛЖ, УО, КСО.

Результаты ROC-анализа по данным ЭхоКГ представлены на рисунке 1.

Малые соединительнотканые аномалии, выявленные при визуализации сердца, вошли в качестве прогностических факторов в другие модели логистической регрессии. В одной из них вероятность прогноза составила — 85,7%; чувствительность — 87,9%, специфичность — 80,8%. Проплапс митрального клапана, ложные хорды ЛЖ и их сочетания, чаще встречающиеся у спортсменов со средне-динамической интенсивностью нагрузок ($p=0,035$), влияют на показатели гемодинамики, сопровождаются учащением изменений ЭКГ и нарушениями ритма сердца (НРС).

Следующая модель построена по результатам ВЭМ [14]. Спортсменов 2 группы, тренирующихся на выносливость, отличали более высокие показате-

Таблица 2

Результаты бинарной логистической регрессии по данным ВЭМ (соревновательный период)

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда (Wald)	Достигнутый уровень значимости (p)
PWC ₁₇₀ , кгм/мин	-0,002	0,001	5,032	0,025
МПК, мл/мин/кг	-0,106	0,035	9,095	0,003
Время восстановления ЧСС, мин	-1,923	0,878	4,790	0,029
Время восстановления АД, мин	4,459	2,078	4,607	0,032

Примечание: R-квадрат (Nagelkerke R Square) — 0,403; тест Hosmer and Lemeshow — 0,849; процент правильной классификации — 80,9%.

Сокращения: АД — артериальное давление, МПК — максимальное потребление кислорода, ЧСС — частота сердечных сокращений, PWC₁₇₀ — физическая работоспособность.

тели физической работоспособности (PWC₁₇₀), как в подготовительном периоде — 1508,0 (1300,0; 1700,0) кгм/мин, так и в соревновательном — 1560,0 (1313,0; 1730,0) кгм/мин ($p=0,0001$). В соревновательном периоде у спортсменов с высокой интенсивностью статических нагрузок и низкой интенсивностью динамических нагрузок, направленных преимущественно на развитие силовых качеств, наблюдалось снижение уровня PWC₁₇₀, включая контрольную группу, где PWC₁₇₀ составил 1180,5 (875,0; 1311,5) кгм/мин ($p_{2-5}=0,0001$). Максимальное снижение PWC₁₇₀ отмечено в 3 группе — 1120,0 (976,0; 1252,0) кгм/мин ($p_{2-3}<0,0001$) у спортсменов, тренировочный процесс которых направлен на развитие абсолютной силы. У единоборцев (1 группа), тренирующихся на развитие скоростно-силовых качеств, координации и выносливости, более высокий уровень PWC₁₇₀ — 1352,5 (1100,0; 1520,0) кгм/мин ($p_{1-3}=0,0035$) обусловлен не только статическим, но средне-динамическим характером нагрузки в отличие от 3 группы пауэрлифтинга с максимальной интенсивной статической нагрузкой, но был ниже, чем во 2 группе ($p_{1-2}=0,0090$). Высокий показатель PWC₁₇₀ — 1502,0 (1300,0; 1808,0) кгм/мин ($p_{3-4}=0,0001$) у волейболистов (4 группа) в отличие от 3 группы объясняется сочетанным средне-динамическим и низко-статическим типом нагрузки и антропометрическими особенностями спортсменов игрового вида спорта.

В соревновательном периоде у всех спортсменов отмечено повышение показателя МПК, указывающего на усиление аэробного энергообразования. Лыжники имели значительно более высокий уровень МПК — 68,00 (63,81; 72,88) мл/мин/кг. Низкий уровень МПК — в группе пауэрлифтинга — 42,04 (38,76; 48,47) мл/мин/кг ($p_{2-3}=0,0001$). У единоборцев МПК — 53,55 (47,56; 58,89) мл/мин/кг ($p_{1-2}=0,0001$). У волейболистов — 50,30 (48,90; 54,00) мл/мин/кг ($p_{2-4}=0,0001$). В группе контроля — 47,17 (40,19; 53,92) мл/мин/кг ($p_{2-5}=0,0001$). Атлетов высоко- и средне-динамических видов спорта отличает наличие высоких уровней УО крови и PWC₁₇₀, что является показателем эффективности аэробных процессов ССС.

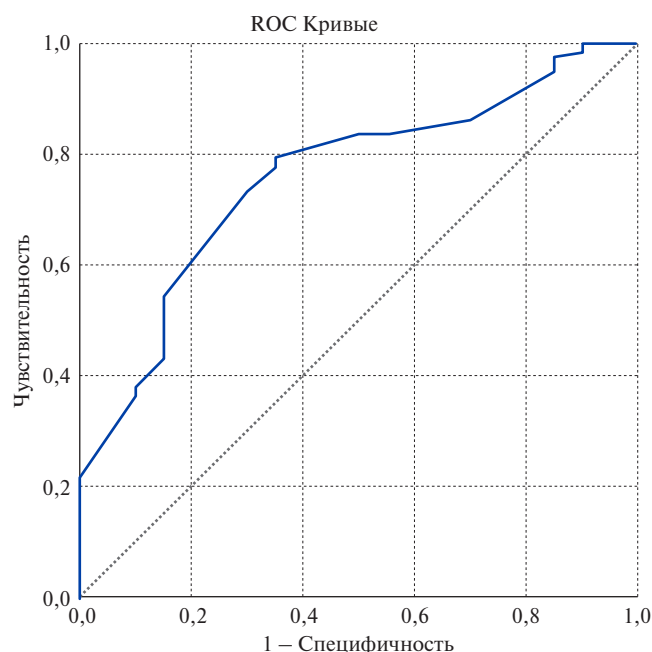


Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели по данным ВЭМ.

Примечание: значение показателя площади под кривой AUC — 0,759; стандартная ошибка — 0,045; доверительный интервал (нижний уровень — 0,653; верхний уровень — 0,864); чувствительность — 81,0%; специфичность — 80,0%.

В ходе ВЭМ у спортсменов 2 группы восстановление гемодинамических показателей проходит быстрее: время восстановления АД — 4,0 (4,0; 5,0) мин, ЧСС — 4,0 (4,0; 9,0) мин в сравнении с группами скоростно-силовых, силовых и игровых видов спорта. У спортсменов 1 группы время восстановления АД 5,0 (4,8; 7,0) мин ($p_{1-2}=0,008$), ЧСС 9,0 (6,0; 12,0) мин ($p_{1-2}=0,007$), 3 группы — АД 5,0 (4,0; 6,0) мин ($p_{2-3}=0,051$) и ЧСС 7,0 (5,0; 11,5) мин ($p_{2-3}=0,008$), 4 группы — АД 5,0 (4,8; 6,0) мин ($p_{2-4}=0,001$), ЧСС 6,0 (4,8; 10,3) мин ($p_{2-4}=0,107$). У спортсменов 1 и 3 групп превышение времени восстановления ЧСС после прекращения нагрузки является фактором риска.

По данным ВЭМ (табл. 2) вошедшими в логистическую модель значимыми прогностическими факторами изменений ССС у спортсменов оказались:

Таблица 3

**Результаты бинарной логистической регрессии по данным ЭКГ
и другим показателям (соревновательный период)**

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда (Wald)	Достигнутый уровень значимости (p)
ЧСС, уд./мин	0,050	0,024	4,512	0,034
САД, мм рт.ст.	-0,105	0,040	6,814	0,009
ИМТ, кг/м ²	-2,360	1,079	4,785	0,029
Нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ	-0,081	0,031	4,684	0,010
Внутрижелудочковые (пучковые) блокады	-0,062	0,031	3,989	0,046

Примечание: R-квадрат (Nagelkerke R Square) — 0,385; тест Hosmer and Lemeshow — 0,716; процент правильной классификации — 83,1%.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

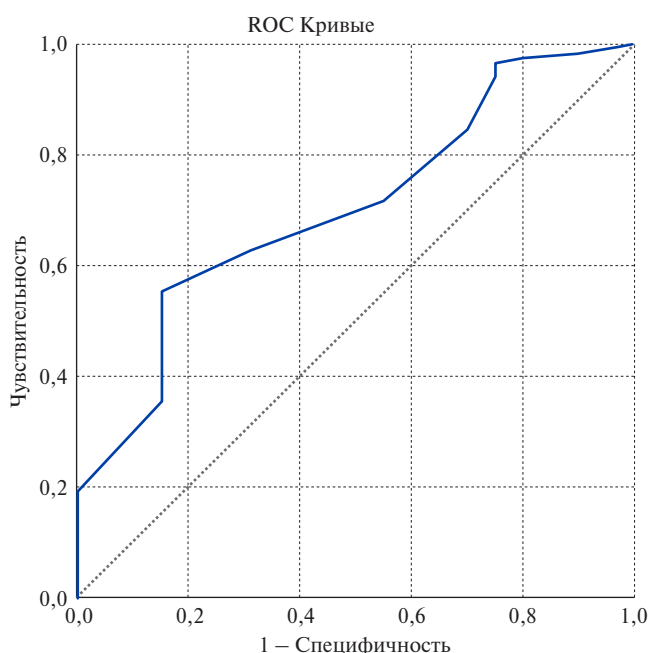


Рис. 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели по данным ЭКГ и другим признакам.

Примечание: значение площади под кривой AUC — 0,703; стандартная ошибка — 0,047; доверительный интервал (нижний уровень — 0,589; верхний уровень — 0,817); чувствительность — 83,6%; специфичность — 80,0%.

уровень PWC_{170} , уровень МПК, время восстановления ЧСС, время восстановления АД; вероятность верного прогноза созданной модели — 80,9%.

Результаты ROC-анализа по данным ВЭМ представлены на рисунке 2.

Анализ данных ЭКГ также определил ряд прогностических факторов [14]. У 74,14% квалифицированных спортсменов регистрировались изменения ЭКГ. В соревновательном периоде отмечено увеличение общего числа спортсменов с сочетанными изменениями ЭКГ, а также количество случаев значимых НРС, явившихся факторами риска. Такие НРС, как синусовая брадикардия ($p=0,0321$); синусовая тахикардия ($p=0,0473$); блокады ножек пучка Гиса

($p=0,0455$), включая двухпучковые блокады: блокады передней и задней ветвей левой ножки пучка Гиса, сочетание с блокадой правой ножки пучка Гиса; нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ ($p=0,003$); другие НРС (феномен WPW, экстрасистолическая аритмия), требующие дополнительного обследования.

Среди других признаков в качестве факторов прогноза вошли: индекс массы тела (ИМТ), ЧСС, уровень офисного САД.

Нормальная масса тела по целевым значениям ИМТ (20–24,9, кг/м²) была у спортсменов 2, 1, 4 и 5 групп. Более низкий ИМТ отмечен у спортсменов 2 группы — 20,8 (19,3; 22,5 кг/м²) по сравнению с 1 группой — 24,8 (23,6; 26,8) кг/м² ($p_{1-2}<0,0001$), с 4 группой — 22,4 (21,3; 23,6) кг/м² ($p_{2-4}=0,0027$) и контрольной — 22,7 (20,6; 23,9) ($p_{2-5}=0,0212$). В 3 группе ИМТ составил 25,9 (24,3; 29,0) кг/м² ($p_{2-3}<0,0001$), что соответствует избыточной массе тела. Обнаруженные различия связаны с антропометрическими особенностями атлетов и спецификой спорта.

В соответствии с классификацией уровня АД и степени гипертензии офисное значение САД в соревновательном периоде у спортсменов 3 группы классифицировалось как “высокое нормальное” САД 130,0 (120,0; 136,0) мм рт.ст., тогда как во 2 группе — “оптимальное” САД 110,0 (100,0; 116,0) мм рт.ст.; а в 1, в 4 и в контрольной группах — “нормальное” ($p<0,0001$). Уровень диастолического АД оставался в пределах “нормальное” и “оптимальное” во всех группах. Значение САД как “высокое нормальное” в группе пауэрлифтинга требует динамического контроля АД.

В таблице 3 отражены результаты логистической регрессии, по итогам которой вероятность верного прогноза составляет — 83,1%. Прогностическими факторами, влияющими на состояние ССС спортсменов, являются: ЧСС, уровень САД, ИМТ, нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ, внутрижелудочковые блокады.

Результаты оценки ROC-анализа по данным ЭКГ представлены на рисунке 3.

Таким образом, результаты комплексного изучения клинических, структурно-функциональных, гемодинамических ЭКГ показателей, уровня физической работоспособности и МПК свидетельствуют о возрастающей нагрузке на ССС спортсменов параллельно с увеличением продолжительности и интенсивности тренировок.

Обсуждение

Анализ проведенного исследования квалифицированных спортсменов в возрасте до 35 лет, относящихся к категории молодых спортсменов, и специализирующихся в разных спортивных дисциплинах, показал, что систематические и продолжительные тренировки в зависимости от специфики видов спорта, типа и интенсивности физических нагрузок оказывают влияние на особенности гемодинамики и способствуют развитию ранних морфоструктурных изменений сердца.

Для оценки функционального состояния спортсменов, представляющих различные спортивные дисциплины, в исследовании были использованы классификации, обеспечивающие допуск спортсменов к тренировкам и соревнованиям, учитывающие динамическую и статическую интенсивность спорта, а также их сочетанное влияние на изменения ССС и ремоделирование сердца [12, 13].

Одним из главных условий включения спортсменов в исследование было отсутствие клинико-инструментальных патологических изменений ССС. Однако, как показало наше исследование, квалифицированные спортсмены имели значимые различия по уровню функционального состояния ССС и особенностям кардиогемодинамики, которые определялись спецификой спортивной подготовки, что и послужило обоснованием проведения данной работы.

У спортсменов с преобладанием динамических физических нагрузок высокой интенсивности, тренирующихся на общую выносливость, морфоструктурные изменения характеризовались увеличением показателей, отражающих объем ЛЖ. При высокоинтенсивных статических и низко-динамических нагрузках у спортсменов, тренировочный процесс которых направлен на развитие силы, морфоструктурные изменения отличались увеличением толщины стенок ЛЖ без увеличения размеров полости. При этом во всех случаях не отмечено нарушений сократительной функции миокарда ЛЖ. Наиболее высокий уровень физической работоспособности и функциональных резервов гемодинамики по данным показателей УО, минутного объема кровотока, МПК наблюдался у квалифицированных спортсменов, развивающих выносливость (лыжные гонки, биатлон). Спортсменов высоко- и средне-динамических видов спорта отличает наличие высоких уровней УО крови и физической работоспособности,

что является показателем эффективности аэробных процессов ССС. Тогда как у спортсменов скоростно-силовых и силовых качеств (вольная борьба, дзюдо, пауэрлифтинг) ССС работает в энергетически более напряженном режиме. Не менее значимым показателем функциональной подготовленности спортсменов является ЭКГ как наиболее эффективный и доступный метод диагностики потенциально опасных нарушений ритма сердца в спорте. Так, изменения ЭКГ встречались у 74,14% спортсменов. Это согласуется с данными, что в 80% случаев, чаще у мужчин, регистрируются нарушения ЭКГ, не являющиеся противопоказанием к занятиям спортом [6]. При усилении интенсивности и частоты физических тренировок в соревновательном периоде выявлялись сочетанные изменения ЭКГ и значимые НРС, требующие уточнения диагноза. Результаты нашего исследования и анализ литературы свидетельствуют о необходимости комплексного изучения ССС спортсменов [1-3, 13, 15].

Спортсмены относятся к группе повышенного риска развития патологии ССС. Специфика спортивной подготовки ассоциируется с целым спектром морфологических и функциональных адаптаций сердца к физическим нагрузкам. Значительный вклад в решение данной проблемы на современном этапе вносят изданные рекомендательные документы [6, 15].

Однако остаются спорными вопросы, касающиеся методов скрининга на выявление ранних нарушений ССС именно у молодых спортсменов, участвующих в соревнованиях.

Комплексное изучение клинических, гемодинамических, электрокардиографических особенностей, учитывающих тип и интенсивность физических нагрузок, периоды подготовки спортсменов, обеспечивает возможность динамического контроля состояния ССС квалифицированных спортсменов. Проведенный анализ полученных данных позволил определить значимые факторы риска развития сердечно-сосудистых нарушений у молодых спортсменов, не имеющих на момент обследования медицинских противопоказаний к тренировочно-соревновательному процессу.

Заключение

Метод бинарной логистической регрессии с процедурой пошагового введения статистически значимых прогностических признаков (предикторов) позволил выявить и оценить ранние факторы, определяющие изменения ССС у молодых спортсменов.

Построение моделей логистической регрессии основывалось на предварительном анализе множества признаков, характеризующих состояние ССС и его динамику в процессе мониторинга спортсменов на этапах подготовки с разной направленностью и ин-

тенсивностью физических динамических и/или статических нагрузок и в разные периоды тренировочного процесса.

Представленные прогностические модели логистической регрессии с использованием ROC-анализа данных ЭхоКГ, ВЭМ, ЭКГ и других включенных в анализ прогностических признаков показали высокую чувствительность и специфичность, а также высокий процент правильной классификации — значение верного предсказания, что свидетельствует об адекватности каждой созданной модели.

По итогам логистической регрессии с процедурой включения ряда значимых показателей ЭхоКГ с вероятностью верного прогноза 86,8% прогностическими факторами, отражающими ранние изменения ССС и различные механизмы формирования структурных и гемодинамических особенностей у квалифицированных спортсменов, оказались ТЗСЛЖ, ММЛЖ, УО, КСО.

Морфоструктурные показатели у квалифицированных спортсменов (оставаясь в пределах физиологической нормы) указывают на увеличение объемов (КСО) и размеров ЛЖ преимущественно у спортсменов динамических видов спорта, тогда как увеличение ТЗСЛЖ и ММЛЖ — преимущественно в статических видах спорта. Эти прогностические факторы отражают ранние изменения геометрии сердца у спортсменов разной направленности тренировок при интенсивных и продолжительных физических нагрузках. Кроме того, фактором прогноза явились обнаруженные малые соединительнотканые аномалии сердца.

В логистической модели показателей ВЭМ факторами прогноза явились предикторы, характеризующие аэробные возможности спортсменов: PWC₁₇₀, МПК, время восстановления ЧСС и АД после выполнения нагрузки. Вероятность верного прогноза нарушений процессов аэробного энергообразования, обеспечивающих уровень общей выносливости и PWC₁₇₀ спортсменов разных видов спорта, составила — 80,9%.

В модели, где использовались показатели ЭКГ и другие клинические признаки, в число предикторов сердечно-сосудистых нарушений у спортсменов с вероятностью прогноза 83,1% вошли: ЧСС, САД, ИМТ, нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ, внутрижелудочковые (пучковые) блокады.

Установленные методом логистической регрессии ранние прогностические факторы оказывают влияние на особенности и риск сердечно-сосудистых изменений каждой группы квалифицированных спортсменов.

У спортсменов высоко- и средне-динамических видов спорта с преобладанием в тренировочном процессе интенсивных динамических нагрузок прогностическими факторами, отражающими ранние изменения ССС, явились: увеличение КСО, высокие уровни УО, PWC₁₇₀, МПК, время восстановления ЧСС и АД, малые соединительнотканые аномалии сердца.

Прогностические факторы, такие как увеличение ТЗСЛЖ и ММЛЖ, нарушения процессов реполяризации миокарда, внутрижелудочковые блокады, ИМТ, САД, превышение времени восстановления ЧСС и АД, а также снижение показателей УО, PWC₁₇₀, МПК, являются предикторами изменений ССС у спортсменов высоко- и средне-статических видов спорта при выполнении интенсивных статических нагрузок и недостаточной интенсивности динамических нагрузок.

Результаты исследования являются ориентирами для разработки индивидуальных программ медицинского сопровождения квалифицированных спортсменов молодого возраста, динамического контроля состояния ССС и оценки прогноза, коррекции и профилактики выявленных изменений с учетом спортивной дисциплины, интенсивности и типа физических нагрузок.

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

Литература/References

- Gorbenko AV, Skiridenko YP, Nikolaev NA, et al. Physiological or pathological hypertrophy of athlete's heart syndrome. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(2):16-25. (In Russ.) Горбенко А.В., Скириденко Ю.П., Николаев Н.А. и др. Спортивное сердце: норма или патология. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(2):16-25. doi:10.21688/1681-3472-2020-2-16-25.
- Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Yushuk EN, et al. Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography. *Kardiologiya*. 2019;59(7):68-75. (In Russ.) Васюк Ю.А., Несветов В.В., Юшук Е.Н. и др. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. *Кардиология*. 2019;59(7):68-75. doi:10.18087/cardio.2019.7.2651.
- Sharykin AS, Badtjeva VA, Trunina II, et al. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):126-35. (In Russ.) Шарыкин А.С., Бадтеева В.А., Трунина И.И. и др. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):126-35. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135.
- Fesyun AD, Daty AV, Yakovlev MYu, et al. Assessment of the functional state of the cardiovascular system of individuals involved in physical education and sports. *Sports medicine: research and practice*. 2019;9(2):68-78. (In Russ.) Фесюн А.Д., Датий А.В., Яковлев М.Ю. и др. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы лиц, занимающихся физической культурой и спортом. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2019;9(2):68-78. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.68.
- Chumakova OS, Isaeva MYu, Koroleva OS, et al. Contribution of electrocardiography to the diagnosis of cardiomyopathies and athletic heart syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4023. (In Russ.) Чумакова О.С., Исаева М.Ю., Королева О.С. и др. Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4023. doi:10.15829/1560-4071-2020-4023.
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1466-80. doi:10.1093/eurheartj/ehw631.
- Lüscher ThF. Sports cardiology: towards the sweet spot in competitive and leisure exercise. *Eur Heart J*. 2019;40:1-4. doi:10.1093/eurheartj/ehy883.
- Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence

- from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J.* 2017;38:116-22. doi:10.1093/eurheartj/ehw249.
9. Dikunets MA, Dudko GA, Shachnev EN, et al. Development of overtraining syndrome: survey of hypotheses. *Sports medicine: research and practice.* 2019;9(2):5-14 (in Russ.) Дикунец М.А., Дудко Г.А., Шачнев Е.Н. и др. Анализ гипотез развития синдрома перетренированности. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2019;9(2):5-14. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.5.
10. Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports Health.* 2012;4(2):128-38. doi:10.1177/1941738111434406.
11. D'Ascenzi F, Caselli S, Alvino F, et al. Cardiovascular risk profile in Olympic athletes: an unexpected and underestimated risk scenario. *Br J Sports Med.* 2019;53(1):37-42. doi:10.1136/bjsports-2018-099530.
12. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: Classification of Sports. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1364-7. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.015.
13. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. *Eur Heart J.* 2018;39:1949-69. doi:10.1093/eurheartj/ehx532.
14. Garganeeva NP, Taminova IF, Tyukalova LI, et al. The influence of dynamic and static physical exercises on the parameters of intracardiac hemodynamics and physical endurance in higher-level sportsmen. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(5):60-6. (In Russ.) Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Тюкалова Л.И. и др. Влияние динамических и статических физических нагрузок на показатели внутрисердечной гемодинамики и физической работоспособности у квалифицированных спортсменов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(5):60-6. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-60-66.
15. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4488. (In Russ.) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., от имени рабочей группы ESC. Рекомендации ESC по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4488. doi:10.15829/1560-4071-2021-4488.



Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике

Гиляревский С. Р.

В настоящем обзоре рассматривается клиническое и эпидемиологическое значение госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также особенности использования указанных событий в качестве показателя эффективности проводимой терапии. Приведены данные о частоте применения препаратов, снижающих риск госпитализаций, в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной практике. Обсуждаются причины недостаточно частого назначения препаратов для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и использования их в недостаточно высоких дозах, к которым относятся терапевтическая инертность и физиологические ограничения и необходимость внедрения в клиническую практику препаратов с альтернативными механизмами действия.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лекарственная терапия, эпизод декомпенсации.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО "БАЙЕР", PP-VER-RU-0005-1.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

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

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГДСН — частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ДСН — декомпенсация сердечной недостаточности, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РАС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНснФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, β -АБ — β -адреноблокатор.

Рукопись получена 17.09.2021

Рецензия получена 28.09.2021

Принята к публикации 29.09.2021



Для цитирования: Гиляревский С. Р. Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4699. doi:10.15829/1560-4071-2021-4699

Influence of standard heart failure therapy on readmission rate: opportunities and limitations in modern clinical practice

Gilyarevsky S. R.

This review considers the clinical and epidemiological significance of hospitalizations for decompensated heart failure, as well as using it as an indicator of therapy effectiveness. The data on the frequency of using medications that reduce the hospitalization risk in randomized clinical trials and in real practice are presented. The reasons for inadequate prescription of drugs for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction and their use in insufficient doses, which include therapeutic inertness and physiological limitations, as well as the need to introduce drugs with alternative mechanisms of action into clinical practice, are discussed.

Keywords: heart failure, medication therapy, episode of decompensation.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-VER-RU-0005-1).

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Corresponding author:

sgilarevsky@rambler.ru

Received: 17.09.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 29.02.2021

For citation: Gilyarevsky S. R. Influence of standard heart failure therapy on readmission rate: opportunities and limitations in modern clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4699. doi:10.15829/1560-4071-2021-4699

Частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (ГДСН), наряду со смертностью от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или общей смертностью, становится одним из главных критериев оценки эффективности вмешательств при сердечной недостаточности (СН). Необходимость оценки таких неблагоприятных исходов в клинических исследованиях

была обусловлена сомнениями в безопасности использования некоторых лекарственных препаратов для лечения СН, в частности милринона* и флзеквинана* [1, 2], применение которых оказывало отчетливое положительное влияние на клинические проявления СН и переносимость физической нагрузки, но в последующем были получены данные об отрицательном влиянии такой терапии на выживаемость.

мость [3]. Именно разнонаправленное влияние применения препаратов на клинические проявления СН и прогноз стали основанием для выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих достаточное число пациентов для обеспечения необходимой статистической мощности и подтверждения безопасности изучаемых вмешательств.

Частота ГДСН занимает особое место среди основных показателей, оцениваемых в ходе выполнения РКИ, т.к. такой исход значим как для пациентов, так и врачей, а также для представителей регуляторных органов [4]. Имеются данные о статистически значимой связи между ГДСН и прогрессированием заболевания, а также прогнозом [5, 6]. Частота ГДСН имеет не только клиническое значение, но и существенно влияет на экономику здравоохранения большинства экономически развитых стран мира. Так, в некоторых странах 1-2% общего бюджета здравоохранения тратится на лечение СН, а ~50% от таких затрат обусловлено ГДСН [7].

Частота повторных госпитализаций как критерий оценки эффективности терапии

Госпитализация, несомненно, представляет собой вполне определенный клинический исход, частота госпитализаций может быть показателем эффективности лечения СН, но в то же время ГДСН представляет собой, по крайней мере, отчасти, субъективный критерий, т.к. решение о госпитализации принимает врач на основании не только объективной, но и субъективной оценки состояния пациента. Кроме того, имеется существенная вариабельность показаний к ГДСН. Пороговые критерии показаний к госпитализации различаются в разных странах мира, что может влиять на возможность интерпретации и применимость результатов исследований в определенных частях мира, особенно, в случае международных многоцентровых РКИ [8]. В частности, в США выраженность одышки пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи, была существенно меньше, чем в европейских странах. Экономические факторы также могут влиять на выбор тактики оказания помощи пациенту с декомпенсацией кровообращения. Например, такая помощь может быть оказана в условиях амбулаторной практики или в отделении неотложной помощи, что может влиять на частоту ГДСН и затрудняет интерпретацию показателя частоты ГДСН [9]. В качестве примера можно привести данные, полученные в ходе выполнения анализа результатов исследования EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) [10]. Так, частота ГДСН в Северной Америке, Южной Америке, Западной Европе и Восточной Европе существенно различалась и составляла 52,5, 41,6, 47,3 и 35,3%, соответственно.

Считается, что традиционный анализ частоты первых ГДСН не учитывает частоту ГДСН в целом в ходе выполнения РКИ, т.е. не включает оценку частоты повторных ГДСН. Так, результаты анализа частоты только первой ГДСН в исследовании CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой приема розувастатина и группой применения плацебо на ГДСН (отношение рисков (ОР) 0,91 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,82 до 1,02; $p=0,105$) [11]. В то же время результаты анализа частоты повторных ГДСН указывали на статистически значимое снижение частоты ГДСН (стандартизованный относительный риск = 0,82 при 95% ДИ от 0,72 до 0,92; $p=0,001$).

При выполнении РКИ по оценке эффективности вмешательств для лечения пациентов с СН в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, исследователи столкнулись в целом с уменьшением числа госпитализаций по поводу ГДСН, что стало основанием в некоторых случаях учитывать не только первые ГДСН, но и повторные ГДСН. В частности, такой подход к увеличению числа оцениваемых исходов применили авторы исследования AFFIRM-AHF (A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure) [12]. Измененный в условиях пандемии основной комбинированный показатель стал включать частоту всех ГДСН, а не только первых. Считается, что включение в основной показатель частоты всех ГДСН в ходе выполнения исследования позволяет повысить статистическую мощность исследования за счет увеличения числа исходов, а также вероятность получения статистически значимых различий между группами в отсутствие увеличения выборки [9]. В РКИ EMPEROR-Reduced по оценке эффективности применения эмпагlifлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (СНснФВ) в качестве первого дополнительного показателя использовали частоту всех ГДСН, т.е. как первой, так и повторных (все госпитализации подтверждались членами комитета по утверждению клинических исходов) [13]. Такие данные, по-видимому, могут указывать на увеличение интереса к оценке повторных ГДСН в исследованиях по оценке эффективности вмешательств, выполняемых по поводу СН.

Ограничения использования частоты повторных госпитализаций как критерия оценки эффективности терапии

Как указывалось ранее, оценка повторных ГДСН в ходе выполнения РКИ может иметь определенные ограничения. Стандарты лечения СН, касающиеся продолжительности пребывания пациентов с СН

в стационаре или доступности амбулаторной помощи таким пациентам, могут существенно различаться в разных странах, что в некоторых случаях может влиять на результаты РКИ, в которых оценивалась частота госпитализаций или другие показатели, связанные с госпитализацией [9]. Так, средняя продолжительность пребывания пациента с СН в стационаре в Европе составляет от 6 до >10 дней, в Японии ~21 дня и в США 4-6 дней [14-20]. На длительность пребывания в стационаре также могут влиять неклинические факторы, например, график работы медицинского персонала [21]. Если в соответствии с протоколом исследования пациентов включают в него в период пребывания в стационаре, продолжительность исходной госпитализации может влиять на продолжительность периода, в течение которого будут происходить последующие госпитализации и, соответственно, на частоту таких госпитализаций. Например, в исследовании SOLOIST-WHF первую дозу исследуемого препарата (сотаглицлозина* или плацебо) 48,8% пациентов получили в период исходного пребывания в стационаре [22]. Очевидно, что в странах или регионах с более продолжительным периодом пребывания в стационаре такой вмешивающийся фактор может влиять на интерпретацию частоты ГДСН. Одним из подходов к уменьшению выраженности такого влияния может стать выполнение стратификационной рандомизации с учетом региона, что обеспечивает равномерное распределение в группы пациентов, проживающих в разных регионах, по продолжительности пребывания в стационаре. Кроме того, для пациентов, которые умерли в период исходной госпитализации, по понятным причинам, не будет возможности оценить частоту повторных госпитализаций, так что в группе с более высокой смертностью во время пребывания в стационаре может снижаться частота повторных госпитализаций. Таким образом, представляется обоснованным преимущественное использование в современных исследованиях по оценке эффективности вмешательств у пациентов с СН комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты ГДСН.

Преимущества оценки частоты повторных госпитализаций

и методологические подходы к ее выполнению

Пациенты с СН часто госпитализируются повторно, что отрицательно влияет как на самих пациентов, так и на здравоохранение в целом. Тем не менее во многих современных исследованиях повторные неблагоприятные исходы обычно не учитываются [23]. Несмотря на важность таких исходов, они обычно игнорируются в большинстве крупных РКИ, и предпочтение отдается анализу периода до развития первого неблагоприятного клинического исхода. Так,

в РКИ EMPHASIS-HF анализ основного показателя включал оценку продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включая период до первой ГДСН, но также учитывались вторая и последующие ГДСН. Следует отметить, что в группе плацебо повторные госпитализации составляли ~42% от общего числа ГДСН [24]. В исследовании CHARM-Preserved только 53% от общего числа ГДСН и 57% от общего числа смертельных исходов были включены в основной показатель, который анализировался с использованием стандартного подхода, т.е. с оценкой продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включенного в такой показатель. Очевидно, что учет повторно развивающихся исходов в целом лучше отражает клинически значимые исходы как с точки зрения врача, так и пациента, а также позволяет точнее оценить эффект вмешательства в течение всего периода наблюдения [25]. Следует также отметить, что при анализе повторных исходов существенно увеличивается статистическая мощность исследования, что позволяет, по крайней мере, теоретически, почти в 2 раза уменьшить размер выборки по сравнению со стандартным подходом к анализу [26].

К сожалению, анализ всех ГДСН имеет ряд ограничений, включая вариабельность показаний к госпитализации и продолжительности пребывания пациента в стационаре, а также кластеризацию исходов в небольшой группе пациентов и влияние вмешивающихся факторов, связанных с различиями по смертности у пациентов, которые были госпитализированы, и пациентов, которые не госпитализировались [25].

Для преодоления недостатков анализа, основанного на оценке продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, был предложен метод, который называется “win ratio” (“отношение числа победителей”) [24-27]. При использовании такого метода пациенты двух групп формируются в пары в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода. В РКИ по оценке эффективности вмешательств анализируют компоненты основного показателя, т.е. обычно число умерших от осложнений ССЗ и число ГДСН. В каждой паре пациентов выбирают “победителей” и “проигравших”, если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была смерть от осложнений ССЗ. Если в анализируемой паре не было смертельных исходов, то выбирают “победителей” и “проигравших”, если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была ГДСН. Если в анализируемой паре не было исходов, включенных в основной показатель, для такой пары признается “ничья”. “Win ratio” рассчитывают, как отношение общего числа “победителей” и общего числа “проигравших”. Для такого отношения также легко рассчитать 95% ДИ и значение “p”. В случае неприем-

лемости формирования пар, оценить показатель “win ratio” можно с помощью альтернативного подхода с использованием попарного сравнения без формирования групп со сходным риском. Считается, что в целом такой подход в большей степени важен для оценки числа смертельных исходов, но в ходе его выполнения можно учитывать и продолжительность периода до развития исхода.

Показатель “числа дней, в течение которых пациент был жив и не находился в стационаре”

Показатель “числа дней, в течение которых пациент был жив и не находился в стационаре” зависит от смертности, продолжительности пребывания в стационаре после начальной госпитализации и частоты повторных госпитализаций в ходе наблюдения [4]. Такой показатель может использоваться изолированно, но следует учитывать, что при его анализе статистическая мощность будет снижаться за счет вариабельности продолжительности пребывания в стационаре после исходной госпитализации [28]. Обычно такой показатель измеряют в течение 30 или 60 дней после рандомизации. Первоначально данный показатель разрабатывался для оценки частоты госпитализаций по поводу всех причин, но как указывалось ранее, он не позволяет оценить относительную значимость смертельных исходов и повторных госпитализаций [29]. Очевидно, что при таком подходе к суммарной оценке частоты развития неблагоприятных исходов, рано наступившие смертельные исходы будут играть более важную роль в оценке прогноза по сравнению с повторными госпитализациями.

Важность снижения частоты повторных госпитализаций

В клинической практике сохраняется актуальность снижения частоты повторных ГДСН. Результаты недавно опубликованного обсервационного исследования, включавшего данные о пациентах с СН, которые были занесены в национальную базу данных повторных госпитализаций США (National Readmission Database), позволили установить тенденции в изменении числа повторных ГДСН в течение 30 и 90 дней в период с 2010 по 2017гг [30]. В анализ частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней и 90 дней были включены данные о 6669313 и 5077949 исходных госпитализациях. В целом частота повторных госпитализаций в течение 30 и 90 дней достигала 18,2 и 31,2% пациентов, соответственно. В период между 2010 и 2017гг отмечено увеличение стандартизованной частоты повторных ГДСН и частоты госпитализаций по любой причине как в течение 30 дней, так и 90 дней. Так, в течение 30 дней стандартизованная частота повторных ГДСН увеличивалась с 8,1 до 8,7% (р для тенденции 0,04), а частота госпитализаций по любой

причине — с 18,3 до 19,9% (р для тенденции <0,001). В течение 90 дней стандартизованная частота повторных ГДСН увеличивалась с 14,8 до 16,0%, а частота госпитализаций по любой причине — с 30,9 до 34,6% (р для тенденции <0,001 в обоих случаях).

Имеется большое число данных, свидетельствующих о статистически значимой связи между эпизодами декомпенсации СН (ДСН) и увеличением риска развития неблагоприятных исходов. Так, результаты анализа данных о пациентах с СНснФВ, включенных в национальный регистр ССЗ США PINNACLE [31], свидетельствовали о том, что после первого развития декомпенсации кровообращения смертность в течение последующих 2 лет достигала 22,5%, а средняя выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, составляла $19,7 \pm 0,2$ мес. При оценке числа пациентов, у которых была повторная ГДСН в любой момент в ходе выполнения исследования, было установлено, что в течение 24 мес. наблюдения от 56 до 70% госпитализировались повторно по поводу ДСН. Более высокая частота повторных ГДСН в этом исследовании по сравнению с рассмотренным ранее обусловлена тем, что в него включались только пациенты с ранее установленным диагнозом хронической СН (ХСН), но не впервые развившейся СН.

Более того, данные обсервационного исследования, выполненного в Дании [32], в которое было включено 17176 пациентов, впервые госпитализированных в период с 2013 по 2015гг, свидетельствовали о существенно менее благоприятном прогнозе пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, по сравнению с пациентами, которые направлялись в стационар в связи с впервые развившейся СН, т.е. в отсутствие ранее диагностированной ХСН. Так, по сравнению с пациентами, которых госпитализировали по поводу впервые развившейся СН, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель общей смертности и частоты ГДСН, была статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,31 до 1,43). У пациентов с ХСН были также выше компоненты основного показателя, т.е. общая смертность (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,16 до 1,28) и частота повторных ГДСН (ОР 1,81 при 95% ДИ от 1,69 до 1,93). Сходные данные о неблагоприятном прогнозе пациентов с ХСН после ГДСН были получены и в российском исследовании ЭПОХА-Д-ХСН [33]: общая смертность в течение года после выписки из стационара достигала 25,1% (в 46,4% смертельный исход отмечался у пациентов с развившейся артериальной гипотонией). В этом исследовании была установлена связь между числом повторных госпитализаций и риском смерти (отношение шансов (ОШ) 1,35; $p=0,04$).

Следует отметить, что обычно, когда говорят о ДСН, подразумевают, что она развилась несмотря

на применение оптимальной терапии. Однако очевидно, что прогностическая значимость ДСН может существенно различаться в случае ее развития при использовании оптимальной терапии, включающей сакубитрил/валсартан, β -адреноблокатор (β -АБ) и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в целевых дозах, и в случае отсутствия оптимальной терапии. Качество терапии может оцениваться по критерию использования доз препаратов, относящихся к базовой терапии, которые составляют не <50% от целевой. Но при такой формальной оценке не учитывается возможность использования максимально переносимых доз, которые могут быть гораздо меньше, чем 50% от максимальной, например, если пациент ранее не мог переносить прием препарата, или имеются относительные противопоказания к его использованию [34]. В таких случаях предоставление информации о попытках оптимизации терапии и о ее переносимости может помочь разграничить ДСН, развившуюся несмотря на оптимизированную терапию, от ДСН, обусловленной недостаточным лечением. Разграничение таких типов ДСН представляется важным, т.к. помогает в определении показаний к использованию препаратов, относящихся к новым классам.

Частота применения препаратов, снижающих риск госпитализаций по поводу ДСН в РКИ

Обычно при оценке частоты назначения базовой терапии для лечения СН, и в частности, направленной на снижения частоты ГДСН как одного из важных показателей эффективности терапии, обращаются к результатам обсервационных исследований, включая регистры. Остановимся подробнее на частоте применения рекомендованной терапии в РКИ по оценке эффективности терапии для лечения СН.

Очевидно, что анализ данных об участниках крупных РКИ представляет собой важный источник данных, т.к. в ходе выполнения крупных РКИ обычно тщательно собирают и анализируют любые данные, а оцениваемые клинические исходы обычно подтверждаются членами специальной комиссии по подтверждению клинических исходов. Попробуем обратиться к таким источникам информации для того, чтобы ответить на вопрос о частоте применения препаратов с доказанной эффективностью для лечения СН.

Начнем с анализа данных об участниках РКИ по оценке эффектов β -АБ у пациентов с СНснФВ левого желудочка (ЛЖ). Первый пациент был включен в первое исследование по оценке эффективности применения β -АБ при СН MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [35] через 10 лет после опубликования результатов исследования CONSENSUS (Cooperative North

Scandinavian Enalapril Survival Study) [36] по оценке эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла у пациентов с тяжелой СН. Таким образом, к моменту начала РКИ по оценке эффективности применения β -АБ и иАПФ были уже рекомендуемой стандартной терапией пациентов с СНснФВ. В исследовании MERIT-HF, CIBIS II и COPENICUS в группе приема β -АБ частота применения иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) достигала 95, 96 и 97%, соответственно, а в группе плацебо — 96, 96 и 97%, соответственно [36–38]. То есть частота приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), была очень высокой, и проявлений терапевтической инертности не было.

Теперь проанализируем частоту применения базовой рекомендуемой терапии в исследованиях АМКР в РКИ EMPHASES-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) по оценке эффективности применения АМКР эплеренона при СНснФВ [39]. В целом и в этом исследовании частота применения блокаторов РАС и β -АБ была высокой, достигая в группе эплеренона 94 и 86,6%, соответственно, а в группе плацебо — 92,9 и 86,9%, соответственно.

Как часто пациенты применяли терапию с доказанной эффективностью при рандомизации в более современное исследование PARADIGM-HF [40] по сравнительной оценке эффективности применения сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом у пациентов с СНснФВ? Частота применения β -АБ и АМКР в группе сакубитрила/валсартана составляла 93,1 и 54,2%, соответственно, а в группе эналаприла — 92,9 и 57%, соответственно. Возможно, отчасти невысокая частота применения АМКР была обусловлена тем, что результаты исследования EMPHASES-HF [39] были опубликованы 14 ноября 2010г, т.е. спустя год после начала включения пациентов в исследование PARADIGM-HF. В то же время нельзя не отметить, что еще 2 года после опубликования результатов EMPHASES-HF продолжалось включение пациентов в РКИ PARADIGM-HF.

Ну и наконец, остановимся на частоте применения базовой терапии в момент рандомизации в двух РКИ по оценке эффективности двух ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2).

В исследовании DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [41] частота применения блокаторов РАС, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР в группе дапаглифлозина достигала 84,5, 10,5, 96 и 71,5%, соответственно, а в группе плацебо — 82,8, 10,9, 96,2 и 70,6%, соответственно. В исследовании EMPEROR-Reduced частота применения блокаторов РАС, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР в группе эмпаглифлозина достигала 70,5, 18,3, 70,1 и 94,7%, соответственно, а в груп-

пе плацебо — 68,9, 20,7, 72,6 и 94,7%, соответственно. Таким образом, в исследованиях ингибиторов НГЛТ2 сохранялась высокая частота применения РАС и β -АБ, но существенно увеличивалась доля пациентов, принимавших АМКР. В то же время в таких исследованиях частота приема сакубитрила/валсартана была относительно невысокой, что, вероятно, отражает терапевтическую инертность в его назначении в клинической практике и далее будет обсуждаться подробнее в соответствующей части статьи.

Таким образом, результаты анализа частоты применения препаратов базовой терапии для лечения СН в целом свидетельствуют о высокой частоте использования таких препаратов, в т.ч. в наиболее современных исследованиях, и о высокой частоте применения АМКР. В то же время частота применения сакубитрила/валсартана остается невысокой, но очевидно, что пациенты, которых включали в РКИ, могут отличаться от пациентов, которые наблюдаются в условиях клинической практики.

Частота применения рекомендуемой терапии для лечения СН в современных наблюдательных исследованиях

Результаты крупных международных обсервационных исследований, выполненных в начале XXIV, свидетельствовали в целом об относительно высокой частоте назначения иАПФ, которая составляла >60%, а также о недостаточно высокой частоте использования β -АБ и АМКР, которая составляла от 30 до 60% [42]. Результаты исследования ESC Heart Failure Long Term Registry, основанные на анализе данных о 2834 амбулаторных пациентах с СНснФВ, свидетельствовали о высокой частоте применения базовой терапии: иАПФ/БРА, β -АБ и АМКР применяли у 92,6, 93,3 и 74,5% пациентов, соответственно [43].

Несмотря на увеличение частоты соблюдения клинических рекомендаций по лечению пациентов СН в странах Европы в течение последующих 15 лет, в целом отмечается невысокая частота достижения целевых доз препаратов, относящихся к базовой терапии СН. Так, в ходе выполнения проспективного обсервационного исследования QUALIFY частота назначения иАПФ/БРА, β -АБ и АМКР пациентам с СНснФВ достигала 87,2, 86,7 и 69,3%, соответственно. В целом 67% принимали все препараты, относящиеся ко всем рекомендуемым классам, но лишь 25% пациентам назначалась доза таких препаратов, которая превышала 50% от целевой, и 8% пациентов принимали препараты в дозах, составляющих 50% и менее от рекомендуемых в отсутствие определенных противопоказаний и непереносимости [44]. Следует отметить, что хотя дозу иАПФ, БРА или β -АБ, которая составляла >50% от целевой, принимали 63,3, 39,5 и 51,8%, соответственно, целевую дозу препаратов, относящихся к таким классам, при-

меняли лишь у 27,9, 6,9 и 9,7% пациентов, соответственно.

Результаты анализа данных, полученных в одном из современных регистров CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure) [45], в который были включены пациенты с СНснФВ, наблюдавшиеся в условиях амбулаторной практики США и принимавшие хотя бы 1 препарат для лечения СН, свидетельствовали о существенно меньшей частоте применения большинства рекомендуемых препаратов для лечения СНснФВ. В целом в регистр было включено 3518 пациентов, наблюдавшихся в 150 практиках первичного звена здравоохранения США. Средний возраст пациентов составлял 66 ± 13 лет, 29% женщины, средняя фракция выброса (ФВ) ЛЖ $29 \pm 8\%$. В группе пациентов, у которых были показания к применению иАПФ/БРА/сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР, препараты, относящиеся к таким классам, не были назначены 27, 33 и 67% пациентов, соответственно. Обращает на себя особое внимание тот факт, что в группе пациентов, которым такие препараты были назначены, только у небольшой части пациентов рекомендовали прием целевых доз иАПФ/БРА, сакубитрила/валсартана и β -АБ: частота использования целевых доз препаратов, относящихся к таким классам, составляла 17, 14 и 28%, соответственно. В то же время частота назначения целевых доз АМКР достигала 77% [46].

Следует отметить, что в группе пациентов, у которых показания к применению сакубитрила/валсартана соответствовали I классу рекомендаций, только 13% пациентов был назначен такой препарат. В группе пациентов, у которых были показания к применению препаратов, относящихся ко всем классам, только у 22,1% были одновременно назначены какие-либо дозы иАПФ, БРА, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР и только у 1,1% пациентов, включенных в исследование, были назначены целевые дозы всех препаратов указанных классов. Следует отметить, что противопоказания к приему иАПФ, БРА, АМКР и сакубитрила/валсартана были лишь у 1,1, 0,2, 1,1 и 1,1% пациентов, а в группе пациентов, не имевших противопоказаний к применению таких препаратов, не принимали их 39,1, 32,9, 65,9 и 86,1% пациентов, соответственно. В случае назначения указанных средств целевую дозу иАПФ или БРА, β -АБ и сакубитрила/валсартана принимали 17, 28 и 14% пациентов, соответственно. В то же время частота применения целевой дозы АМКР достигала 77%. Учитывая отсутствие существенных различий по основным показателям жизнедеятельности, ФВ ЛЖ и частоте сопутствующих заболеваний между пациентами, различающимися по применяемой лекарственной терапии, такими факторами нельзя объяснить выраженное различие между пациентами по объему лекарственной терапии, т.е. по ее соста-

ву и дозам [46]. При сравнении результатов анализа данных об участниках регистра CHAMP-HF с результатами, полученными в регистре IMPROVE HF за 10 лет до этого, обращает на себя внимание сходная частота назначения АМКР, которая составляла <40%, а также некоторое снижение частоты применения иАПФ/БРА и β -АБ [47].

Сходные результаты были получены и в расположенных в Нидерландах амбулаторных клиниках для лечения пациентов с СН, где была отмечена высокая частота неоптимальной терапии в группе пациентов с СНснФВ ($n=5701$) [48]. Частота применения иАПФ/БРА, β -блокаторов и АМКР составляла 84, 86 и 56%, соответственно, в то время как непереносимость указанных средств была зарегистрирована лишь у 9,4, 3,3 и 5,4% пациентов, соответственно. Но даже в случае применения иАПФ/БРА и β -АБ, частота их назначения в дозах, соответствующих <50% от целевой, составляла 24 и 45%, соответственно. Кроме того, была отмечена высокая вариабельность назначаемой терапии между клиниками.

Далее вкратце остановимся на возможных причинах недостаточно частого назначения базовой терапии для лечения СНснФВ, включая сакубитрил/валсартан.

Возможные причины недостаточно частого назначения препаратов для лечения СНснФВ и/или использования их в недостаточно высоких дозах

К наиболее частым основаниям использования недостаточно высоких доз блокаторов РАС, а также для отказа от использования таких препаратов или для прекращения их приема относят артериальную гипотонию, гиперкалиемию или сниженную функцию почек [49]. Результаты анализа базы данных записей электронных медицинских карт >200 тыс. пациентов с СН свидетельствовали о том, что смертность в течение 1 года после эпизода гиперкалиемии у пациентов, которые прекратили прием блокаторов РАС, продолжили прием таких средств в субмаксимальной или максимальной дозе, составляла 11,0, 8,2 и 4,1%, соответственно [50]. Такие данные представляются особенно важными, учитывая высокую частоту выявления гиперкалиемии у пациентов с СНснФВ. Так, по данным регистра SwedeHF, в течение года наблюдения повышение уровня калия >5,0 ммоль/л выявляли у 24,7% пациентов с СНснФВ [51].

Применение β -АБ нередко ограничено развитием артериальной гипотонии, повышенной утомляемости или брадикардией. Следует отметить, что во многих случаях развитие таких нежелательных явлений предсказуемо, а сами явления обратимы или поддаются лечению. Кроме того, имеются данные о том, что развитие таких нежелательных явлений не снижает преимуществ приема β -АБ по влиянию на выживаемость [52].

Недавно были опубликованы данные о том, что невысокая частота применения сакубитрила/валсартана в клинической практике обусловлена относительно небольшой долей пациентов, у которых имеются формальные показания к такой терапии. Так, в ходе выполнения ретроспективного когортного исследования, включавшего 1355 пациентов с СНснФВ, в период пребывания в стационаре лишь у 20% пациентов были определенные формальные показания к назначению сакубитрила/валсартана и еще у 8% пациентов возможные показания, но реально препарат был назначен лишь 13% пациентов [53]. Считалось, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ имеются определенные показания к приему сакубитрила/валсартана, если выполнялись критерии безопасности терапии (концентрация калия в крови $\leq 5,2$ ммоль/л, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела и уровень систолического артериального давления не <100 мм рт.ст.), а также пациенты принимали иАПФ или БРА в дозе, составляющей не <50% от целевой. Менее определенными показаниями к назначению сакубитрила/валсартана была доза иАПФ или БРА, составлявшая <50% от целевой. Следует отметить, что в большинстве случаев формальным ограничением к назначению сакубитрила/валсартана была недостаточная базовая терапия, в первую очередь иАПФ или БРА. Пациенты, которым был назначен сакубитрил/валсартан, были моложе, чаще причиной СН у них была дилатационная кардиомиопатия, и у них чаще по поводу СН применялась рекомендованная базовая терапия, и чаще было имплантировано устройство для ресинхронизирующей терапии и/или кардиовертер-дефибриллятор. Целевая доза сакубитрила/валсартана была достигнута у 59% пациентов и 15% в течение первых 6 мес. прекратили его прием из-за развития нежелательных явлений. Наиболее частыми причинами прекращения приема сакубитрила/валсартана были слабовыраженные симптомы, обусловленные влиянием на желудочно-кишечный тракт, а также, в меньшей степени, увеличение концентрации креатинина в крови, общее недомогание или головокружение. Факторы риска прекращения приема сакубитрила/валсартана включали женский пол и увеличение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида до уровня, соответствующего медиане его значения или более.

Клиническая инертность и физиологические ограничения как причины неоптимальной базовой терапии для лечения СН

Клиническую инертность определяют как «отсутствие интенсификации лечения у пациента, терапия которого не привела к достижению целей лечения, основанных на имеющейся доказательной



Рис. 1. Группы факторов, препятствующих назначению и подбору доз лекарственных препаратов у пациентов с ХСН.

информации” [42]. Однако считается, что понятие клиническая инертность выходит за рамки такого определения, в котором под инертностью понимают отсутствие начала или интенсификации терапии, несмотря на наличие показаний. В модели клинической инертности выделяют 3 принципиальных составляющих: системные факторы, связанные с пациентом факторы и связанные с врачом факторы, которые в структуре клинической инертности составляют 20, 30 и 50%, соответственно [54].

Таким образом, факторы, связанные с врачом, становятся наиболее частой причиной клинической инертности (рис. 1). Почему же несмотря на наличие клинических рекомендаций по тактике лечения большинства хронических заболеваний, включая ХСН, их содержание недостаточно используется в клинической практике? Были получены данные о том, что основные причины, по которым врачи не следуют клиническим рекомендациям, включают отсутствие осведомленности о научно обоснованных целях лечения, недостаточное ознакомление с рекомендациями или несогласие с тактикой, приводимой в них [55]. Кроме того, далеко не всегда имеются убедительные данные о применимости соответствующих рекомендаций у пациентов с сопутствующими заболеваниями [56]. Следует отметить, что несмотря на высокую встречаемость сопутствующих заболеваний у пациентов с СН в целом, она особенно высока у пациентов с ДСН [32].

Следует отметить, результаты анализа частоты назначения и применения лекарственных препаратов, относящихся к базовой терапии СН, которые были получены в ходе выполнения обсервационных исследований, не позволяют ответить на вопрос о том,

в какой степени неоптимальная частота применения таких средств обусловлена терапевтической инертностью, а в какой реальными клиническими (физиологическими) ограничениями использования их в такой клинической ситуации. Для ответа на такой вопрос попробуем обратиться к результатам анализа качества лечения пациентов с СН, которые наблюдались в условиях специализированных центров по лечению СН, в которых, по понятным причинам, можно предполагать минимальную выраженность терапевтической инертности. В таких центрах ограниченная частота применения препаратов, относящихся к определенным классам, вероятнее всего, была обусловлена “физиологическими барьерами”.

В связи с этим представляют интерес результаты анализа данных о терапии 511 пациентов с СН, наблюдавшихся в клинике, специализирующейся на лечении СН [56]. В анализ были включены данные обо всех пациентах с СНснФВ, которые наблюдались в клинике в течение не <6 мес. с возможностью усовершенствования тактики лечения. В ходе выполнения анализа учитывали частоту назначения рекомендуемых лекарственных средств и установки имплантируемых устройств (кардиовертера-дефибриллятора и устройства для ресинхронизирующей терапии). После получения данных о такой частоте, выполняли анализ с использованием алгоритма, включающего такие характеристики, как функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA), частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, а также концентрация креатинина и калия в крови, т.е. показатели, которые были указаны в критериях включения и исключения в РКИ

по оценке эффективности вмешательств, указанных в клинических рекомендациях в качестве базовых при лечении пациентов с СНснФВ. Такие показатели использовали при анализе обоснованности отказа от назначения соответствующих лекарственных препаратов или имплантации устройств.

В целом результаты анализа свидетельствовали о высокой частоте назначения β -АБ, АМКР и блокаторов РАС/вазодилаторов при наличии определенных показаний, которая достигала 98,6, 93,4 и 90,3%, соответственно. Была установлена и высокая частота имплантации устройств: при наличии показаний кардиовертера-дефибриллятора и устройства для ресинхронизирующей терапии были установлены у 75,1 и 82,1% пациентов, соответственно. Исключение составила низкая частота назначения ивабрадина: такой препарат был назначен лишь 46,3% пациентов, имеющих показания к его использованию [57]. Следует отметить, что важным маркером высокой частоты применения базовой терапии в этом исследовании была беспрецедентно высокая частота назначения сакубитрила/валсартана, которая достигала 91,4% (по данным других источников, в клинической практике [46] и даже в РКИ она не превышала 20% [13]).

Несмотря на такие в целом благоприятные тенденции в частоте применения базовой терапии в условиях специализированного центра, отмечалась относительно невысокая частота использования целевых доз указанных средств. Так, частота назначения β -АБ, АМКР и блокаторов РАС/вазодилаторов в рекомендованных целевых дозах составляла 67,5, 58,9 и 63,4%, соответственно [56], а доля пациентов, у которых в ходе наблюдения увеличивали дозу препаратов, составляла ~20%. В ходе выполнения анализа была установлена связь между использованием препаратов в неоптимальных дозах и такими характеристиками пациентов, как более пожилой возраст ($p < 0,0001$) и наличие в анамнезе инсульта или переходящего нарушения мозгового кровообращения ($p = 0,0336$).

По данным многофакторного анализа была установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения β -АБ или их применением в неоптимальной дозе и такими факторами, как пожилой возраст (отношение шансов — ОШ 1,088 при 95% ДИ от 1,009 до 1,172; $p = 0,0277$), более выраженные клинические проявления СН, соответствующие III или IV ФК по классификации NYHA (ОШ 1,617 при 95% ДИ от 1,021 до 2,561; $p = 0,0405$), и отсутствие сахарного диабета (ОШ 1,572 при 95% ДИ от 1,064 до 2,322; $p = 0,0230$). По данным такого анализа была также установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения блокаторов РАС/вазодилаторов или подбора их доз и такими характеристиками пациентов, как пожилой возраст

(ОШ 1,194 при 95% ДИ от 1,104 до 1,291; $p < 0,0001$) и III или IV ФК по классификации NYHA (ОШ 1,672 при 95% ДИ 1,046 до 2,672; $p = 0,0318$). Была также установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения АМКР или их применением в неоптимальной дозе и такими факторами, как пожилой возраст (ОШ 1,244 при 95% ДИ от 1,144 до 1,351; $p < 0,0001$) и женский пол (ОШ 1,857 при 95% ДИ от 1,164 до 2,963; $p = 0,0094$). И наконец, была установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения комбинированной трехкомпонентной терапии (β -АБ, АМКР и блокаторы РАС/вазодилаторы) или применением в ее составе неоптимальных доз препаратов и такими характеристиками, как более пожилой возраст (ОШ 1,221 при 95% ДИ от 1,125 до 1,325; $p < 0,0001$) и наличие в анамнезе перенесенного инсульта (ОШ для сравнения пациентов без инсульта в анамнезе и пациентов, перенесших инсульт, 0,262 при 95% ДИ от 0,077 до 0,902; $p = 0,0336$) [56].

Следует отметить, что несмотря на небольшое число противопоказаний к приему ингибиторов НГЛТ2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина, эффекты приема таких препаратов не изучались у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 и < 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, соответственно), и их назначение при выраженном снижении функции почек не показано пациентам с СНснФВ [57].

Следует отметить, что далеко зашедшая стадия СН в ходе выполнения данного исследования была одним из наиболее частых факторов, связанных с отсутствием назначения препаратов определенного класса или использованием недостаточно высоких доз. В целом в клинической практике такая ситуация может быть обусловлена не только ограничениями, связанными с определенными физиологическими показателями, ограничивающими возможность использования таких средств (например, низким уровнем артериального давления), но и появлением новых данных, которые позволяют предполагать о том, что при очень выраженной СН, клинические проявления которой соответствуют IV ФК по классификации NYHA, некоторые классы препаратов могут не оказывать существенного влияния на течение заболевания. Так, обращает на себя внимание, что по данным анализа в подгруппах пациентов в зависимости от исходного ФК по классификации NYHA, который был выполнен в 3 крупных РКИ современных средств для лечения СНснФВ, т.е. PARADIGM-HF, DAPA-HF и EMPEROR-Reduced [13, 41, 42], применение сакубитрила/валсартана или ингибиторов НГЛТ2 не приводило к статистически значимому улучшению прогноза у пациентов с IV ФК по классификации NYHA.

Заключение

Снижение частоты ГДСН становится одним из важных критериев эффективности терапии, несмотря на зависимость такого показателя от субъективных факторов и вариабельности показаний к ГДСН и продолжительности пребывания в стационаре. Особое внимание исследователей в последнее время привлекает показатель частоты повторных ГДСН, который может лучше отражать влияние исследуемой терапии на течение СН в целом.

По данным обсервационных исследований тактика применения стандартной базовой терапии для лечения пациентов с СНснФВ, в т.ч. и терапии, направленной на снижение частоты ГДСН, остается неоптимальной и отражается как в недостаточной частоте применения препаратов, включенных в такую терапию, так и в использовании доз препаратов, отличающихся от

целевых. В большинстве случаев неназначение оптимальной терапии для лечения СНснФВ, по-видимому, обусловлено терапевтической инертностью, но в некоторых случаях, особенно, у пациентов с СН с определенными характеристиками, физиологические факторы могут существенно ограничивать использование такой терапии. В связи с этим представляется перспективным **внедрение в клиническую практику препаратов с альтернативными механизмами действия и оптимальной безопасностью и переносимостью.**

Знаком (*) отмечены препараты, не зарегистрированные для применения в Российской Федерации.

Отношения и деятельность: публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», PP-VER-RU-0005-1.

Литература/References

- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1468-75. doi:10.1056/NEJM199111213252103.
- Packer M, Pitt B, Rouleau JL, et al. Long-Term Effects of Flosequinan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the PROFILE Trial After 24 Years. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):399-407. doi:10.1016/j.jchf.2017.03.003.
- Fiuzat M, Lowy N, Stockbridge N, et al. Endpoints in Heart Failure Drug Development: History and Future. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):429-40. doi:10.1016/j.jchf.2019.12.011.
- Goenka L, George M, Selvarajan S. End points in heart failure-are we doing it right? *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):651-9. doi:10.1007/s00228-017-2228-0.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154:260-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966-2011. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.001. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):132.
- Collins SP, Pang PS, Lindsell CJ, et al. International variations in the clinical, diagnostic, and treatment characteristics of emergency department patients with acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1253-60. doi:10.1093/eurjhf/hfq133.
- Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1082-94. doi:10.1093/eurjhf/hft095.
- Blair JE, Zannad F, Konstam MA, et al.; EVEREST Investigators. Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1640-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.056.
- Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):289-97. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.007.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med.* 2007;167:1493-502. doi:10.1001/archinte.167.14.1493.
- Maggiore AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
- Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA.* 2010;303:2141-7. doi:10.1001/jama.2010.748.
- Adams KFJr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005.
- Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37:619-26. doi:10.1007/s00134-010-2113-0.
- Eapen Z, Reed S, Yanhong L, et al. Do countries or hospitals with longer stays have lower readmission rates? Findings from the ASCEND-HF trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):727-32. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000265.
- Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159:949-55. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.019.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Day of admission and clinical outcomes for patients hospitalized for heart failure: findings from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):50-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.748376.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
- Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J.* 2012;33:2764-5. doi:10.1093/eurheartj/ehs277.
- Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation.* 2012;126(19):2317-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536.
- Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012;33:176-2. doi:10.1093/eurheartj/ehs352.
- Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):33-40. doi:10.1002/ehfj.29. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):592.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2813-20. doi:10.1093/eurheartj/ehs259.
- Allen LA, Hernandez AF, O'Connor CM, Felker GM. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2248-58. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.079.
- Ariti CA, Cleland JG, Pocock SJ, et al. Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2011;162(5):900-6. doi:10.1016/j.ahj.2011.08.003.

30. Khan MS, Sreenivasan J, Lateef N, et al. Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e008335. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008335.
31. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
32. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1777-85. doi:10.1002/ehf.1800.
33. 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.
34. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
35. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
36. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
37. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. doi:10.1056/NEJM200105313442201.
39. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
40. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
42. Verhestraeten C, Heggmont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Fail Rev.* 2020. Ahead of print. doi:10.1007/s10741-020-09979-z.
43. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al.; project research team. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(9):785-93. doi:10.1016/j.rec.2015.03.008.
44. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):514-22. doi:10.1002/ehf.510.
45. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
46. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeets FJ, et al.; Investigators C-H. Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: the CHECK-HF Registry. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):13-21. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.010.
47. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE-HF). *Circulation.* 2010;122(6):585-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471.
48. Linssen GCM, Veenis JF, Brunner-La Rocca HP, et al.; CHECK-HF investigators. Differences in guideline-recommended heart failure medication between Dutch heart failure clinics: an analysis of the CHECK-HF registry. *Neth Heart J.* 2020;28(6):334-44. doi:10.1007/s12471-020-01421-1.
49. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
50. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015;21(suppl 11):S212-20.
51. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemia in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):65-76. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.003.
52. Rossignol P, Ménard J, Fay R, et al. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1958-66. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.049.
53. Nordberg Backelin C, Fu M, Ljungman C. Early experience of Sacubitril-Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in real-world clinical setting. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1049-55. doi:10.1002/ehf2.12644.
54. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, et al., editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 Feb.
55. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract* 2014;5:141-7. doi:10.2147/AMEP.S59022.
56. Jarjour M, Henri C, de Denuis S, et al. Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines: Clinical Inertia or Physiological Limitations? *JACC Heart Fail.* 2020;8(9):725-38. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.019.
57. Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006623. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006623.



Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница?

Сидоров А. В.^{1,2}

К настоящему времени накоплен солидный объем клинических исследований, продемонстрировавших сниженный антитромбоцитарный эффект кишечнорастворимых (КР) форм низкодозовых препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК). Замедленное и неполное всасывание из щелочной среды кишечника, значительно снижающее биодоступность препарата, считается основной причиной лабораторной «аспиринорезистентности» (псевдорезистентности) к КР формам АСК. Особое значение данный феномен имеет для пациентов с острым коронарным синдромом, когда необходим быстрый эффект, а также для больных сахарным диабетом и ожирением из-за наличия у них дополнительных причин повышенной активности тромбоцитов, с одной стороны, и сниженной биодоступности АСК — с другой. Принимая во внимание, помимо вопроса эффективности, сомнительный гастропротективный эффект и более выраженное повреждающее действие на слизистую тонкой кишки, следует избегать применения КР форм АСК, в особенности у пациентов с многофакторным риском недостаточного ответа на терапию. Хорошую альтернативу представляет буферная АСК, которая быстро растворяется и частично всасывается непосредственно в желудке, обладая сопоставимой с простой АСК антитромбоцитарной активностью и схожим уровнем «аспиринорезистентности», ассоциируется с меньшим риском индуцированной энтеропатии в сравнении с КР формами АСК. Помимо того, согласно данным ряда небольших исследований и ретроспективных анализов, буферная АСК реже вызывает повреждения слизистой желудка в сравнении с КР.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, лекарственная форма, немедленное и отсроченное высвобождение, простая, буферная и кишечнорастворимая формы, аспиринорезистентность.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Сидоров А. В. — д.м.н., доцент кафедры фармакологии, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, г.н.с. ФНПЦ ПМП, ORCID: 0000-0002-1111-2441.

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

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КР — кишечнорастворимый, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ЦОГ — циклооксигеназа, ESC — Европейское общество кардиологов.

Рукопись получена 12.10.2021

Рецензия получена 20.10.2021

Принята к публикации 27.10.2021



Для цитирования: Сидоров А. В. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734

Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference?

Sidorov A. V.^{1,2}

To date, a sufficient volume of clinical studies has been accumulated that have demonstrated a reduced antiplatelet effect of enteric-coated (EC) low-dose acetylsalicylic acid (ASA). Delayed and incomplete absorption from the intestinal alkaline medium, which significantly reduces the bioavailability of drug, is considered the main reason for laboratory aspirin resistance (pseudoresistance) to EC ASA. This phenomenon is of particular importance for patients with acute coronary syndrome, when a quick effect is required, as well as for patients with diabetes and obesity due to additional causes of increased platelet activity, on the one hand, and reduced bioavailability of ASA, on the other. Given the issue of efficacy, the dubious gastroprotective effect and the more pronounced damaging effect on the mucous membrane of small intestine, the use of EC ASA should be avoided, especially in patients with a multifactorial risk of insufficient response to therapy. A good alternative is buffered ASA, which quickly dissolves and is partially absorbed directly in the stomach, having antiplatelet activity comparable to simple ASA and a similar aspirin resistance, is associated with a lower risk of aspirin-induced enteropathy in comparison with ES ASA. In addition, according to a number of small studies and retrospective analyzes, buffered ASA is less likely to cause damage to gastric mucosa compared to EC ASA.

Keywords: acetylsalicylic acid, antiplatelet agents, dosage form, immediate and delayed release, simple, buffered and enteric-coated formulations, aspirin resistance.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm (STADA company group). The author's opinion may differ from the company's opinion.

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Sidorov A. V. ORCID: 0000-0002-1111-2441.

Corresponding author: alekssidorov@yandex.ru

Received: 12.10.2021 **Revision Received:** 20.10.2021 **Accepted:** 27.10.2021

For citation: Sidorov A. V. Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — одновременно старейший и востребованный препарат с широкой областью применения. Анальгетические [1, 2], антипиретические [3, 4], противовоспалительные [5] и антитромботические [6] эффекты АСК нашли убедительное подтверждение в клинических исследованиях, метаанализах, систематических обзорах. Прием АСК сопряжен с риском нежелательных явлений, обусловленных ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). К наиболее частым из них относятся реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диспепсии, гастропатии и энтеропатии; к наиболее опасным — кровотечения [7]. Метаанализ 51 рандомизированного клинического исследования с участием >338 тыс. пациентов свидетельствует о наличии риска желудочно-кишечных и других кровотечений даже при приеме низких доз АСК [8]. Наиболее уязвимой категорией пациентов в отношении побочных эффектов АСК являются пожилые лица. Согласно данным крупномасштабных исследований, в частности, ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [9], ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [10] и ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) [11], баланс польза/риск применения антитромботических доз АСК у пожилых пациентов смещается в негативную сторону, прежде всего, вследствие увеличения частоты серьезных кровотечений. Это требует более взвешенной стратегии кардиоваскулярной профилактики у лиц старше 70 лет [12].

Потребность в минимизации негативного действия на слизистую ЖКТ привела к двум принципиальным модификациям препаратов АСК (рис. 1). Изначально использовались препараты АСК с немедленным высвобождением вещества в желудке (так называемая простая АСК). В 60-е годы XX ве-

ка были внедрены в практику буферные и кишечнорастворимые (КР) формы АСК [13]. В буферных таблетках к АСК добавлена небольшая доза антацида, при этом сохранена принципиальная фармакокинетика препарата с ранней фазой абсорбции в желудке. КР таблетки АСК покрыты оболочкой, устойчивой к действию кислой среды, поэтому растворение препарата и всасывание действующего вещества возможно только в двенадцатиперстной кишке. До открытия механизма действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) основным в патогенезе язвенно-эрозивного действия АСК считалось прямое раздражающее действие препарата с кислыми свойствами на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время наиболее опасные проявления гастротоксичности АСК рассматриваются как результат системного ингибирования ЦОГ и уменьшения продукции простагландинов, тем не менее контактное действие препарата признается решающим фактором в развитии наиболее частого побочного эффекта — НПВП-ассоциированной диспепсии [7]. По-видимому, местное действие АСК играет определенную роль и в патогенезе НПВП-энтеропатии, связанной с повышением проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, транслокацией бактерий и их компонентов в толщу слизистого и подслизистого слоя кишки и возникновением хронического воспаления с микрогеморрагиями и прочими последствиями.

Вышеописанные модификации были со временем применены и к низкодозовым препаратам АСК, используемым в целях профилактики тромботических осложнений. В данном обзоре проанализирована антиагрегантная эффективность простой, буферной и КР АСК. К сожалению, препараты простой АСК в низких (антитромботических) дозах в насто-

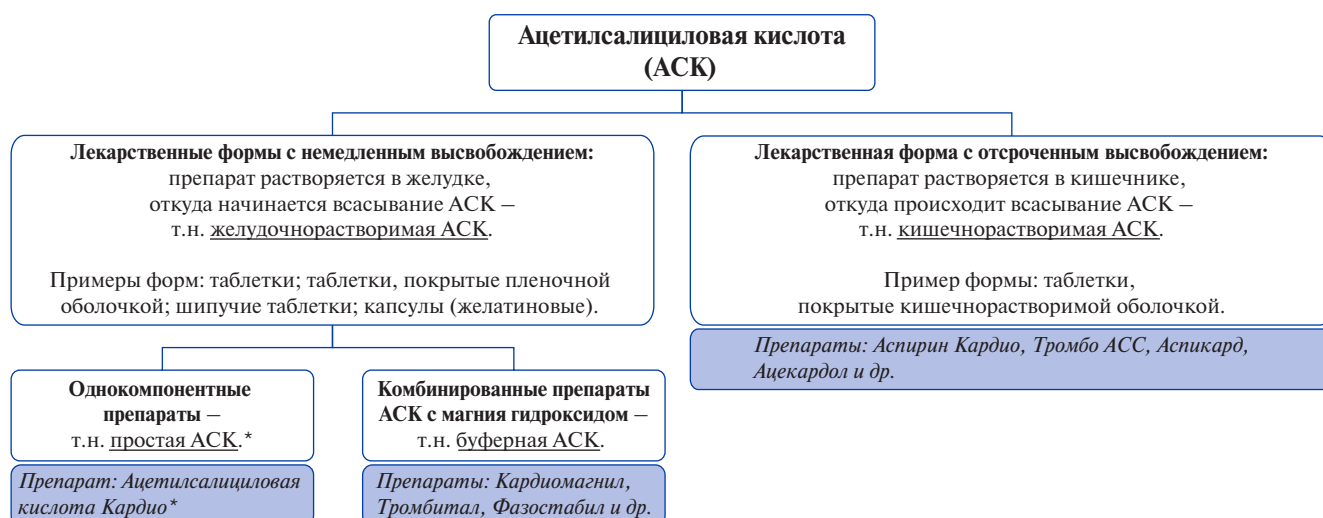


Рис. 1. Классификация зарегистрированных в России препаратов АСК в зависимости от лекарственной формы.

Примечание: * — в настоящее время в России препараты простой АСК доступны только в высоких дозировках (250-500 мг) для применения в качестве НПВП.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

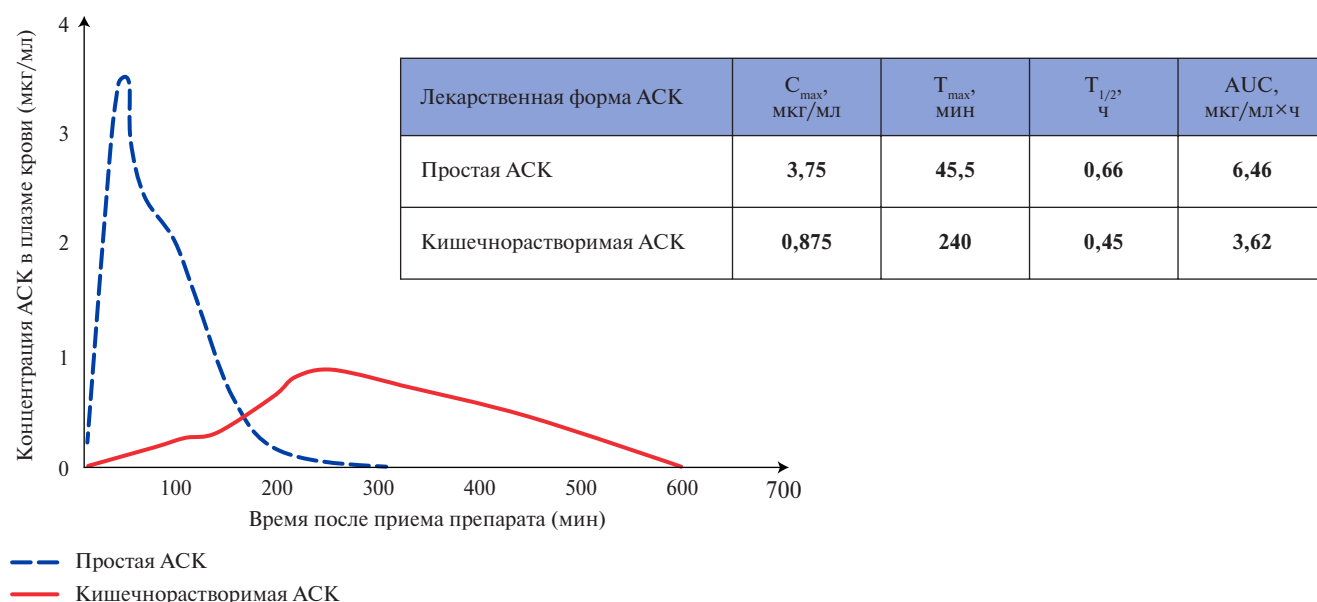


Рис. 2. Фармакокинетические кривые и параметры после однократного приема препаратов простой (325 мг × 2 таб. за 1 прием) и КР (500 мг) АСК здоровыми добровольцами (перекрестное исследование биоэквивалентности, N=10) [21].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови, $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации в крови, $T_{1/2}$ — период полувыведения, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

ящее время недоступны для применения в России. Деление таблеток, содержащих 250 мг, 325 мг или 500 мг АСК, на 2 или 4 части не гарантирует точность дозировки. Кроме того, в процессе хранения фрагментов таблетки в бытовых условиях невозможно обеспечить надежную защиту АСК от воздействия естественной влажности и сохранения количества действующего вещества.

Всасывание АСК в ЖКТ

Еще в ранних исследованиях фармакокинетики [14, 15] установлено, что при приеме простой (не модифицированной) АСК всасывание препарата начинается в желудке. АСК — слабая кислота, имеющая $pK_a = 3,5$. Напомним, что pK_a — значение pH , при котором диссоциировано 50% молекул вещества. В кислой среде желудка АСК слабо диссоциирует на ионы, оставаясь в нейтральном и, следовательно, более липофильном состоянии, что способствует ее быстрому прохождению через билипидный слой мембран клеток и всасыванию в портальный кровоток [16]. Максимальной стабильностью АСК обладает в среде с pH 2–3 [13]. Уже в портальном кровотоке происходит необратимое ацетилирование ЦОГ-1 тромбоцитов и их инактивация. Фактически, необратимое действие на тромбоциты, реализуемое в портальном кровотоке, т.е. до прохождения через печень, — это основная составляющая суммарного антиагрегантного эффекта АСК. Дело в том, что АСК имеет короткий период полужизни ($T_{1/2}$) — в среднем 15–20 мин [17]. Непосредственно в кишечнике и воротной вене АСК гидролизуются эстеразами

до салициловой и уксусной кислот; далее в печени и в системном кровотоке процесс деацетилирования происходит еще более интенсивно [18]. Салициловая кислота обладает классическими свойствами НПВП, однако, потеряв ацетильную группу, утрачивает способность необратимо ингибировать ЦОГ-1 тромбоцитов. Таким образом, вероятно больший гидролиз КР АСК в кишечнике может снижать ее биодоступность и антиагрегантный эффект.

В более щелочной среде кишечника, где значение $pH > 5,0$, АСК диссоциирует на ионы, что мешает ее абсорбции ввиду увеличения гидрофильности. К тому же, как было упомянуто выше, в кишечнике часть АСК гидролизуются с образованием салициловой кислоты, которая также всасывается, но ингибирует ЦОГ-1 лишь на короткое время (обратимо), поэтому не оказывает значимого антиагрегантного эффекта [19]. Степень абсорбции АСК в кишечнике на фоне процессов диссоциации и гидролиза очень вариабельна, поэтому концентрация АСК в портальном и системном кровотоке после приема КР таблеток может не достигать порога эффективности [19], тем более при использовании слишком малых доз препарата [20], например, 50 мг. Компенсирует большие кишечные потери АСК площадь всасывания кишечника, значительно превышающая возможности желудка. Тем не менее, максимальная концентрация в крови и биодоступность КР АСК, как правило, ниже, чем при приеме эквивалентной дозы простой АСК. Различия в величине этих параметров могут достигать почти пятикратных значений, как показано в одном из исследований биоэквивалентности

(рис. 2) [21]. Рассмотренные фармакокинетические особенности являются одной из главных причин так называемой псевдорезистентности к КР АСК, особенно актуальной для пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением [22, 23] (см. далее).

Казалось бы, добавление антацида к АСК должно ухудшить всасывание препарата в желудке из буферных таблеток вследствие повышения pH и увеличения степени ионизации АСК. Однако еще в ранних работах была показана более высокая скорость и полнота абсорбции АСК из буферных таблеток в сравнении с простыми [24, 25]. Кажущееся противоречие имеет физико-химическое объяснение. Растворимость АСК в водной среде повышается при увеличении pH [26, 27]. Антацид, выступающий в роли буферного агента, создает для частиц АСК микроокружение, ускоряющее ее растворение в желудке [13]. В свою очередь, ускоряется абсорбция и уменьшается время контакта препарата со слизистой оболочкой желудка. При этом чрезвычайно малое содержание антацида в препарате не способно изменить уровень pH в просвете желудка, а значит повлиять на степень ионизации АСК. Таким образом, доза антацида в буферных препаратах АСК способствует ускорению растворения таблетки, параллельно нейтрализуя “добавленную” препаратом кислотность, но не общую кислотность желудочного сока. Это принципиально важное замечание, т.к. использование модифицированных форм АСК (буферных или КР) не заменяет применения ингибиторов протонной помпы в целях профилактики НПВП-гастропатии в группах риска. В итоге у буферной АСК сохраняется привычная фармакокинетика с ранней фазой всасывания в желудке и смягчается прямое контактное действие препарата на слизистую оболочку. Следует оговориться, что исследования, продемонстрировавшие лучшую растворимость и скорость всасывания буферной АСК, проводились в 1960-1970-х гг [24, 25]. В них изучались препараты, содержащие относительно высокие дозы АСК (300-325 мг) и пропорционально большее количество антацидного компонента. Тем не менее результаты данных исследований позволили убедиться в справедливости теоретических предпосылок, объясняющих улучшение растворимости и абсорбции буферной АСК.

Помимо собственно растворимости, на скорость всасывания и наступления эффекта АСК влияет время дезинтеграции (распада) таблетки. В исследованиях скорость всасывания АСК из жидких пероральных форм была выше, чем из твердых [28-30]. Более того, в нескольких работах подтверждена корреляция между скоростью растворения препарата и скоростью абсорбции АСК [31-33]. КР покрытие замедляет дезинтеграцию таблетки, поэтому всасывание АСК из таких таблеток в кишечнике происходит позже и медленнее по сравнению с простыми

и буферными таблетками. В частности, в упомянутом выше исследовании [21], концентрация АСК, обнаруживаемая методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, появлялась лишь через 30 мин после приема КР таблетки, тогда как уже в течение 10 мин после приема простой таблетки в крови определялись значительные количества АСК (рис. 1). Очевидно, что скорость наступления эффекта КР АСК в гораздо большей степени зависит от особенностей ЖКТ — pH кишечной среды, скорости опорожнения желудка, которая может замедляться не только с возрастом или в связи с сопутствующей патологией, но и при приеме пищи. Медленная скорость развития эффекта КР АСК наиболее критично сказывается на антитромботической эффективности в неотложных ситуациях. Поэтому при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST или остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST рекомендуется разжевать таблетку АСК [34-36]. Более того, рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (Рекомендации ESC, 2017) предусматривается необходимость выбора простой (не КР) АСК для применения в составе двойной антитромбоцитарной терапии с ингибитором P2Y₁₂ всем пациентам, которым планируется первичное чрескожное коронарное вмешательство, и отсутствуют противопоказания [34].

Таким образом, распадаемость и растворимость лекарственной формы, а также полнота абсорбции АСК — основные факторы, лимитирующие скорость наступления и выраженность антиагрегантного эффекта, и различающиеся у форм с немедленным (простой и буферной АСК) и отсроченным высвобождением (КР АСК). Следующие этапы фармакокинетики — первичный метаболизм в печени, распределение и элиминация — не зависят от лекарственной формы и не имеют принципиальных различий при приеме антитромботических препаратов АСК [37]. Предположение о том, что гидроксид магния, входящий в состав буферных таблеток, за счет ошелачивания мочи ускоряет экскрецию АСК почками и тем самым может снижать эффективность препарата, несостоятельно по ряду причин. Прежде всего, гидроксид магния — невсасывающийся антацид, практически лишенный системного действия [38]. Более того, с учетом его количества в буферной АСК, а также функционирования буферных систем крови и почек, вряд ли следует ожидать хоть сколько-нибудь заметного изменения pH мочи после приема таких препаратов.

Данные клинических исследований сравнительной эффективности антитромботических препаратов АСК в разных лекарственных формах

Клиническая эффективность антитромботического средства должна оцениваться количеством пред-

Таблица 1

Характеристики и основные результаты исследований, включенных в анализ Haastруп PF, et al. [51]

Исследование, год	Участники, N	Ключевой параметр	Результаты
Patrignani P, et al., 2014	Здоровые добровольцы, N=24	Ацетилирование ЦОГ и снижение концентрации тромбосана	Недостаточное ацетилирование ЦОГ после однократного приема 100 мг КР АСК. Достижение достаточного ответа через 6 сут. приема
Grosser T, et al., 2013	Здоровые добровольцы, N=400	Снижение активности ЦОГ >60%	Достаточный ответ через 8 ч после однократной дозы у 83% принимавших КР АСК 325 мг vs 100% принимавших простую АСК 325 мг. Через 1 нед. приема АСК достаточный ответ у 98% не ответивших на прием однократной дозы
Cox D, et al., 2006	Здоровые добровольцы, N=71	Подавление синтеза TxB_2 >95%	Достаточный ответ через 2 нед. приема у 87% участников, принимавших КР АСК 75 мг vs 100% принимавших простую АСК 75 мг/сут.*
Peace A, et al., 2010	Пациенты со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями, N=236	TxB_2 <10 нг/мл	4,2% случаев недостаточного ответа после приема 75 мг КР АСК. После переключения на простую АСК 75 мг/сут.* у 70% пациентов достигнут достаточный ответ
Maree A, et al., 2005	Пациенты со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями, N=131	TxB_2 <2,2 нг/мл	Недостаточный ответ у 44% пациентов, ежедневно принимавших КР АСК 75 мг
Ridker P, et al., 1996	Здоровые добровольцы, N=22	Снижение синтеза тромбосана и простагличина	Через 2 нед. приема 100 мг КР и простой АСК различий не обнаружено
Bochner F, et al., 1991	Здоровые добровольцы, N=12	Время достижения C_{max}	Замедленное растворение и всасывание после приема 100 мг КР АСК в сравнении с простой АСК

Примечание: * — АСК в форме диспергируемых таблеток.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, Tx — тромбосан, ЦОГ — циклооксигеназа.

упрежденных тромботических событий. Эффективность 12-недельного приема АСК в дозе 324 мг/сут. в отношении снижения риска суммы случаев инфаркта миокарда и смерти на 51% у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения была впервые продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 1983г (N=1266) [39]. Последовавшие исследования подтвердили эффективность низких доз АСК, в т.ч. в составе комбинированной терапии, в профилактике тромботических осложнений у пациентов с разными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 40–43] и симптомным поражением периферических артерий, в т.ч. при атеросклерозе сонных артерий [6, 44–46]. Для сравнения клинической эффективности двух препаратов АСК потребовалось бы продолжительное исследование с включением большого количества участников, что сопряжено со значительными финансово-экономическими и прочими проблемами. В связи с этим прибегают к суррогатным методам оценки эффективности. К ним относятся различные инструментальные методы определения функциональной активности тромбоцитов (оптическая агрегометрия по Борну, импедансная агрегометрия, прикроватные “быстрые” тесты с помощью систем PFA-100, VerifyNow и др., метод Plateletworks, ротационная тромбоэластометрия, проточная цитометрия и пр.) [47, 48]. Для оценки ответа на терапию АСК используется также определение концентрации стабильных метаболитов A_2 в крови (TxB_2) или мо-

че (11-дегидро- TxB_2) [47]. Каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками, однако до сих пор ни один из них не валидирован для оценки эффективности антитромботической терапии в клинической практике. Более того, повышенную функциональную активность тромбоцитов, по-видимому, не следует рассматривать в качестве единственного неблагоприятного прогностического маркера, а учитывать ее в комплексе с остальными факторами риска [49, 50]. С другой стороны, четко не определены целевые значения показателей функциональной активности тромбоцитов и уровня тромбосана для профилактики неблагоприятных тромботических событий.

Так, на основании результатов нескольких клинических исследований, Haastруп PF, et al. проанализировали влияние КР покрытия на фармакокинетику и антитромбоцитарный эффект препаратов АСК (табл. 1) [51].

Как видно, включенные в анализ сравнительные исследования простой и КР АСК проводились в разное время с участием здоровых добровольцев и пациентов с кардиоваскулярной патологией, использовались различные суррогатные точки эффективности. При этом во всех исследованиях, за исключением одного, отмечался сниженный антитромботический эффект КР АСК по сравнению с простой. Авторы связывают такие результаты с меньшей биодоступностью КР АСК вследствие ее замедленного растворения и всасывания.

Таблица 2

**Ассоциация приема разных форм низкодозовых препаратов АСК
с диагнозом желудочно-кишечных осложнений у пациентов из исследования Takada M, et al. [59]**

Осложнение (код по МКБ-10)	6 мес.		12 мес.	
	КР АСК	Буферная АСК	КР АСК	Буферная АСК
Язва (K25, K26, K27, K28)	1,58 [1,26; 2,06]	0,51 [0,26; 0,99]	1,39 [1,26; 2,06]	0,56 [0,32; 0,96]
Гастрит или дуоденит (K29)	1,30 [1,03; 2,65]	1,22 [0,71; 2,12]	1,10 [0,91; 1,33]	1,01 [0,66; 1,57]
Желудочно-кишечное кровотечение (K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286)	1,89 [0,80; 4,82]	0,49 [0,01; 9,46]	1,65 [0,77; 3,69]	0,32 [0,01; 3,92]
Мелена (K921)	14,38 [2,19; 607,95]	-	20,83 [3,33; 863,25]	-

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый.

Интересно, что сниженный ответ на КР форму может сохраняться при курсовом приеме препарата, достаточном для достижения стационарной концентрации АСК в крови, даже с учетом ее замедленного всасывания в кишечнике. Таким образом, КР и простая АСК могут быть не биоэквивалентными, что влечет за собой риск недостаточно эффективной профилактики тромбоза при использовании КР форм препарата [51].

Идея “защиты желудка” и реальность

Обсуждение безопасности препаратов АСК не является темой настоящей публикации, однако оставить этот вопрос без внимания было бы неправильно. Основная идея модификации простой АСК заключалась в уменьшении негативного действия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. В случае КР АСК эта идея фактически не была реализована. Хотя в нескольких эндоскопических исследованиях с участием здоровых добровольцев отмечалось меньшее повреждающее действие низких доз КР АСК на слизистую желудка, в клинических исследованиях продолжительный прием таких препаратов пациентами старших возрастных групп не выявил преимуществ с точки зрения уменьшения частоты желудочно-кишечных кровотечений и язвообразования по сравнению с простой АСК [52-54]. Более того, риск развития НПВП-ассоциированной энтеропатии (язвы, геморрагии тонкой кишки и прочие проявления) на фоне приема КР АСК в сравнении с простой и буферной формами препарата может быть даже выше [55-57]. Проспективное многоцентровое исследование, выполненное в Японии и включавшее 205 пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение, как минимум, 3 мес., продемонстрировало значимое увеличение вероятности повреждений слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием КР формы в 4 раза по сравнению с буферной формой (отношение шансов (ОШ) 4,05, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,49; 11,0]) [58]. Более выраженное энтеропатическое действие КР АСК по сравнению с простой или буферной формами может

быть связано с повышением концентрации препарата в проксимальных отделах тонкой кишки и усилением местнораздражающего действия на слизистую, а также с усилением ингибирующего влияния на ЦОГ эпителиоцитов [59].

В свою очередь, препараты буферной АСК в нескольких российских и японских исследованиях продемонстрировали значимо меньшую частоту симптомов диспепсии и поражения слизистой желудка (эритематозно-геморрагические изменения, эрозии, язвы) в сравнении с простой и КР формами, в т.ч. при длительном сравнении в течение 12 мес. [59-61]. В частности, Takada M, et al. проанализировали базу данных пациентов в Японии за 2005-2011 гг, включавшую ~1,2 млн человек, из них буферную АСК (81 мг) или КР АСК (100 мг) принимали, соответственно, ~20 тыс. и 120 тыс. больных [59]. С помощью статистического анализа симметрии последовательности событий установлено, что пациентам, принимавшим КР АСК, значимо чаще назначались ингибиторы протонной помпы по сравнению с пациентами, получавшими буферную АСК (25,4% и 14,4%, соответственно). Однако образование язв и появление мелены в течение 6 и 12 мес. с момента начала приема препарата, а также диагноз гастрита или дуоденита в течение первых 6 мес. терапии значимо ассоциировались только с приемом КР АСК (табл. 2). Таким образом, авторы исследования пришли к выводу о более высоком риске развития желудочно-кишечных осложнений у пациентов, принимавших низкодозовые препараты КР АСК по сравнению с буферной.

Как было рассмотрено выше, уменьшение повреждающего действия буферной АСК на слизистую желудка может быть обусловлено не столько антацидным эффектом, как таковым (в силу малого количества антацида в составе препарата), сколько ускорением растворения и всасывания АСК, что в итоге уменьшает время ее контакта со слизистой оболочкой желудка [59].

Следует оговориться, что существуют исследования, не выявившие значимой разницы в поврежда-

ющем действии на слизистую желудка препаратов простой, буферной и КР АСК [62]. Объяснением таких результатов служит системный характер серьезных гастроинтестинальных нежелательных явлений АСК, который не зависит от лекарственной формы препарата (аналогично другим НПВП) [7]. Наконец, в некоторых исследованиях обнаруживалась более высокая частота осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне приема буферной АСК в сравнении с КР [63, 64].

Феномен “аспиринорезистентности” и особые категории пациентов

Проблема так называемой “резистентности”, или нечувствительности к АСК, активно обсуждается на протяжении последних лет. Несмотря на убедительную доказательную базу антитромботической эффективности, терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 42, 65]. Распространенность “аспиринорезистентности” по данным литературы варьирует в достаточно широких пределах — от 4 до 56% [66, 67]. Такой разброс во многом обусловлен отсутствием общепринятой методики, критериев оценки и даже единого общепринятого определения термина “резистентности” к АСК.

Принято выделять клиническую и лабораторную (биохимическую) “аспиринорезистентность” [68, 69]. О клинической “резистентности” говорят, когда на фоне терапии АСК у пациента возникает атеротромбоз, т.е. фактически речь идет о неэффективности терапии, независимо от ее причины. Под лабораторной “резистентностью” понимают недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне терапии АСК, подтвержденное лабораторными методами [70]. Наиболее свежий анализ эпидемиологии “аспиринорезистентности” выполнили Ebrahimi P, et al. на основании 65 исследований, включавших 10729 пациентов с кардиоваскулярной патологией [71]. Средняя распространенность лабораторной “аспиринорезистентности” в данной популяции составила 24,7% (95% ДИ [21,4; 28,4]). Причем в исследованиях, выполненных в Европе и Азии, она оказалась практически одинаковой — соответственно, 25,7% (95% ДИ [22,4; 29,4]) и 27,3% (95% ДИ [22,4; 29,4]). Кроме того, подтвердился отмеченный в ранних сообщениях факт более высокого риска “аспиринорезистентности” у женщин по сравнению с мужчинами: ОШ 1,16 (95% ДИ [0,87; 1,54]).

Причинам “аспиринорезистентности” посвящены отдельные публикации. Список этих причин включает разнообразные факторы — от некомплаентности терапии и сопутствующей патологии до полиморфизма генов, кодирующих ферменты и рецепторы тромбоцитов [70, 72]. Опираясь на данные обзора Naastrup PF, et al. [51], можно предположить, что су-

щественная доля “аспиринорезистентности” может быть обусловлена использованием препаратов КР АСК. Особенно актуален выбор лекарственной формы АСК для пациентов с СД и ожирением, поскольку гипергликемия, гиперлипидемия и избыточный вес считаются дополнительными факторами риска сниженной эффективности АСК [73].

К возможным дополнительным причинам сниженного ответа на АСК у пациентов с СД относятся следующие [73–77]:

- повышение оборота тромбоцитов (молодые тромбоциты содержат ЦОГ-2, на которую не действуют малые дозы АСК);
- гликирование белков поверхности тромбоцитов и снижение текучести мембраны, облегчающее адгезию тромбоцитов;
- повышение экспрессии GPIIb/IIIa рецепторов и белка клеточной адгезии Р-селектина на тромбоцитах в условиях гиперосмолярности плазмы;
- снижение экспрессии простаглицлиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов;
- диабетическая гастроэнтеропатия и нарушение абсорбции АСК.

Достаточно наглядно роль лекарственной формы в развитии лабораторной “резистентности” к АСК у пациентов группы риска продемонстрировали Bhatt DL, et al. [22]. Они провели слепое рандомизированное перекрестное исследование в рамках программы разработки нового препарата, представляющего из себя комплекс АСК с фосфолипидом в капсулах. Разрабатываемый препарат сравнивался с простой и КР АСК в одинаковой дозировке 325 мг. Препараты назначались 40 пациентам с СД 2 типа и ожирением без явных сердечно-сосудистых заболеваний (65% мужчин; средний возраст $52,95 \pm 10,12$ года; средний уровень гликированного гемоглобина $7,24 \pm 1,03\%$; средний индекс массы тела (ИМТ) $34,45 \pm 2,72$ кг/м²). За нечувствительность (“резистентность”) к АСК принималось ингибирование синтеза ТхВ₂ плазмы <99% в сравнении с исходной концентрацией либо остаточная концентрация ТхВ₂ плазмы >3,1 нг/мл в любой момент времени в течение 72 ч приема таблеток АСК 325 мг/сут. (3 дозы). Более половины пациентов (52,8%), принимавших КР таблетки, соответствовали критериям нечувствительности к АСК, тогда как к простой АСК нечувствительными оказались только 15,8% участников ($p < 0,001$) (рис. 3 А). Помимо меньшей эффективности, обращала на себя внимание высокая вариабельность ингибирования продукции ТхВ₂ под влиянием КР АСК. Для поиска причин таких различий авторы исследовали концентрацию АСК в плазме крови после приема первой дозы препаратов в тех же временных точках, в которых производилось определение концентрации ТхВ₂. Оказалось, что средние значения $C_{\max}$ (максимальной концен-

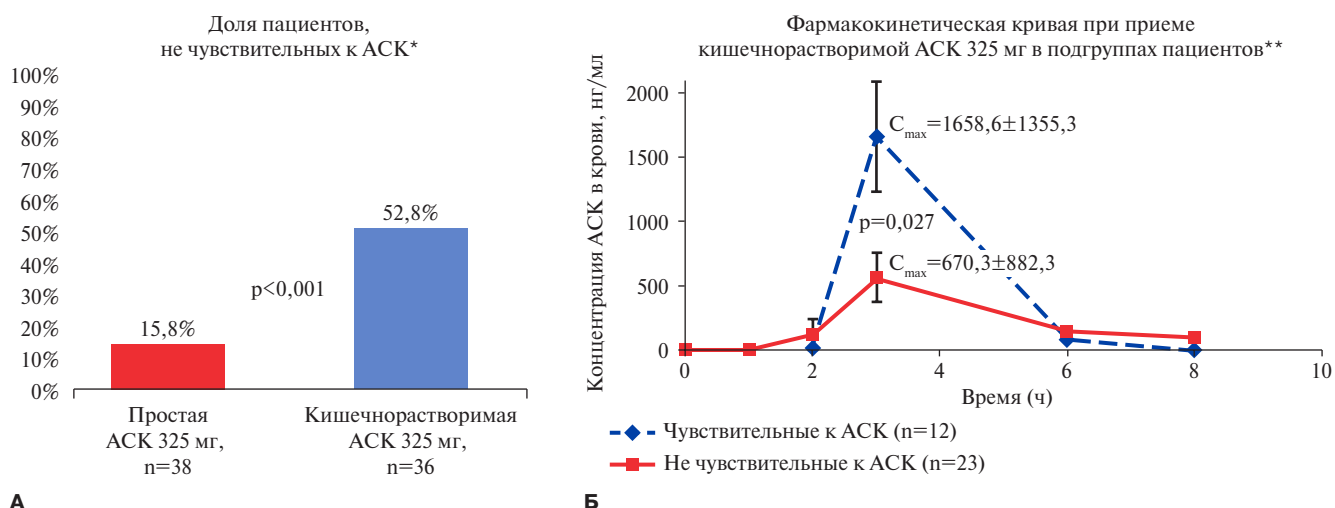


Рис. 3. Доля пациентов с СД 2 типа, не чувствительных к разным формам АСК (**А**), и фармакокинетические кривые после приема КР АСК 325 мг в подгруппах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию (**Б**) [22].

Примечания: * — критерии нечувствительности к АСК: ингибирование *ex vivo* синтеза ТхВ₂ плазмы <99% в сравнении с исходной концентрацией или остаточная концентрация ТхВ₂ плазмы >3,1 нг/мл в любой момент времени в течение 72 ч приема АСК 325 мг/сут. (3 дозы); ** — после приема первой дозы препаратов. **Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры после приема первой дозы простой и КР АСК у пациентов с СД 2 типа в исследовании Bhatt DL, et al. [22]

Параметр	Простая АСК 325 мг (n=35)	КР АСК 325 мг (n=29)	p
C _{max} , нг/мл	1442,47	538,93	<0,0001
T _{max} , ч	1,1±0,4	3,5±1,2	<0,0001
AUC _{0-t} , нг×ч/мл	1963,7	455,8	<0,0001

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, T_{max} — время достижения максимальной концентрации в крови, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

трации) и AUC (площади под фармакокинетической кривой; отражает биодоступность) после приема КР АСК были меньше, чем после приема простой АСК, соответственно, в 2,7 и 4,3 раза (p<0,0001) (табл. 3). При этом максимальная концентрация АСК из КР таблетки достигалась в плазме крови в 3 раза медленнее. Регрессионный анализ показал, что более низкая скорость и степень абсорбции АСК из КР таблетки ассоциируются с более слабым ингибированием ЦОГ-1 и подавлением продукции ТхВ₂. Результаты *post-hoc* анализа подтвердили данную взаимосвязь. При выполнении *post-hoc* анализа пациентов классифицировали как чувствительных к КР АСК на основании подавления продукции ТхВ₂ на 99% после приема первой дозы препарата. Оказалось, что у пациентов, чувствительных к КР АСК, достигалась значимо более высокая C_{max} по сравнению с ее величиной у нечувствительных пациентов (рис. 3 Б). Более того, она была сопоставима с C_{max} после приема простой АСК. Авторы исследования пришли к выводу, что у значительной доли пациентов, получавших КР АСК, не удастся добиться полного подавления продукции ТхВ₂ вследствие неполной абсорбции препарата. Таким образом, сниженная

биодоступность АСК может обуславливать феномен “аспиринорезистентности” у пациентов с СД. Поэтому таким пациентам предпочтительно назначать АСК в желудочнорастворимых формах — препараты простой или буферной АСК.

У пациентов с избыточной массой тела и ожирением сниженный антитромботический эффект АСК может быть связан с увеличением скорости оборота тромбоцитов и их избыточной активацией (само по себе ожирение ассоциируется с протромботическим состоянием на фоне системного субклинического воспаления — т.н. low grade inflammation); определенное значение также может иметь усиление метаболической функции печени и увеличение объема распределения препарата [68, 78]. Метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований по первичной кардиоваскулярной профилактике (N=117279) продемонстрировал снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема низких доз АСК только у пациентов с массой тела 50-69 кг [23]. У пациентов, весивших 70 кг и более, профилактический эффект АСК в дозе 75-100 мг/сут. отсутствовал, однако в более высоких дозах (не менее 300 мг/сут.) он вновь становился ста-

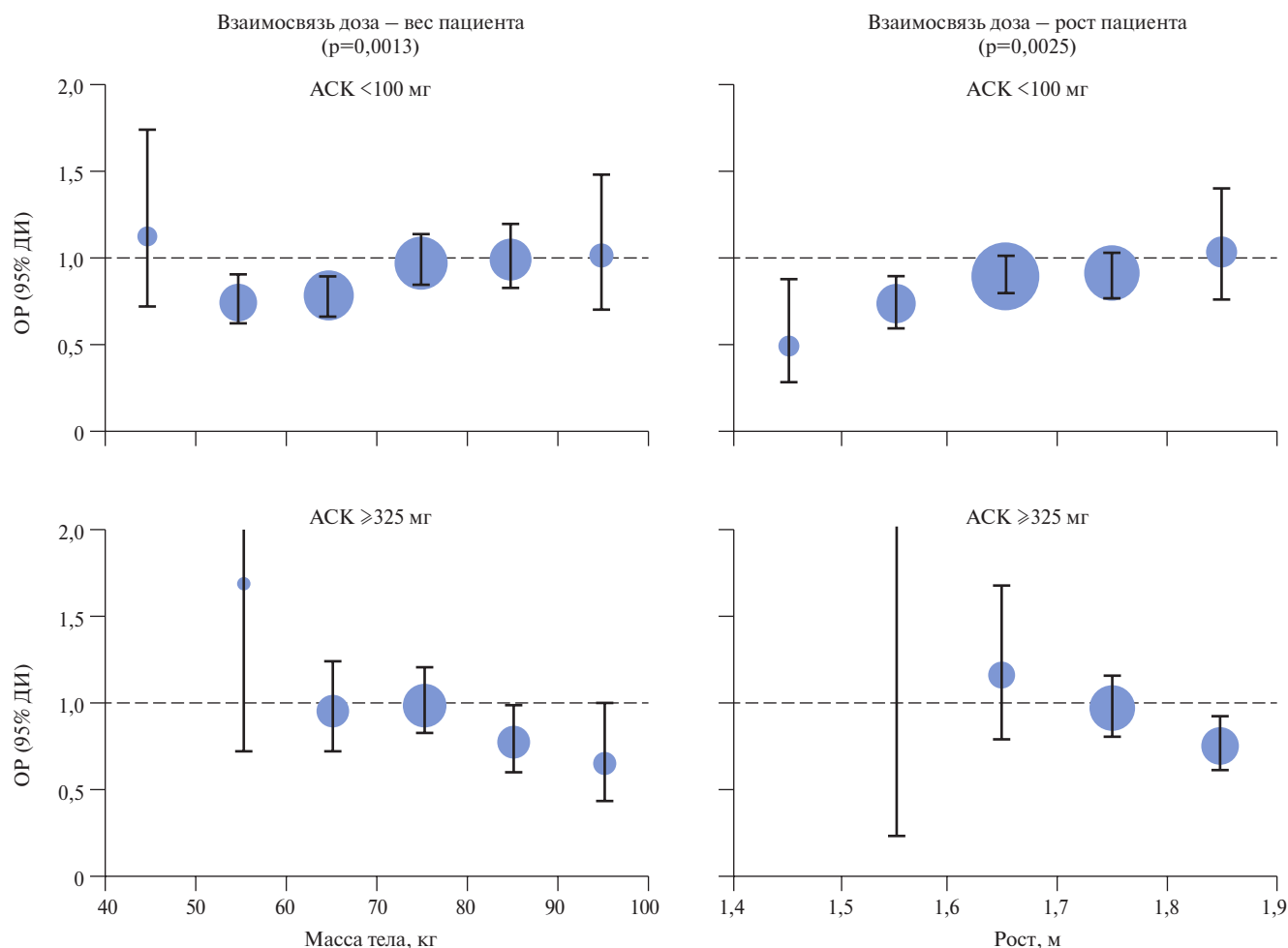


Рис. 4. Влияние АСК в сравнении с контролем на риск сердечно-сосудистых событий в исследованиях по первичной профилактике, стратифицированное по весу и росту пациента и дозе АСК [23].

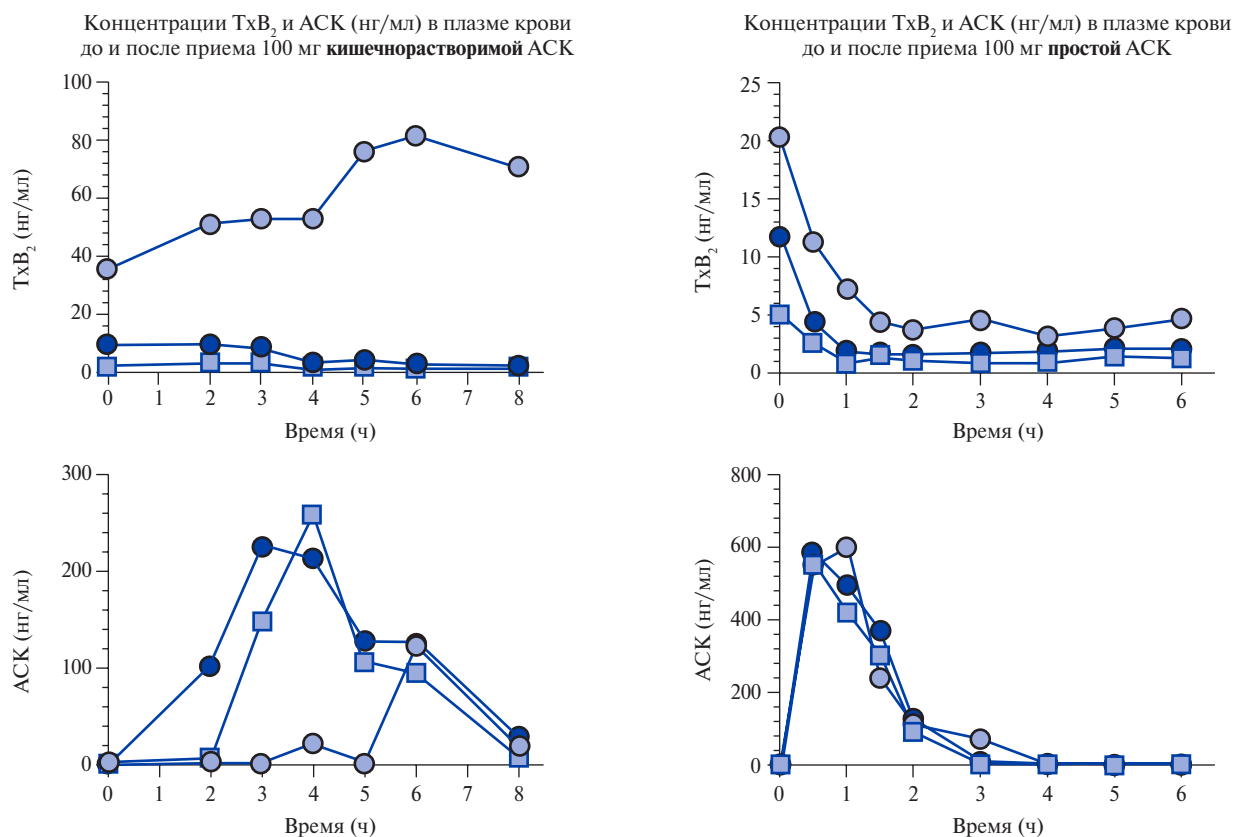
Примечание: в анализ включались пациенты без ожирения (ИМТ <30 кг/м²).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков.

тистически значимым. Зависимость эффекта АСК от массы тела пациента сохранялась даже после исключения из анализа пациентов с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²). Аналогичный тренд выявлялся при исследовании взаимосвязи дозы АСК и роста пациента (рис. 4).

Sox D, et al., исследование которых вошло в вышеупомянутый обзор Haastrup PF, et al. [51], предположили, что распространению “аспиринорезистентности” могло способствовать увеличение популярности КР АСК [20]. В результате проведения перекрестного исследования биоэквивалентности с участием 71 здорового добровольца авторы сравнили 5 препаратов АСК, три из которых в форме таблеток, покрытых КР оболочкой (75 мг), один препарат простой АСК в форме диспергируемых таблеток (75 мг) и еще один комбинированный препарат, содержащий АСК 25 мг с быстрым высвобождением и дипиридамол 200 мг с модифицированным высвобождением в капсулах (принимался дважды).

Оценивалась концентрация ТхВ₂ в плазме и индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов до и после 14 дней приема препарата. Согласно дизайну исследования, каждый участник принимал 2 из исследуемых препаратов с 14-дневным отмывочным периодом между курсами. В результате все исследуемые препараты оказались менее эффективными по сравнению с простой формой АСК. Неэффективность терапии (ингибирование синтеза ТхВ₂ <95%) выявлена у 14 участников (ни один из них не принимал простую АСК). В данном исследовании также отмечалась зависимость эффекта АСК от веса пациента. Используя логистическую регрессию, авторы установили, что пациент с массой тела 80 кг имеет 20% риск неэффективности терапии. В целом вероятность неэффективности терапии возрастает с 10 до 50% при увеличении массы тела с 70 до 90 кг, а вероятность неполного терапевтического ответа (ингибирование синтеза ТхВ₂ <99%) возрастает с 40 до 90% при увеличении массы тела с 60 до 100 кг.



	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК	Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК	p
C_{max} , нг/мл	477,6 (333,2-621,5)	425,2 (372,5-672,9)	0 (0-245,4)	0,022
AUC , нг×ч/мл	693,8 (498,8-900,8)	820,2 (709,3-1200)	0 (0-395)	0,004

	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК	Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК	p
C_{max} , нг/мл	593,3 (441,3-1164)	740 (559,4-1172)	952,2 (313,7-1096)	0,826
AUC , нг×ч/мл	850,4 (656-1047)	859,4 (638,8-1277)	924,2 (832,9-1141)	0,613

- Здоровые добровольцы
- Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК
- Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК

Рис. 5. Медиана концентраций TxB₂ (метаболитов в моче) и АСК в плазме крови до и после приема 100 мг КР и простой АСК здоровыми добровольцами и пациентами с эссенциальной тромбоцитемией [80].

Примечание: данные в таблицах представлены в виде медианы с интерквартильным размахом; время 0 — перед приемом АСК утром в день исследования.
Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

Проблема низкой биодоступности КР АСК и неполного ингибирования функции тромбоцитов, особенно у пациентов с избыточным весом, нашла отражение в позиции экспертов ESC [79]. “В отсутствие убедительных доказательств преимущества КР АСК по сравнению с ее простыми формами с точки зрения гастроинтестинальной безопасности, следует отдавать предпочтение простой АСК при назначении монотерапии пациентам с ИМТ >35 кг/м² или весом >120 кг. Имеется лишь ограниченное количество данных относительно дозировки АСК пациентам с ИМТ ≥40 кг/м² и перенесшим бариатрическую операцию. Целесообразно удваивать суточную дозу АСК или сокращать интервал дозирования (принимать

препарат дважды в день) у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м². Одной из целей терапии должно быть соблюдение долгосрочной приверженности терапии препаратами АСК в низких дозах, в особенности у пациентов с ожирением”. Таким образом, как и у больных СД, у пациентов с ожирением крайне желательно избегать назначения КР АСК. Предпочтения следует отдавать препаратам простой или буферной АСК, частично всасывающихся в желудке и обладающих большей биодоступностью.

Наиболее свежая работа по рассматриваемой теме выполнена Scavone M, et al. [80]. Они исследовали ответ на КР и простую АСК в дозе 100 мг/сут. у 17 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (сред-

ний возраст 65 лет). Контролем служили 10 здоровых добровольцев (средний возраст 53 года). Пациентам с эссенциальной тромбоцитемией из группы высокого риска по развитию тромбоза крупных сосудов показаны низкие дозы АСК. Однако согласно наблюдениям, полного подавления продукции TxB_2 не достигается примерно у 80% пациентов, принимающих АСК в дозе 100 мг/сут. [81]. Показано, что высокий уровень TxB_2 в плазме спустя 24 ч после приема последней дозы АСК у данных пациентов обусловлен высокой скоростью оборота тромбоцитов и, соответственно, появлением в течение суток в кровотоке новых тромбоцитов с активной ЦОГ, которая не может быть ингибирована в силу короткого $T_{1/2}$ препарата [82]. Прием АСК дважды в сутки приводил к контролю синтеза TxB_2 на протяжении суток [82]. Планируя свое исследование, Scavone M, et al. предположили, что недостаточная эффективность КР АСК в дозе 100 мг/сут. у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией может быть обусловлена сниженной биодоступностью препарата. Тем более, что отсутствие эффекта в первые часы после приема АСК невозможно объяснить повышенной скоростью оборота тромбоцитов. Для проверки гипотезы авторы исследовали концентрацию TxB_2 , АСК и салициловой кислоты в плазме крови непосредственно перед очередной дозой КР АСК (100 мг утром) и в течение 8 ч после ее приема. Помимо этого, изучалась активность АСК-деацетилаз в крови, ингибирование коллаген-индуцированной продукции TxB_2 в присутствии АСК (10-1000 мкмоль) *in vitro*, определялось количество ретикулярных тромбоцитов и общее количество тромбоцитов. Точно такие же исследования проводились после 7-дневного приема простой АСК 100 мг/сут. теми же пациентами и здоровыми добровольцами. В результате исследования установлено, что ингибирование синтеза TxB_2 *in vitro*, как и активность АСК-деацетилаз в крови не различались между группами пациентов и здоровых добровольцев. Однако при приеме КР формы препарата у 6 из 17 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией концентрация АСК и салициловой кислоты в плазме были очень низкими или вовсе неопределяемыми (рис. 5). Эти же пациенты оказались нечувствительными к препарату (критерий: уровень TxB_2 в плазме крови через 6 ч после приема 100 мг КР АСК $>5,61$ нг/мл или $2,28$ нг/ 10^8 тромбоцитов). Интересно, что в группе здоровых добровольцев не отмечалось такой межиндивидуальной вариабельности в фармакокинетике и фармакодинамике КР АСК. В отличие от КР, простая АСК способствовала снижению концентрации TxB_2 в плазме крови у всех пациентов, в т.ч. нечувствительных к КР форме препарата. При этом концентрация АСК и салициловой кислоты в плазме крови была выше, чем после приема КР формы. Авторы рекомендуют для эффективного ингибиро-

вания функции тромбоцитов у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией использовать простую АСК. В данном исследовании уровень TxB_2 в плазме крови у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией значимо коррелировал с количеством ретикулярных тромбоцитов и общим количеством циркулирующих тромбоцитов. Поскольку повышенная скорость оборота тромбоцитов не подтвердилась (% ретикулярных тромбоцитов был в пределах нормы), авторы считают достаточным назначение простой АСК 1 раз/сут. пациентам с нормализованным на фоне циторедуктивной терапии количеством тромбоцитов. При повышенном количестве тромбоцитов может быть целесообразным назначение простой АСК дважды в сут. [80].

В отечественных исследованиях также изучалась проблема “аспиринорезистентности” и антитромбоцитарной эффективности разных форм АСК. В рандомизированном исследовании Ломакин Н. В. и др. сравнивали антиагрегантную активность КР (Тромбо АСС, 100 мг/сут.) и буферной (Кардиомагнил, 75 мг/сут.) АСК у стабильных пациентов с сердечно-сосудистой патологией ($N=60$ пациентов 42-92 лет) [83]. Препараты принимались в течение 7 дней. За резистентность к АСК принималась степень агрегации тромбоцитов ≥ 550 ARU (единиц реактивности на аспирин) в тесте VerifyNow. В исследовании выявлены значимые различия в антиагрегантном действии сравниваемых препаратов АСК. За 7 дней терапии Кардиомагнил способствовал значимо более выраженному подавлению синтеза TxB_2 по сравнению с Тромбо АСС — соответственно, на 54,4% и 34,7% относительно исходного состояния. Это ассоциировалось с меньшим уровнем “резистентности” в группе пациентов, принимавших Кардиомагнил, — 15,4% vs 21,2% при приеме Тромбо АСС ($p \leq 0,05$).

Ранее Баркаган З.С. и Котовщикова Е.Ф. продемонстрировали вариабельный ответ пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тромбофилиями ($N=379$ пациентов 18-60 лет) на простую (150 мг/сут.), КР (Тромбо АСС, 100 мг/сут.) и буферную (Кардиомагнил, 75 мг/сут.) АСК [61]. Исходно у всех включенных в исследование пациентов отмечалась повышенная спонтанная ($30,2 \pm 2,2\%$) и индуцированная аденозинфосфатом ($80,1 \pm 1,4\%$) и адренином ($84,3 \pm 2,6\%$) агрегация тромбоцитов. Контрольную группу составили 127 здоровых людей того же возраста. Трехмесячная терапия препаратами АСК способствовала снижению средних показателей индуцированной и спонтанной агрегации тромбоцитов. Однако КР форма Тромбо АСС по влиянию на агрегацию тромбоцитов статистически значимо уступала простой АСК и буферной АСК — Кардиомагнилу (рис. 6). Интересно, что частота “аспиринорезистентности” в группе Кардиомагнила

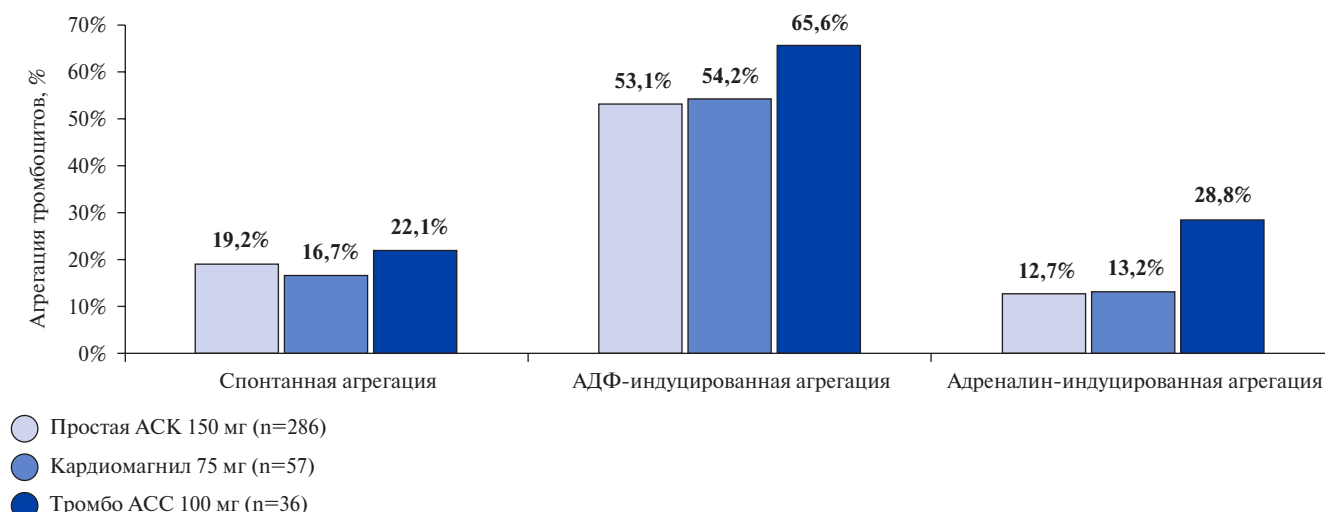


Рис. 6. Влияние разных форм АСК на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов [61].

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота.

была примерно в 2 раза ниже, чем в группе простой АСК, хотя сами авторы не исключают случайный характер этой разницы ввиду малого числа наблюдений. Частота нарушений со стороны ЖКТ была наибольшей при приеме простой АСК и наименьшей — на фоне терапии Кардиомагнилом.

Заключение

Отношение к КР АСК в настоящее время достаточно сдержанное, о чем в т.ч. свидетельствуют клинические рекомендации ESC и позиция экспертов ESC [34, 79]. Буферные антиагрегационные препараты АСК распространены в Японии, Дании, Прибалтике и других странах постсоветского пространства, России и др. Интересно, что в упомянутом исследовании, впервые доказавшем эффективность АСК во вторичной профилактике инфаркта миокарда и смерти у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения [39], использовался препарат буферной АСК в виде шипучего порошка для приготовления раствора для перорального приема. Состав порошка был следующим: АСК 324 мг, лимонная кислота 1000 мг, натрия гидрокарбонат 1904 мг. Пациенты контрольной группы принимали буферный раствор того же состава без АСК (плацебо).

Недостаточная проработанность вопроса “аспиринорезистентности” не умаляет ее клинической значимости: по данным масштабных клинических исследований она четко ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания. В исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [84] и CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) [85] пациенты с более высокой концентрацией 11-дегидро-ТхВ₂ в моче имели наибольший риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых со-

бытий — инфаркта миокарда, инсульта или кардиоваскулярной смерти. Метаанализ 20 исследований, в которых участвовали 2930 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также демонстрирует повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 3,85, 95% ДИ [3,08; 4,80]), смерти (ОШ 5,99, 95% ДИ [2,28; 15,72]) и острого коронарного синдрома (ОШ 4,06, 95% ДИ [2,96; 5,56]) у пациентов с подтвержденной лабораторной “резистентностью” к АСК [86].

Очевидно, истинная резистентность к АСК, обусловленная генетическими полиморфизмами и изменением структуры макромолекул тромбоцитов, — довольно редкое явление. В значительной доле случаев за “аспиринорезистентностью” скрывается так называемая псевдорезистентность к АСК вследствие клинических причин, среди которых нарушение приверженности к терапии, коморбидная патология, а также замедленная и неполная абсорбция АСК из КР формы [87]. Когда-то ставшая популярной КР АСК, в настоящее время рассматривается в качестве частой причины лабораторной “аспиринорезистентности”. Согласно результатам целого ряда клинических исследований, у большинства пациентов, не отвечающих на КР АСК, удается получить достаточный антиагрегантный эффект после переключения на простую форму АСК. К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день клинические исследования разных препаратов АСК ограничиваются изучением их фармакокинетики и оценкой влияния на функциональную активность тромбоцитов. Маловероятно, что в обозримом будущем будет организовано клиническое исследование для прямого сравнения прогностических эффектов разных форм АСК у пациентов с ИБС. Принимая во внимание отсутствие явного протективного действия в отноше-

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ!*



- ♥ Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг – доказанная профилактика сердечно-сосудистой смертности²
- ♥ Кардиомагнил 75 мг – лучше профиль безопасности* за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³
- ♥ Защита желудка благодаря антациду в составе¹

* Ниже риск кровотечений по сравнению с препаратами ацетилсалициловой кислоты ≥ 100 мг.

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кардиомагнил. РУ П №013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению: Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: Нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия. Профилактика повторного инфаркта миокарда. Профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения. Профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг, склонность к кровотечениям (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез), бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: При подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: Отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

АО «Нижфарм»:

603950; г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7,

тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7228,

e-mail: med@stada.ru, www.stada.ru

STADA

нии слизистой оболочки желудка, наличие более выраженного энтеропатического эффекта, сниженной биодоступности и антитромбоцитарной активности *in vitro*, следует избегать назначения КР АСК в неотложных ситуациях, в частности, при остром коронарном синдроме. По всей видимости, следует также отказаться от применения КР АСК у пациентов с ожирением и СД ввиду существования у них дополнительных причин повышенной активности тромбоцитов и сниженной биодоступности лекарственного препарата. Назначение КР АСК пациентам со стабильной ИБС или другой хронической патологией, сопровождающейся склонностью к тромбообразованию, в каждом конкретном случае должно учитывать потенциальный риск недостаточной эффективности антитромботической терапии.

Напротив, препараты буферной АСК (в частности, Кардиомагнил), аналогично простой АСК, быстро растворяются в желудке, откуда начинается вса-

сывание действующего вещества. Это способствует ускорению наступления эффекта и увеличению биодоступности АСК, обеспечивая более предсказуемое (менее вариабельное) в сравнении с КР формами антитромбоцитарное действие препарата. В конечном итоге прием буферной и простой (желудочно-растворимых) форм АСК ассоциируется с меньшей частотой лабораторной “аспиринорезистентности”. Кроме того, использование буферной АСК по сравнению с КР сопровождается значимо меньшим риском энтеропатического действия и, согласно данным ряда небольших и ретроспективных исследований, позволяет снизить частоту симптомов диспепсии и поражения слизистой оболочки желудка.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО “Нижфарм” (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Derry S, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults. 2012;2012(4):CD002067. doi:10.1002/14651858.CD002067.pub2.
- McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2012;26:101-12. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.008.
- Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. Pain Med. 2003;4(2):118-24. doi:10.1046/j.1526-4637.2003.03019.x.
- Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. Clin Ther. 2005;27(7):993-1003. doi:10.1016/j.clinthera.2005.06.002.
- Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. Eur J Pharmacol. 2002;447(1):1-9. doi:10.1016/S0014-2999(02)01828-9.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
- Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology. 2018;56 (suppl.1):1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56 (прил.1):1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol. 2004;75(1):40-7. doi:10.1002/ajh.10451.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10152):1036-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- The ASCEND Study Collab Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39. doi:10.1056/NEJMoa1804988.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509-18. doi:10.1056/NEJMoa1805819.
- Hawk ET, Maresso KC. The ASPREE Trial: An Unanticipated Stimulus for Greater Precision in Prevention? JNCI J Natl Cancer Inst. 2021;113(3):221-2. doi:10.1093/jnci/dja115.
- Mayersohn M, Chow MS, Kostenbauder HB, Rowland M. Aspirin. J Am Pharm Assoc. 1977;17(2):107-12. doi:10.1016/S0003-0465(16)34247-1.
- Hogben CA, Schanker IS, Tocco DJ, Brodie BB. Absorption of drugs from the stomach. II. The human. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120(4):540-5.
- Truitt EB Jr, Morgan AM. Absorption of aspirin from the stomach in man. Toxicol Appl Pharmacol. 1960;2:237-41. doi:10.1016/0041-008X(60)90053-3.
- Jirmář R, Widimský P. Enteric-coated aspirin in cardiac patients: Is it less effective than plain aspirin? Cor et Vasa. 2018;60(2):e165-e168. doi:10.1016/j.crvasa.2017.05.011.
- Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. Br J Clin Pharmacol. 1980;10(Suppl 2):285S-290S. doi:10.1111/j.1365-2125.1980.tb01811.x.
- Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(3):493-504. doi:10.1007/s11239-015-1307-2.
- Bultas J. Antiplatelet therapy — a pharmacologist's perspective. Cor et Vasa. 2013;55:e86-e94. doi:10.1016/j.crvasa.2013.03.003.
- Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke. 2006;37(8):2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
- Sagar K, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. J Pharm Biomed Anal. 1999;21(2):383-92. doi:10.1016/S0731-7085(99)00177-6.
- Bhatt DL, Grosser TT, Dong J, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of American College of Cardiology. 2017;69:603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2018;392(10145):387-99. doi:10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
- Levy G, Hayes BA. Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. N Engl J Med. 1960;262:1053-8. doi:10.1056/NEJM196005262622102.
- Leonards JR, Levy G. Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets. Arch Intern Med. 1972;129(3):457-60.
- Edwards LJ. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. Trans. Faraday Soc. 1951;47:1191-210. doi:10.1039/TF9514701191.
- Hamlin WE, Northam JL, Wagner JG. Relationship between *in vitro* dissolution rates and solubilities of numerous compounds representative of various chemical species. J. Pharm. Sci. 1965;54:1651-3. doi:10.1002/jps.2600541119.
- Lolli G, Smith R. Effervescent mixtures as adjuvants to the rapid absorption of ingested drugs. N Engl J Med. 1946;235:80-4. doi:10.1056/nejm194607182350303.
- Carlo PE, Cambos NM, Feeney GC, Smith PK. Plasma levels after the oral administration of acetylsalicylic acid and N-acetyl-p-aminophenol in different forms to human subjects. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1955;44(7):396-9. doi:10.1002/jps.3030440703.
- Nelson E, Schaldemose I. Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption. I. Solution rate limited and non-solution rate limited absorption of aspirin and benzyl penicillin; absorption rate of sulfaethylthiadiazole. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1959;48:489-95. doi:10.1002/jps.3030480902.
- Levy G. Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets. J Pharm Sci. 1961;50:388-92. doi:10.1002/jps.2600500503.
- Levy G, Leonards JR, Procknal JA. Interpretation of *in vitro* dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets. J Pharm Sci. 1967;56(10):1365-7. doi:10.1002/jps.2600561039.
- Gibaldi M, Weintraub H. Quantitative correlation of absorption and *in vitro* dissolution kinetics of aspirin from several dosage forms. J Pharm Sci. 1970;59(5):725-6. doi:10.1002/jps.2600590541.

34. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
35. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
36. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
37. Alekbeyle BJ, Akpoveso OOP, Mohammed RK, Asare BYA. *Pharmacology, Pharmaceutics and Clinical Use of Aspirin: A Narrative Review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020;10(5-s):236-53. doi:10.22270/jddt.v10i5-s.4351.
38. Ivanova OI, Minushkin ON. Antacids in modern therapy of acid-dependent diseases. *Medizinsky sovet*. 2015;13:30-5. (In Russ.) Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2015;13:30-5.
39. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Unstable Angina. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(7):396-403. doi:10.1056/NEJM198308183090703.
40. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-75. doi:10.1056/NEJM198511283132201.
41. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
42. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
43. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
44. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51. doi:10.1056/NEJMoa0805002.
45. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40. doi:10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C.
46. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD000535. doi:10.1002/14651858.CD000535.pub3.
47. Puchinian NF, Furman NV, Malinova LI, Dolotovskaya PV. Monitoring of the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiology practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):107-15. (In Russ.) Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антиромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):107-15. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115.
48. Melnik AA. Laboratory methods for assessing the functional activity of platelets and their clinical significance. The medical newspaper "Zdorov'ya Ukrainy 21 storichcha". 2016; 3(376):56-7; 7(380):90-1. (In Russ.) Мельник А.А. Лабораторные методы оценки функциональной активности тромбоцитов и их клиническое значение. *Медицина газета "Здоров'я України 21 сторіччя"*. 2016; 3(376):56-7; 7(380):90-1.
49. Komarov AL, Panchenko EP. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;3(3):25-34. (In Russ.) Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(3):25-34. doi:10.15829/1560-4071-2015-03-25-34.
50. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5. doi:10.1016/s0735-1097(02)03014-0.
51. Haastруп PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212-5. doi:10.1111/bcpt.12362.
52. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2007;6(4):519-22. doi:10.1510/icvts.2007.155788.
53. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
54. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2218-24. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x.
55. Endo H, Hosono K, Inamori M, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):544-9. doi:10.1007/s00535-009-0040-z.
56. Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-8. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
57. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):803-9. doi:10.3109/00365521.2011.568522.
58. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826-34. doi:10.1016/j.gie.2014.03.024.
59. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(3):181-91. doi:10.5414/CP201997.
60. Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, et al. The effect of acetylsalicylic acid preparations on the morphofunctional state of the gastric mucosa in elderly cardiological patients. *Serdze*. 2013;12(3):145-50. (In Russ.) Яковенко Э.П., Краснolобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013;12(3):145-50.
61. Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the main and side effects of various forms of acetylsalicylic acid. *Clinical pharmacology and therapy*. 2004;13(3):1-4. (In Russ.) Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):1-4.
62. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413-6. doi:10.1016/S0140-6736(96)01254-8.
63. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):563-71. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x.
64. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):163-6. doi:10.1345/aph.18325.
65. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606-17. doi:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
66. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin Resistance: Definitions, Mechanisms, Prevalence, and Clinical Significance. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(2):251-8. doi:10.2174/138161206775193064.
67. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50:1500-10. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.023.
68. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance — fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(1):42-50. doi:10.1038/ncpcardio0728.
69. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*. 2007;109(6):2285-92. doi:10.1182/blood-2006-01-010645.
70. Altman R, Lucardi HL, Muntaner J, Herrera RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J*. 2004;2(1):1. doi:10.1186/1477-9560-2-1.
71. Ebrahimi P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Review Article Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11:124-34. doi:10.22088/cjim.11.2124.
72. Schwartz KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist*. 2011;1(2):94-103. doi:10.1177/1941875210395776.
73. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
74. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, et al. Glycated low-density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2180-4. doi:10.1210/jcem.87.5.8466.
75. Simeone P, Boccatonda A, Liani R, Santilli F. Significance of urinary 11-dehydrothromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis. *Ageing Res Rev*. 2018;48:51-78. doi:10.1016/j.arr.2018.09.004.
76. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;116:7:131-5. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.

77. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):39-57. doi:10.1016/j.gtc.2014.11.005.
78. Petrucci G, Zaccardi F, Giarretta A, et al. Obesity is associated with impaired responsiveness to once-daily low-dose aspirin and *in vivo* platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(6):885-95. doi:10.1111/jth.14445.
79. Rocca B, Fox KAA, Ajan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672-86f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
80. Scavone M, Rizzo J, Femia EA, et al. Patients with Essential Thrombocythemia may be Poor Responders to Enteric-Coated Aspirin, but not to Plain Aspirin. *Cellular Haemostasis and Platelets*. *Thromb Haemost*. 2020;120(10):1442-53. doi:10.1055/s-0040-1714351.
81. Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood*. 2010;115(05):1054-61. doi:10.1182/blood-2009-08-236679.
82. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood*. 2012;119(15):3595-03. doi:10.1182/blood-2011-06-359224.
83. Lomakin NV, Rusanova AV, Buryachkovskaya LI, et al. Comparison of antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acid. *Heart: a journal for practicing physicians*. 2014;78(4):206-14. (In Russ.) Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И. и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;78(4):206-14.
84. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(14):1650-5. doi:10.1161/01.cir.0000013777.21160.07.
85. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al.; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*. 2008;118(17):1705-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
86. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-8. doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
87. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013;127(3):377-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.

Стволовые клетки сердца: надежда или миф?

Докшин П. М.¹, Малашичева А. Б.^{1,2}

Поиск и изучение механизмов эндогенного восстановления сердечной мышцы остаётся актуальным вопросом современной регенеративной медицины. Согласно общепринятым представлениям, сердце человека имеет ограниченный регенеративный потенциал, но исследования последних лет показывают, что функционально значимая регенерация возможна. Однако механизмы, лежащие в основе данных процессов, остаются малоизученными. В сердце встречаются популяции резидентных мезенхимных клеток, обладающих некоторыми свойствами стволовых клеток, несущих определенные маркеры, такие как c-kit⁺, Sca-1 и другие. Способность данных клеток дифференцироваться напрямую в кардиомиоциты остаётся спорным вопросом, но их использование в клинических испытаниях показало улучшение сердечной функции у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В настоящее время разрабатываются подходы по использованию, в основном, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в качестве перспективной восстановительной терапии, но кардиопротективная роль мезенхимных клеток сердца остаётся предметом активного изучения, благодаря их паракринной сигнализации.

Ключевые слова: клеточная терапия, регенерация миокарда, мезенхимные клетки сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатии.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-015-00574.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

Докшин П. М.* — м.н.с. НИЛ молекулярной кардиологии и генетики, Институт молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-0182-009X, Малашичева А. Б. — зав. лабораторией регенеративной биомедицины, ORCID: 0000-0002-0820-2913.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pdocshin@icloud.com

СКС — стволовые клетки сердца.

Рукопись получена 15.10.2021

Рецензия получена 21.10.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Докшин П. М., Малашичева А. Б. Стволовые клетки сердца: надежда или миф? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4749. doi:10.15829/1560-4071-2021-4749

Heart stem cells: hope or myth?

Dokshin P. M.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}

The search and study of endogenous heart repair remains an urgent issue in modern regenerative medicine. It is generally accepted that the human heart has a limited regenerative potential, but recent studies show that functionally significant regeneration is possible. However, the mechanisms underlying these processes remain poorly understood. In the heart, there are populations of resident mesenchymal cells that have some properties of stem cells that carry certain markers, such as c-kit⁺, Sca-1, etc. The ability of these cells to differentiate directly into cardiomyocytes remains controversial, but their use in clinical trials has shown improved cardiac function in patients with myocardial infarction. Currently, approaches are being developed to use, mainly, induced pluripotent stem cells as a promising regenerative therapy, but the cardioprotective role of cardiac mesenchymal cells remains the subject of active study due to their paracrine signaling.

Keywords: cell therapy, myocardial regeneration, cardiac mesenchymal cells, myocardial infarction, cardiomyopathies.

Relationships and Activities. The research was financially supported by the RFBR grant № 20-015-00574.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Institute of Cytology, St. Petersburg, Russia.

Dokshin P. M.* ORCID: 0000-0002-0182-009X, Malashicheva A. B. ORCID: 0000-0002-0820-2913.

*Corresponding author: pdocshin@icloud.com

Received: 15.10.2021 **Revision Received:** 21.10.2021 **Accepted:** 25.10.2021

For citation: Dokshin P. M., Malashicheva A. B. Heart stem cells: hope or myth? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4749. doi:10.15829/1560-4071-2021-4749

До сих пор “мышечные болезни сердца” занимают лидирующее положение среди сердечно-сосудистых заболеваний, зачастую приводящих к утрате и изменению клеточного состава миокарда и необратимым изменениям в структуре и функции самого органа. В настоящее время причины развития данного рода патологий подразделяют на коронарогенные и некоронарогенные заболевания миокарда. В первой группе, например, происходит окклюзия коронарных артерий, приводящая к развитию ишемической болезни серд-

ца. Последняя же группа является более разнородной, к которой причисляют остальные болезни сердечной мышцы, не связанные с поражением коронарных артерий, в т.ч. врожденные и приобретённые пороки сердца и другие состояния, приводящие к вторичной перегрузке миокарда [1], например, кардиомиопатии. Волнующим вопросом остаётся поиск и изучение механизмов эндогенного восстановления сердечной мышцы в качестве перспективного терапевтического подхода на смену заместительным терапиям.

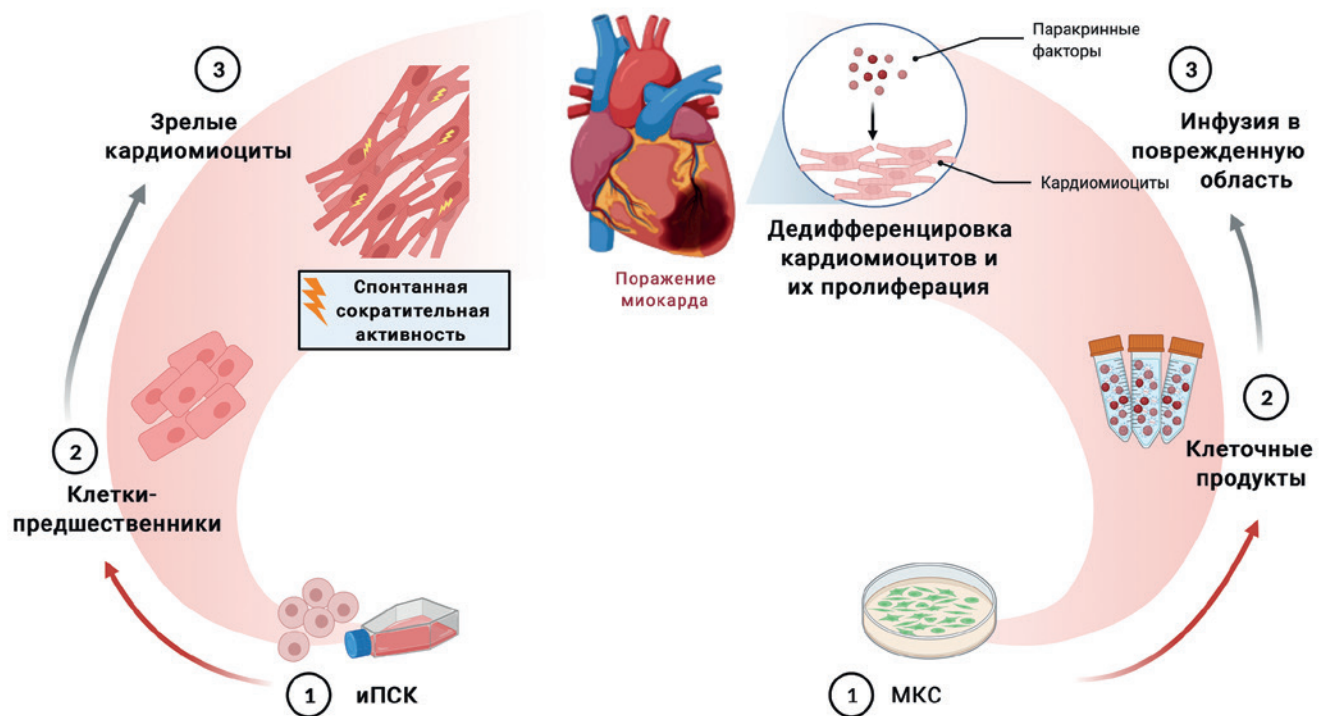


Рис. 1. Возможные подходы в восстановительной терапии миокарда. Created with BioRender.com.

Сокращения: iPSC — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, МКС — стромальные мезенхимальные клетки.

Имеет ли сердце человека способность к регенерации, остаётся открытым вопросом. Существующие представления многократно оспаривались и подвергались критике [2, 3]. Одни из первых наблюдений процессов гиперплазии клеток сердца были представлены Павлом Павловичем Румянцевым на моделях лягушек и мышей и обобщены в его монографии [4]. Это послужило, в т.ч., началом рассмотрения и активного изучения возможных регенеративных механизмов в сердце млекопитающих, в частности, человека.

Согласно общепринятым представлениям, сердце человека имеет ограниченный регенеративный потенциал. Имеются сведения, что у взрослых людей может происходить образование кардиомиоцитов *de novo*, но с незначительной скоростью, примерно 0,5-1% в год по разным оценкам [5, 6]. Тем не менее имеются данные о более значимой регенерации на примере новорожденных мышей, сердце которых обладало истинным кардиомиогенным потенциалом за счёт активной пролиферации кардиомиоцитов после повреждения [7-9]. Причём данная способность сохраняется только в течение первой недели жизни, после чего происходит явный переход от регенерации к формированию фиброза, что является типичным признаком реакции заживления раны сердца взрослого человека [10]. Не так давно была продемонстрирована функциональная регенерация сердца у человека в уникальном случае, когда у новорожден-

ного ребенка, перенесшего тяжелую ишемию вследствие окклюзии коронарной артерии, наблюдалось восстановление миокарда в течение нескольких недель за счёт предполагаемого механизма регенерации [11].

В настоящее время большинство дискуссий в литературе сводятся скорее к изучению скорости обновления кардиомиоцитов в нормальном и поврежденном сердце взрослых животных, нежели к констатации факта существования самих процессов. Например, значения активности клеточного цикла кардиомиоцитов желудочка сердца у взрослых крыс варьировали от 0 до 3,15% [12]. Это может быть связано с разными методологическими подходами, которые использовались для оценки клеточного цикла, так, например, анализ скорости синтеза ДНК в кардиомиоцитах (включение тимидина, меченного тритием или бромдезоксимуридином) будет заведомо показывать более высокую скорость обновления ввиду более продолжительной S-фазы. Соответственно, другие методы, анализирующие наличие клеточных делений по цитологическим препаратам, будут давать чуть меньшие значения пролиферации.

Другим недостатком в методологии подсчета количества клеточных делений является точность определения самих кардиомиоцитов и непосредственно их ядер. Использование конфокальной микроскопии и визуализация с помощью иммунной флуоресценции цитоплазматических маркеров, таких как тро-

понин Т, по определению должно было быть точной методикой для идентификации ядер кардиомиоцитов на срезах тканей [13]. В результате же разрешение конфокальной микроскопии по оси Z было недостаточным для изучения рядом расположенных клеток на расстоянии <0,5 микрометров, что не давало возможности в точности определить ядро какой именно клетки здесь расположено. Это важное замечание ввиду того, что кардиомиоциты составляют лишь 20% от общего числа клеток сердца [12].

Ещё одним очень значимым событием в изучении регенеративного потенциала сердца послужило открытие резидентных стромальных мезенхимных клеток, которые получили название сердечные клетки-предшественники или стволовые клетки сердца (СКС). Впервые СКС были описаны в 2003г, когда они были выделены из ткани миокарда и были способны к пролиферации в культуре, и даже могли приобретать некоторые фенотипические признаки кардиомиоцитов и экспрессировать маркер c-kit при добавлении специфических факторов в среду [14]. За последние 20 лет были идентифицированы и описаны различные популяции СКС, которые активно пролиферировали в культуре и имели маркеры стволовых клеток, таких как c-kit, Sca-1 и другие. Материалом для выведения данных клеток мог послужить участок ткани, полученный во время операции на сердце или эндокардиальной биопсии [15]. Некоторые популяции СКС обладали некой степенью пластичности и при культивировании и добавлении специфических факторов они приобретали определенные маркеры сосудов и даже кардиомиоцитов [16-18], что может указывать на их малодифференцированное состояние при нахождении в ткани миокарда [19]. Это стало причиной для их рассмотрения в качестве клеток-предшественников с кардиомиогенным потенциалом. Однако в ряде независимых исследований удалось показать, что возможность дифференцировки данных клеток напрямую в кардиомиоциты или клетки сосудов сильно огра-

ничена [20-24]. Кроме того, большинство публикаций Пьерро Анверзы и его группы, являющихся в некотором роде первооткрывателями СКС, несущих маркер c-kit⁺, были отозваны [25].

Тем не менее, некоторые популяции СКС использовались в нескольких клинических исследованиях в качестве клеточной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [26]. Например, в испытаниях “CADUCEUS” и “ALLSTAR” применялись аутологичные и аллогенные клетки, полученные из кардиосфер, и результаты показали, что использование данных клеток является безопасным и способствует в некоторой степени улучшению жизнеспособной массы сердца и увеличению сократимости миокарда у пациентов после ИМ и с дисфункцией левого желудочка [27-29]. Исходя из этого можно судить о том, что данные клетки могут поспособствовать улучшению сердечной функции, но, скорее всего, это происходит не посредством прямой кардиомиогенной дифференцировки.

В настоящее время большинство текущих исследований по разработке терапевтических подходов в регенерации сердца направлено всё же на развитие методов направленной дифференцировки в кардиомиоциты, но скорее из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, чем из СКС [25, 30-35]. Несмотря на это, можно с уверенностью утверждать, что в сердце существуют особые популяции клеток, которые возможно выделить из ткани миокарда и вывести в культуру, и на сегодняшний день их принято называть “интерстициальными” или “мезенхимными” клетками сердца [16]. Есть целый ряд исследований, в которых было показано, что данные клетки обладают позитивным паракринным эффектом на пораженный миокард [16], но молекулярные механизмы, лежащие в основе этих изменений, ещё остаются не изученными (рис. 1).

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-015-00574.

Литература/References

1. Blagova OV, Nedostup AV. Classification of non-coronary heart diseases. Point of view. Russ J Cardiol. 2017;(2):7-21. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В. Классификация некоронарогенных заболеваний сердца: наш взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2017;(2):7-21. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-7-21.
2. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. Circ Res. 2003;92(2):139-50. doi:10.1161/01.RES.0000053618.86362.DF.
3. Uygur A, Lee RT. Mechanisms of Cardiac Regeneration. Dev Cell. 2016;36(4):362-74. doi:10.1016/j.devcel.2016.01.018.
4. Romyantsev PP. Grwth Hyperplasia Card Muscle. ISBN: 9781315076652. Published online 1991. doi:10.4324/9781315076652.
5. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009;324(5923):98-102. doi:10.1126/science.1164680.
6. Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL, et al. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. Nature. 2013;493(7432):433-6. doi:10.1038/nature11682.
7. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. Science. 2011;331(6020):1078-80. doi:10.1126/science.1200708.
8. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(1):187-92. doi:10.1073/pnas.1208863110.
9. Mahmoud AI, Porrello ER, Kimura W, et al. Surgical models for cardiac regeneration in neonatal mice. Nat Protoc. 2014;9(2):305-11. doi:10.1038/nprot.2014.021.
10. Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration. J Clin Invest. 2014;124(3):1382-92. doi:10.1172/JCI72181.
11. Haubner BJ, Schneider J, Schweigmann U, et al. Functional Recovery of a Human Neonatal Heart after Severe Myocardial Infarction. Circ Res. 2016;118(2):216-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307017.
12. Soonpaa MH, Rubart M, Field LJ. Challenges measuring cardiomyocyte renewal. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res. 2013;1833(4):799-803. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.10.029.
13. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. Physiol Rev. 2005;85(4):1373-416. doi:10.1152/physrev.00013.2005.
14. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003;114(6):763-76. doi:10.1016/S0092-8674(03)00687-1.

15. Bollini S, Smart N, Riley PR. Resident cardiac progenitor cells: At the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50(2):296-303. doi:10.1016/j.jmcc.2010.07.006.
16. Gude NA, Sussman MA. Cardiac regenerative therapy: Many paths to repair. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(6):338-43. doi:10.1016/j.tcm.2019.08.009.
17. Zhou B, Ma Q, Rajagopal S, et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature.* 2008;454(7200):109-13. doi:10.1038/nature07060.
18. Docshin PM, Karpov AA, Eyvazova SD, et al. Activation of Cardiac Stem Cells in Myocardial Infarction. *Tsitologiya.* 2018;60(2):81-8. doi:10.31116/tsitol.2018.02.02.
19. Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, et al. A Dynamic Epicardial Injury Response Supports Progenitor Cell Activity during Zebrafish Heart Regeneration. *Cell.* 2006;127(3):607-19. doi:10.1016/j.cell.2006.08.052.
20. Sultana N, Zhang L, Yan J, et al. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. *Nat Commun.* 2015;6(1):8701. doi:10.1038/ncomms9701.
21. Kanisicak O, Vagnozzi RJ, Molkentin JD. Identity crisis for regenerative cardiac cKit⁺ cells. *Circ Res.* 2017;121(10):1130-2. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311921.
22. Li Y, He L, Huang X, et al. Genetic lineage tracing of nonmyocyte population by dual recombinases. *Circulation.* 2018;138(8):793-805. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034250.
23. Tang J, Li Y, Huang X, et al. Fate mapping of Sca1+ cardiac progenitor cells in the adult mouse heart. *Circulation.* 2018;138(25):2967-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036210.
24. Zhang L, Sultana N, Yan J, et al. Cardiac Sca-1+ cells are not intrinsic stem cells for myocardial development, renewal, and repair. *Circulation.* 2018;138(25):2919-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035200.
25. Chien KR, Frisén J, Fritsche-Danielson R, et al. Regenerating the field of cardiovascular cell therapy. *Nat Biotechnol.* 2019;37(3):232-7. doi:10.1038/s41587-019-0042-1.
26. Docshin PM, Bairqdar A, Malashicheva AB. Current status, challenges and perspectives of mesenchymal stem cell-based therapy for cardiac regeneration. *Complex Issues Cardiovasc Dis.* 2021;10(3):72-8. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-72-78.
27. Huang GN, Thatcher JE, McAnally J, et al. C/EBP transcription factors mediate epicardial activation during heart development and injury. *Science.* 2012;338(6114):1599-603. doi:10.1126/science.1229765.
28. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): A prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2012;379(9819):895-904. doi:10.1016/S0140-6736(12)60195-0.
29. Chakravarty T, Makkar RR, Ascheim DD, et al. ALLogeneic heart Stem cells to achieve myocardial regeneration (ALLSTAR) trial: Rationale and design. *Cell Transplant.* 2017;26(2):205-14. doi:10.3727/096368916X692933.
30. Cahill TJ, Choudhury RP, Riley PR. Heart regeneration and repair after myocardial infarction: Translational opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(10):699-717. doi:10.1038/nrd.2017.106.
31. Eschenhagen T, Bolli R, Braun T, et al. Cardiomyocyte regeneration: A consensus statement. *Circulation.* 2017;136(7):680-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029343.
32. Wang WE, Li L, Xia X, et al. Dedifferentiation, proliferation, and redifferentiation of adult mammalian cardiomyocytes after ischemic injury. *Circulation.* 2017;136(9):834-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024307.
33. He L, Nguyen NB, Ardehali R, Zhou B. Heart regeneration by endogenous stem cells and cardiomyocyte proliferation: Controversy, fallacy, and progress. *Circulation.* 2020;142(3):275-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045566.
34. Maghin E, Garbati P, Quarto R, et al. Young at Heart: Combining Strategies to Rejuvenate Endogenous Mechanisms of Cardiac Repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8. doi:10.3389/fbioe.2020.00447.
35. Vujic A, Natarajan N, Lee RT. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;100:20-8. doi:10.1016/j.semcdb.2019.09.003.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Небиволол 5 мг №14, №28
Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³

Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флюкафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020



Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт