



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Ассоциация полиморфизмов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбозмболии легочной артерии

Оценка ассоциации полиморфизма гена *ACE* с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19

Результаты исследования генотипов *CYP2C19* у больных ИМ в условиях северного региона

Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Общее в атеро и канцерогенезе: клональный гемопоэз

Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после ОИМ

Встречаемость семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ИБС: данные Российского многоцентрового исследования и метаанализ

Методические рекомендации: Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023



В ФОКУСЕ:

Генетические аспекты кардиологии

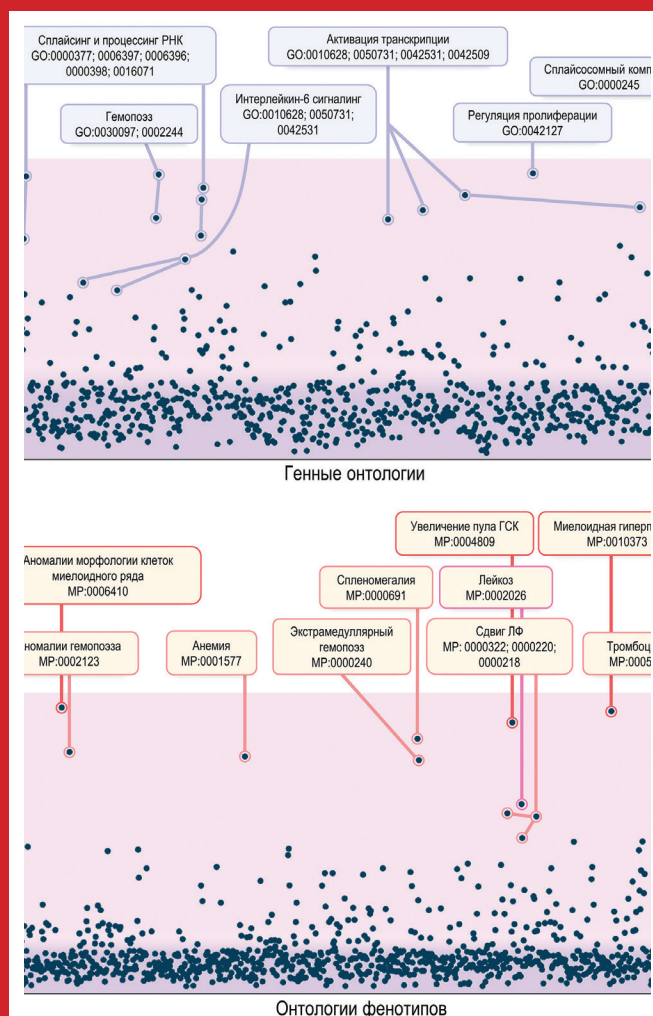


Рис. 1. Анализ обогащения 43 генов клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом по биологическим процессам (А) и фенотипам (Б), выполненный программой Enrichr1 с использованием The Gene Ontology2 и The Mammalian Phenotype Ontology3 баз данных. См. на стр. 60.



Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, 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 небиволу 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 флюокетином, сультоприлом (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 (переменная 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 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 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. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEV_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.



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>





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (10) 2023

издается с 1996 г.

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.rosccardio.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.rosccardio.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

Подписано в печать: 31.10.2023

Цена свободная

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

Галавич 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

Капиталан В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

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

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

Ревиншвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

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)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Затейщиков Д. А. (Москва) д.м.н., профессор

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

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиця-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 Ниёминен (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

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Корякин 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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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.rosocardio.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

№ 28 (10) 2023

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

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Kozioleva (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician 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

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Dmitry A. Zateyshikov (Moscow) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamiatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Valentin Yu. Korjakin, 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

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Никулина С. Ю., Затеищikov Д. А.
Кардиология 2023: время генетики

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А.,
Максимов В. Н.
Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*
с развитием тромбоза легочной артерии

Шпагина Л. А., Козик В. А., Максимов В. Н., Шпагин И. С.,
Паначева Л. А., Кармановская С. А., Ложкина Н. Г.
Оценка ассоциации полиморфизма гена *ACE* с острым
коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую
коронавирусную инфекцию

Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М.,
Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А.,
Донников М. Ю., Морозкина А. В., Николаев К. Ю.
Результаты исследования клинически значимых
генотипов *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда
в условиях северного региона России

Зеленская Е. М., Дониrowa О. С., Воронина Е. Н.,
Ковалева А. Я., Протасов К. В., Николаев К. Ю., Лифшиц Г. И.
Предикторы возобновления ангинозной боли после
стентирования коронарных сосудов по поводу острого
коронарного синдрома у бурят

Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В.,
Чернова А. А., Сакович В. А., Максимов В. Н.
Предикторы развития хронической сердечной
недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями
различного генеза

Орлова Н. В., Аляутдинова И. А., Копылов Ф. Ю.,
Бонкало Т. И., Шмелева С. В.
Эффективность антагониста кальция амлодипина
в терапии солечувствительной артериальной гипертензии
у больных с различным генетическим статусом

Рогожина А. А., Аверкова А. О., Зубова Е. А.,
Минушкина Л. О., Бразник В. А., Иванова О. Н.,
Чичкова М. А., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д.,
Боева О. И., Затеищikov Д. А.
Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии
у больных с ранней манифестацией ишемической
болезни сердца: данные Российского многоцентрового
исследования и метаанализ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А.,
Максимов В. Н., Макаров Я. А.
Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов
с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы)

GENETICS IN CARDIOLOGY

EDITORIAL ARTICLES

7 Nikulina S. Yu., Zateyshikov D. A.
Cardiology 2023: the time of genetics

ORIGINAL ARTICLES

9 Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu.,
Chernova A. A., Maksimov V. N.
Association of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* gene polymorphisms
with pulmonary embolism

15 Shpagina L. A., Kozik V. A., Maksimov V. N., Shpagin I. S.,
Panacheva L. A., Karmanovskaya S. A., Lozhkina N. G.
Assessment of the association of *ACE* gene polymorphism
with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus
disease 2019

20 Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M., Batueva K. Yu.,
Kovalenko L. V., Urvantseva I. A., Donnikov M. Yu.,
Morozkina A. V., Nikolaev K. Yu.
Clinically significant *CYP2C19* genotypes in patients
with myocardial infarction in the northern region of Russia

25 Zelenskaya E. M., Donirova O. S., Voronina E. N.,
Kovaleva A. Ya., Protasov K. V., Nikolaev K. Yu., Lifshits G. I.
Predictors of angina pain relapse after coronary stenting
for acute coronary syndrome in Buryats

32 Kuznetsova O. O., Nikulina S. Yu., Matyushin G. V.,
Chernova A. A., Sakovich V. A., Maksimov V. N.
Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies
of various origins

37 Orlova N. V., Alyautdinova I. A., Kopylov F. Yu.,
Bonkalo T. I., Shmeleva S. V.
Efficacy of the calcium channel blocker amlodipine
in the treatment of salt-sensitive hypertension in patients
with different genetic status

44 Rogozhina A. A., Averkova A. O., Zubova E. A.,
Minushkina L. O., Brazhnik V. A., Ivanova O. N.,
Chichkova M. A., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D.,
Boeva O. I., Zateishchikov D. A.
Incidence of familial hypercholesterolemia in patients
with early manifestations of coronary artery disease:
data from a Russian multicenter study and meta-analysis

LITERATURE REVIEWS

53 Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A.,
Maksimov V. N., Makarov Ya. A.
PRKAG2 and *PRKAG3* genes in patients with Wolff-Parkinson-
White syndrome: a literature review

Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П.
Общее в атеро и канцерогенезе:
клональный гемопоэз

Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г.,
Шульман В. А., Максимов В. Н.
Влияние генетических особенностей пациентов
на систолическую и диастолическую функцию после
острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б.,
Хомицкая Ю. В.
Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР:
антигипертензивная эффективность тройной
фиксированной комбинации амлодипина/индапамид/
периндоприла и предикторы эффективности и контроля
артериального давления у молодых пациентов

Сусеков А. В.
Современные алгоритмы терапии статинами

ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРЫ

Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А.,
Виллевадьде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г.,
Звартау Н. Э., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М.,
Мареев В. Ю., Терещенко С. Н., Фомин И. В.,
Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В.,
Жиров И. В., Космачева Е. Д., Невзорова В. А.,
Рейтблат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А.
Результаты промежуточного анализа проспективного
наблюдательного многоцентрового регистрового
исследования пациентов с хронической сердечной
недостаточностью в Российской Федерации
"ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение
первых включенных пациентов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Регистрация электрокардиограммы покоя
в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023.
Методические рекомендации 

57 Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Puzyrev V. P.
Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal
hematopoiesis

66 Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G.,
Shulman V. A., Maksimov V. N.
Influence of genetic characteristics of patients
on systolic and diastolic function after acute
myocardial infarction: a literature review

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

75 Karpov Yu. A., Logunova N. A., Kvasnikov B. B.,
Khomitskaya Yu. V.
New data from a subanalysis of the TRICOLOR study:
antihypertensive efficacy of the triple fixed-dose
combination of amlodipine/indapamide/perindopril
and predictors of efficacy and blood pressure control
in young patients

84 Susekov A. V.
Modern algorithms for statin therapy

STUDIES AND REGISTERS

93 Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A.,
Villevade S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G.,
Zvartau N. E., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu.,
Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Barbarash O. L.,
Vinogradova N. G., Duplyakov D. V., Zhiron I. V.,
Kosmacheva E. D., Nevzorova V. A., Reitblat O. M.,
Solovieva A. E., Zorina E. A.
Interim analysis of a prospective observational
multicenter registry study of patients with chronic heart
failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF":
initial characteristics and treatment of the first
included patients

CLINICAL GUIDELINES

105 Resting 12-lead electrocardiography
for adults and children.
2023 Guidelines 

Кардиология 2023: время генетики

Никулина С. Ю.¹, Затеищikov Д. А.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО Государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ, Москва; ³ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва, Россия.

Никулина С. Ю. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Затеищikov Д. А. – д.м.н., профессор; зав. первичным сосудистым отделением, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

Для цитирования: Никулина С. Ю., Затеищikov Д. А. Кардиология 2023: время генетики. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5639. doi:10.15829/1560-4071-2023-5639. EDN TUOECV

For citation: Nikulina S.Yu., Zateyshikov D.A. Cardiology 2023: the time of genetics. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10) 5639. doi:10.15829/1560-4071-2023-5639. EDN TUOECV



Современный уровень медицинской науки органично включает в себя множество смежных специальностей. Среди них особое место занимает молекулярная биология и, прежде всего, тот раздел, который объединяет исследования генома. Интерес к врожденным закономерностям развития сердечно-сосудистых заболеваний вполне закономерен. Во-первых, исследование механизма наследования болезни помогает расшифровать ее патогенез, во-вторых, на этой основе разрабатываются методы таргетного лечения, и, наконец, в-третьих, появляется возможность выявления заболевания на ранней стадии у родственников-носителей неблагоприятного генотипа. Данный номер журнала собрал работы нескольких научных групп нашей страны, исследующих кардиогенетические закономерности различных заболеваний.

Еще в конце XIXв известный врач сэр Вильям Ослер сетовал, что, если бы не различия между больными и не вариабельность действия лекарств, медицина была бы наукой, а не искусством. Расшифровка генетических механизмов, лежащих в основе таких различий, создает основу для точного прогнозирования результатов лечения у конкретного больного.

В работе Орловой Н. В. и соавт. **"Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом"** описана вариабельность действия амлодипина у больных с солечувствительным вариантом гипертонической болезни в зависимости от того, какой вариант гена рецептора ангиотензина II второго типа присутствует в генотипе больного.

Еще один аспект вариабельности действия лекарств – различия в активности ферментов цитохрома P450 между разными этническими группами – был изучен коллективом из Новосибирска,



Улан-Уде и Сургута под руководством профессора Г. И. Лифшица.

Работа Зеленской Е. М. и соавт. **"Предикторы возобновления ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома у бурят"** посвящена выявлению клинко-генетических предикторов возобновления стенокардии после чрескожного коронарного стентирования у бурятских пациентов.

Система цитохрома P450 участвует не только в метаболизме ксенобиотиков, но и в механизме развития некоторых заболеваний. В работе Воробьева А. С. и соавт. **"Результаты исследования клинически значимых генотипов CYP2C19 у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России"** в длительном (7-летнем) исследовании выявлены ассоциации носительства некоторых аллельных вариантов гена CYP2C19 с течением ИБС после развития инфаркта миокарда у больных, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) – Югре.

По результатам большого многоцентрового наблюдательного исследования течения острого коронарного синдрома ОРАКУЛII группа авторов из

Москвы, Астрахани, Казани, Краснодара представила статью **"Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца: данные Российского многоцентрового исследования и метаанализ"**. В работе констатируется примерно одинаковая частота выявления семейной гиперхолестеринемии в разных этнических группах мира и приведены аргументы в пользу пересмотра критериев этого заболевания.

Возрождение интереса к полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента произошло на фоне пандемии COVID-19, когда была выявлена роль данного фермента в проникновении вируса внутрь клетки. В работе новосибирской группы ученых — Шпагиной Л. А. и соавт. **"Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию"** показано существование предрасположенности к развитию обострения ИБС у лиц с определенным генотипом гена ACE, что может указывать на специфический механизм развития атеротромбоза во время COVID-19-ассоциированной инфекции.

Хотя существует множество работ, посвященных попыткам выявления наследственных вариантов тромбофилий, в реальной клинической практике эти заболевания встречаются достаточно редко. В работе Крючковой Н. М. и соавт. **"Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии"** изучена роль частых вариантов генов фибриногена, интегрин $\alpha 2$ и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что дает основания вернуться к исследованиям наследственной предрасположенности к развитию венозных тромбозов и тромбоэмболий с новых позиций.

В работе Кузнецовой О. О. и соавт. **"Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза"** исследована гипотеза, что вариабельность некоторых

генов может лежать в основе ускоренного развития дилатационной кардиомиопатии вне зависимости от основной причины ее развития.

Группа ученых-кардиологов из Красноярскa, широко известная своими генетическими исследованиями часто встречающихся нарушений ритма, представлена также в номере обзором Толстокоровой Ю. А. и соавт. **"Исследование генов PRKAG2 и PRKAG3 у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта"**.

Изменения генома могут носить не только врожденный характер. Уже довольно давно описано явление накопления в течение жизни так называемых соматических мутаций. Хотя большинство из них не приводит к каким-либо последствиям, есть основания полагать, что появление мутантных клонов в клетках кроветворной системы может лежать в основе развития некоторых онкологических и кардиологических заболеваний, в частности, принимать участие в атерогенезе. Появление методик изучения этого явления возродило к нему интерес. В номере публикуется обзор, написанный группой ведущих генетиков, работающих под руководством академика РАН, профессора В. П. Пузырева **"Общее в атерогенезе и канцерогенезе: клональный гемопоэз"**.

Группа известных кардиологов из Москвы, Новосибирскa и Красноярскa представила в данном номере обзор **"Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда"**, главной идеей которого является описание современного состояния применения полигенных шкал для оценки течения сердечной недостаточности и формирования систолической и диастолической дисфункции.

Надеемся, что данный номер будет интересен читателям.

Отношения и деятельность/Relationships and Activities: нет/none.

Рукопись получена/Received: 09.10.2023

Принята к публикации/Accepted: 10.10.2023

Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоэмболии легочной артерииКрючкова Н. М.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,3}, Максимов В. Н.⁴

Цель. Исследование связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Мы обследовали 120 пациентов с ТЭЛА, которые составили основную группу (средний возраст — 63,22±3,16 лет). Количество мужчин — 66, средний возраст — 60,24±3,17 лет. Количество женщин — 54, средний возраст — 66,19±3,67 лет. Контрольную группу составили 200 человек, средний возраст — 64,92±3,50 лет. Банк ДНК НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН сформирован в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в молекулярно-генетическом исследовании.

В работе осуществлялся расчет следующих выходных данных и параметров на основе собранных входящих статистических данных: стандартной девиации; вычисление среднего квадратичного значения; Хи-квадрата Пирсона; отношения правдоподобия; точного критерия Фишера и линейно-линейной связи.

Результаты. Было выявлено, что вероятность развития ТЭЛА среди женщин — носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена *FGA* в группе с ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковую в группе контроля (95% доверительный интервал (ДИ): 1,06–4,09; $p=0,32$); среди женщин носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА — в 3,08 раза по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36–6,97; $p=0,006$).

Заключение. Изучение генетических факторов развития ТЭЛА (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на всех этапах.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, полиморфизм, гены.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница,

Красноярск; ³ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Крючкова Н. М. * — аспирант кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3621-0870, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nina_curious@mail.ru

БК — болезнь Кавасаки, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПКА — поражение коронарных артерий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 03.07.2023

Рецензия получена 16.07.2023

Принята к публикации 17.07.2023



Для цитирования: Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоэмболии легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507. EDN LTXUQK

Association of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* gene polymorphisms with pulmonary embolismKryuchkova N. M.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,3}, Maksimov V. N.⁴

Aim. To study of the relationship between gene polymorphisms (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) and pulmonary embolism (PE).

Material and methods. We examined 120 patients with pulmonary embolism, who made up the main group (mean age, 63,22±3,16 years). There were 66 men (mean age, 60,24±3,17 years) and 54 women (mean age, 66,19±3,67 years). The control group consisted of 200 people (mean age, 64,92±3,50 years). The DNA Bank of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine was formed during a series of population screenings. All patients signed written informed consent to participate in the molecular genetic study.

The work involved the calculation of the following output data: standard deviation; mean square; Pearson chi-squared test; likelihood ratio; Fisher's exact test and linear relationship.

Results. The probability of PE among women carriers of ID genotype of *FGA* gene rs35496957 polymorphism in the group with PE is 2,08 times higher than that in the control group (95% confidence interval (CI), 1,06–4,09; $p=0,32$); among women carriers of the TT genotype of *ITGA2* gene rs1126643 polymorphism in the group with PE — 3,08 times compared to the control group (95% CI, 1,36–6,97; $p=0,006$).

Conclusion. The study of genetic factors in the development of pulmonary embolism (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) is necessary to create a personalized approach to patient management at all stages.

Keywords: pulmonary embolism, polymorphism, genes.

Relationship and Activities. The molecular genetic stage of the study was carried out within the budget project № 122031700094-5.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ³Federal Siberian Research Clinical

Center, Krasnoyarsk; ⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kryuchkova N. M. * ORCID: 0000-0003-3621-0870, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:

nina_curious@mail.ru

Received: 03.07.2023 **Revision Received:** 16.07.2023 **Accepted:** 17.07.2023

For citation: Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N. Association of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* gene polymorphisms with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507. EDN LTXUQK

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидных вариантов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Выполнение вышеуказанного молекулярно-генетического исследования в семьях пробандов с ТЭЛА позволит осуществлять меры первичной профилактики у членов семьи при наличии высокого генетического риска болезни.

Возможный вклад в клиническую практику

- Молекулярно-генетический анализ *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* в ядерных семьях с развитием ТЭЛА позволит идентифицировать индивидов с генетическим риском развития данной патологии.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — одно из часто встречающихся неотложных состояний в клинической практике. Заболеваемость ТЭЛА составляет 39–115 случаев на 100 тыс. населения, а у лиц старше 80 лет вероятность заболевания в 8 раз выше, чем у людей в возрасте от 40 до 50 лет. Ежегодная частота рецидивов после окончания терапевтической коагуляции составляет 2,5–4,3%, в зависимости от профиля риска. Госпитальная смертность составила 57,4–71,4% после массивной ТЭЛА с остановкой сердца, 5,8–11,2% при субмассивной ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка и 0,4–0,9% при ТЭЛА низкого риска [1, 2].

ТЭЛА — это мультифакторное заболевание, обусловленное как приобретенными, так и наследственными факторами риска. Понимание клинического и генетического риска ТЭЛА определяет выбор как профилактического, так и лечебного алгоритма ведения пациентов. Некоторые исследователи полагают, что наличие определенных полиморфизмов генов ассоциировано с более тяжелым течением заболевания [3].

Противоречивость данных опубликованных исследований, посвященных генетической природе ТЭЛА, показывает неоднозначность полученных сведений. Исследователями даже высказывается мнение,

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine provides the opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases, to identify silent variants of diseases that are not clinically verified.

What might this study add?

- The article discusses issues related to the role and identification of associations of single-nucleotide variants of the *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* genes with the development of pulmonary embolism (PE). Above molecular genetic studies in families of probands with PE will make it possible to implement prevention measures in family members with a high genetic risk of the disease.

How might this impact on clinical practice?

- Molecular genetic analysis of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* in nuclear families with PE will allow the identification of individuals with its genetic risk.

что ни один генетический дефект не может предсказать риск рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на текущем этапе накопления сведений [4]. Данная проблема остается, несмотря на внушительность количества проведенных исследований генетических детерминант и полиморфизмов, ассоциированных с риском развития ТЭЛА. Мнения различных авторов по поводу взаимосвязи полиморфизмов генов, в частности *FGA*, *PAI-1*, *ITGA2* различаются, поэтому необходим анализ полиморфизмов для создания персонализированного подхода на этапах лечебно-диагностического ведения пациентов.

Фибриноген является фактором F1 свертываемости крови и локализован на длинном плече IV хромосомы. Фибриноген отвечает за регуляцию финального этапа каскада коагуляции, он представляет собой гликопротеин с 340 кДа, который синтезируется в печени и активируется до фибрина тромбином. Полиморфизмы в гене фибриногена альфа (*FGA*) были связаны с ВТЭ [5]. Несколькими исследовательскими группами была доказана ассоциация полиморфизма гена *FGA* (rs35496957) с предрасположенностью к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, связанной с низкой стабильностью мРНК длинной изоформы α -фибриногена, при этом продемонстрирована роль микро-РНК miR-759, взаимодействующей с полиморфным участком. Предрасположенность к патологии может быть связана с большим количеством общей фракции α -фибриногена и меньшим количеством его длинной изоформы [6].

Интегрин $\alpha 2$ (1181 аминокислота) кодируется геном *ITGA2*, который расположен на хромосоме 5 и содержит 30 экзонов. Гены *GP1BA* и *ITGA2* кодируют, соответственно, гликопротеин Ib и интегрин $\alpha 2\beta 1$, которые отвечают за связывание тромбоцитов с коллагеном. Выявлено, что SNP гена *ITGA2*, идентифицированный как gPLA C807T (rs1126643), изменяет экспрессию гликопротеинов мембраны тромбоцитов Ia/IIa. Носители генотипа ТТ (гомозиготные носители минорного аллеля) экспрессируют самые высокие уровни, носители СТ (гетерозиготы) промежуточные уровни, а носители СС (гомозиготные носители основного аллеля) самые низкие уровни GPIa/IIa [7].

Полиморфизм C807T представляет собой нуклеотидную замену цитозина на тимин. Наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. Выявлена достоверная ассоциация полиморфизма C807T гена *ITGA2*, встречающегося у 60% пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации и с венозным тромбозом и ТЭЛА в анамнезе, vs 19,8% случаев в контрольной группе онкологических больных (в гомозиготном состоянии в 22,5% и в 6,2% наблюдений, соответственно) [8]. Исследован полиморфизм гена *ITGA2* у пациентов с болезнью Кавасаки (БК) разного возраста и пола, которая является системным васкулитом, и вызывает формирование поражений коронарных артерий (ПКА) в качестве наиболее распространенного последствия. Обнаружен значительно повышенный риск БК с ПКА, связанный с генотипами *ITGA2* rs1126643 (СТ против СС, отношение шансов (ОШ) = 1,57, доверительный интервал (ДИ): 1,16–2,12, $p=0,0032$; СТ/ТТ vs СС: ОШ = 1,49, ДИ: 1,12–2,00, $p=0,0068$; Т vs С: ОШ = 1,66, ДИ: 1,16–2,51, $p=0,0165$). Выявлено также, что носители генотипа СТ/ТТ имели значительный риск БК с восприимчивостью к ПКА у детей в возрасте до 60 мес., а генотип СТ/ТТ был достоверно связан с повышенным риском образования чешуек и ПКА по сравнению с генотипом СС [9]. Мутация C807 в гене *ITGA2* связана с риском раннего инфаркта миокарда, ишемического инсульта, эмболии, тромбоза после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Установлено, что носительство аллеля Т *ITGA2* характерно для 72,1% пациентов с острым коронарным синдромом и сочетается со спонтанным ускорением агрегации тромбоцитов и повышает чувствительность тромбоцитов к аденозинофосфату и коллагену. Полученные результаты позволяют рассматривать носительство Т-аллеля как маркер предрасположенности к тромбофилии [10].

Ингибитор активатора плазминогена-1 — член суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз (serpin) с антипротеазной активностью, является ос-

новым физиологическим ингибитором активаторов плазминогена (PAs) тканевого типа (tPA) и урокиназного типа (uPA), а следовательно, ингибитором перичеселлюлярного протеолиза и внутрисосудистого фибринолиза, соответственно. Избыток ингибитора активатора плазминогена-1 приведет к гиперкоагуляционному состоянию за счет ингибирования tPA [11]. Ген, кодирующий данный белок, — *PAI-1* или *SERPINE1*. Сообщалось, что 4G/5G полиморфизм *PAI-1* связан с риском ВТЭ, ишемического инсульта, некроза бедренной кости, диабетической нефропатии, рака и системной красной волчанки. Однако связь полиморфизма *PAI-1* 4G/5G с восприимчивостью, эффективностью лечения и рецидивирующим статусом ВТЭ изучена недостаточно [12]. Возможность влияния полиморфизма *PAI-1* на индивидуальную восприимчивость к тромботическим нарушениям, в частности ВТЭ, не отрицается. В последние годы во многих исследованиях сообщалось о результатах, касающихся потенциальных ассоциаций между полиморфизмом A/G *PAI-1* rs1799889 и ВТЭ. Однако результаты были несколько противоречивыми. Существует мнение, что полиморфизм *PAI-1* rs1799889 был достоверно связан с ВТЭ у европеоидов и жителей Восточной Азии. Дальнейшие анализы выявили аналогичные значимые ассоциации у них с тромбозом глубоких вен и с мутацией фактора V Лейдена [13].

Цель работы: исследование связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием ТЭЛА.

Материал и методы

В работе приняли участие 120 пациентов (основная группа), перенесшие ТЭЛА. Средний возраст составил $63,22 \pm 3,16$ лет (66 мужчин, средний возраст — $60,24 \pm 3,17$ лет; 54 женщины, средний возраст — $66,19 \pm 3,67$ лет). Контрольная группа (200 человек, средний возраст — $64,92 \pm 3,50$ лет) была сформирована из банка ДНК НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (100 мужчин, средний возраст — $63,64 \pm 3,03$ лет; 100 женщин, средний возраст — $70,05 \pm 3,89$ лет). Банк ДНК НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН сформирован на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, опрос о личном и семейном анамнезе заболеваний, курении, употреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов

Таблица 1

Анализ гендерных и возрастных параметров пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Абсолютное число	Относительное число (%)	Средний возраст
Основная группа			
Мужчины	66	55,9	60,24±3,17
Женщины	54	44,1	66,19±3,67
Всего	120	100	63,22±3,16
Группа контроля			
Мужчины	100	50	63,64±3,03
Женщины	100	50	70,05±3,89
Всего	200	100	64,92±3,50

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA в исследуемых группах

Генотипы	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
II	8	6,7	15	7,5
ID	65	54,2	97	48,5
DD	47	39,2	88	44,0

Таблица 3

Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1126643 гена ITGA2 в основной и контрольной группах

Генотипы	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
CC	44	36,7	69	34,5
CT	48	40,0	101	50,5
TT	28	23,3	30	15,0

высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмма покоя в 12 отведениях. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в молекулярно-генетическом исследовании.

В таблице 1 приведены параметры исследуемых пациентов основной и контрольной групп.

В работе использовались образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК. Проводился анализ историй болезни пациентов, перенесших ТЭЛА в анамнезе. Экстракцию ДНК из венозной крови проводили фенол-хлороформным методом. FGA (Del/Ins) rs35496957 генотипировали с помощью полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами-8202 A/G. Полиморфизмы генов (*ITGA2*, *PAI-1*) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на тест-системах производства «ДНК-технология» на приборе ДТ-Прайм.

Работа осуществлялась на базе ноутбука DELL Latitude 5420 Intel(R) Core (TM) i5 под управлением операционной системы Windows 10. Для структурирования и обработки статистических данных

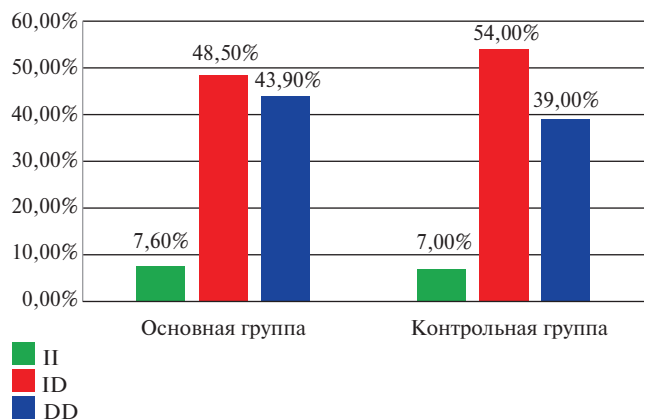


Рис. 1. Соотношение частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA в контрольной и основной группах у мужчин (в процентном соотношении).

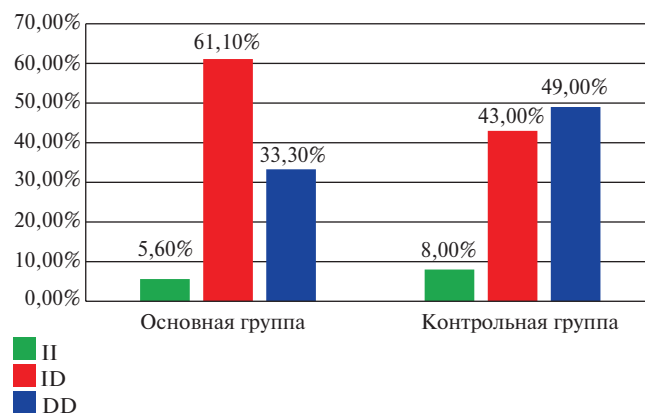


Рис. 2. Отношение частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA в контрольной и основной группах у женщин (в процентном соотношении).

в работе использовался Microsoft Excel из комплекса программного обеспечения пакета Microsoft Office и программный пакет для статистического анализа STATISTICA. В работе осуществлялся расчет следующих выходных данных и параметров на основе собранных входящих статистических данных: вычисление среднего квадратичного значения, стандартной девиации, t-критерия Стьюдента.

Результаты

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA среди исследуемых пациентов приведен в таблице 2.

Рисунки 1 и 2 представляют информацию о частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs35496957 гена FGA в основной и контрольной группах соответственно гендерной характеристике.

Соответственно представленным данным можно отметить факт того, что отношение шансов обнаружить женщин носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена FGA в группе с ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковой в группе контроля (95% ДИ: 1,06-4,09; $p=0,32$).

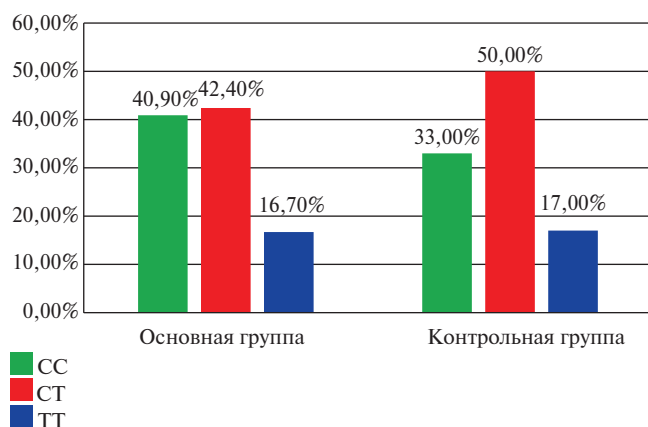


Рис. 3. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* среди мужчин исследуемых групп (в процентном соотношении).

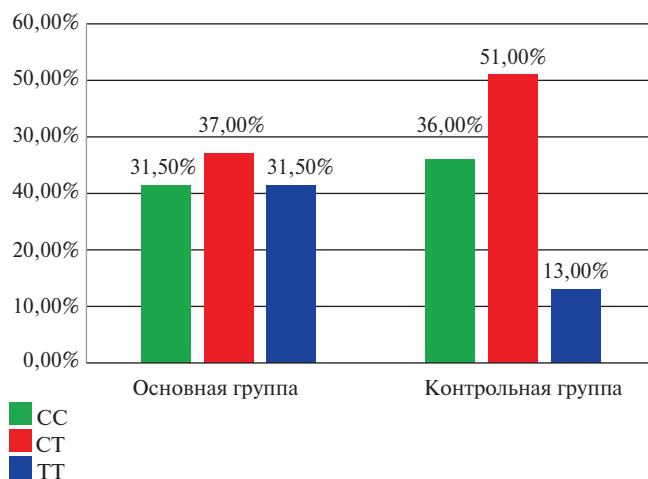


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* среди исследуемых женщин двух групп (в процентном соотношении).

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в контрольной и основной группах приведен в таблице 3.

На рисунках 3 и 4 приведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группах исследования с учетом половой принадлежности.

Результаты свидетельствуют о том, что вероятность выявления женщин носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА в 3,08 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36-6,97; $p=0,006$).

На рисунке 5 проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) в изучаемых группах.

Полученные данные оказались сопоставимыми, статистически значимых различий выявлено не было. Отмечена тенденция более частой встречаемости генотипа GT полиморфизма гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) в группе с ТЭЛА.

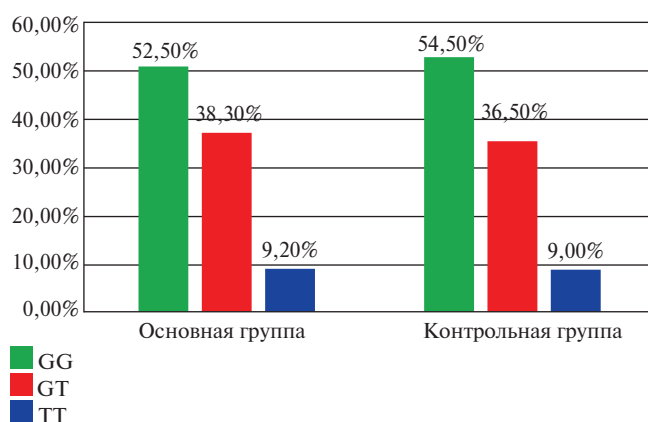


Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) среди исследуемых пациентов двух групп (в процентном соотношении).

Обсуждение

В настоящее время большое внимание в исследовательских работах уделяется вопросам полиморфизма генов у пациентов, перенесших в анамнезе ТЭЛА, и их роли в развитии данного патологического состояния [14].

Предрасполагающими к возникновению ТЭЛА при наличии различных ДНК-полиморфизмов являются такие факторы, как: тромбоз глубоких вен в анамнезе, онкопатология, хирургические вмешательства, избыточная масса тела, вредные привычки, прием оральных контрацептивов [15].

В нашей работе при исследовании связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием ТЭЛА также было продемонстрировано, что среди женщин, носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена *FGA* в основной группе, вероятность развития ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковую в группе контроля (95% ДИ: 1,06-4,09; $p=0,32$). Зарегистрировано, что вероятность выявления женщин — носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА в 3,08 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36-6,97; $p=0,006$).

Таким образом, дальнейшее выполнение работ, направленных на выявление связи между развитием ТЭЛА и полиморфизмом определенных генов, имеет важное прогностическое значение при оценке алгоритмов ведения пациентов в клинической практике.

Заключение

Изучение генетических факторов развития ТЭЛА (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на всех этапах.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Литература/References

1. Krukovich AA, Primak NV, Zakharchuk NV, et al. Pulmonary embolism: issues of diagnosis and prognosis. *Pacific Medical Journal*. 2017;4:31-7. (In Russ.) Крукович А.А., Примак Н.В., Захарчук Н.В. и др. Тромбоземболия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:31-7. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.31-37.
2. Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, et al. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022;3:35-42. (In Russ.) Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А. и др. Сложности диагностики тромбоземболии легочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;3:35-42. doi:10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
3. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(9):971-81. doi:10.1080/17474086.2020.1804354.
4. Hodeib H, Youssef A, Allam AA, et al. Genetic Risk Profiling Associated with Recurrent Unprovoked Venous Thromboembolism. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):874. doi:10.3390/genes12060874.
5. Jankowska KI, Sauna ZE, Atreya CD. Role of microRNAs in Hemophilia and Thrombosis in Humans. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3598. doi:10.3390/ijms21103598.
6. Zolotova EA, Simakova MA, Zhilenkova Yul, et al. The role of miRNAs in the pathogenesis of venous thromboembolic complications. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(1):43-50. (In Russ.) Золотова Е.А., Симакова М.А., Жиленкова Ю.И. и др. Роль микро-РНК в патогенезе венозных тромбоземболических осложнений. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):43-50. doi:10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.
7. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, et al. GPla Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:52. doi:10.3389/fcvm.2017.00052.
8. Korolyova AA, Gerasimov SS, Kononets PV, et al. Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(1):55-62. (In Russ.) Королева А.А., Герасимов С.С., Кононец П.В. и др. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоземболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2021;9(1):55-62. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62.
9. Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):12. doi:10.1186/s12969-021-00494-5.
10. Netiazhenko V, Liakhotska AV. Hypercholesterolemia as a factor in the risk stratification of patients with hypertension depending on the ITGA2 gene polymorphism. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1):ehab724.2331. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2331
11. Kapustin SI, Sidorova JYu, Shmeleva VM, et al. The features of allele polymorphism of several hemostasis genes in patients with deep vein thrombosis complicated by pulmonary embolism. *The bulletin of hematology*. 2017;13(4):37-42. (In Russ.) Капустин С.И., Сидорова Ж.Ю., Шмелева В.М. и др. Особенности аллельного полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных с тромбозом глубоких вен, осложненным тромбоземболией легочной артерии. *Вестник гематологии*. 2017;13(4):37-42.
12. Dayco J, Ataya T, Tidwell C, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism Presenting as Recurrent Ischemic Stroke: The Microthrombi Shower. *Cureus*. 2022;14(4):e23828. doi:10.7759/cureus.23828.
13. Wang Z, Kong L, Luo G, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb J*. 2022;20(1):68. doi:10.1186/s12959-022-00430-x.
14. Melkumyan AL, Berkovskiy AL, Vasiliev SA, et al. Thrombotic diseases and conditions — diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Medical Council*. 2020;(21):256-66. (In Russ.) Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Васильев С.А. и др. Тромботические заболевания и состояния — диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. *Медицинский совет*. 2020;(21):256-66. doi:10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.
15. Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):44-7. (In Russ.) Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбоземболии лёгочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):44-77. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77

Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Шпагина Л. А.¹, Козик В. А.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Шпагин И. С.¹, Паначева Л. А.¹, Кармановская С. А.¹, Ложкина Н. Г.¹

Цель. Оценить ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с острым коронарным синдромом (ОКС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов (женщин — 50, мужчин — 50) с ОКС и перенесенной COVID-19, которые отбирались на основе положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР) в анамнезе, госпитализированных в региональный сосудистый центр № 7 Городской клинической больницы № 2 города Новосибирска. Средний возраст женщин составил 59,5±7,2 лет, а мужчин — 53,5±9,3 лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020г. Пациентам проводились клинико-инструментальные обследования, коронароангиография со стентированием, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями. У пациентов определяли вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ACE с помощью ПЦР. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без подтвержденного мазка на COVID-19 (нет положительного мазка ПЦР, нет положительных антител). Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5.

Результаты. При сравнении частот генотипов rs1799752 гена ACE в группах с ОКС с COVID-19 и ОКС без COVID-19 получены статистически значимые различия ($p=0,013$). В группе с ОКС с COVID-19 реже встречается носительство гетерозиготного генотипа ($p=0,005$) и имеется накопление носителей гомозиготного генотипа DD (частота выше в 1,6 раза; 26% vs 16%; $p=0,044$).

Заключение. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена ACE ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19, вариант нуклеотидной последовательности, ангиотензинпревращающий фермент, генетические маркеры, rs1799752.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической ме-

дицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Шпагина Л.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Козик В.А.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Шпагин И.С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Паначева Л.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-8230-8142, Кармановская С.А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3446-8018, Ложкина Н.Г. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiyta90@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиограмма(фия), COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 13.07.2023

Рецензия получена 19.07.2023

Принята к публикации 27.08.2023



Для цитирования: Шпагина Л.А., Козик В.А., Максимов В.Н., Шпагин И.С., Паначева Л.А., Кармановская С.А., Ложкина Н.Г. Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503. EDN TQNBBDP

Assessment of the association of ACE gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019

Shpagina L. A.¹, Kozik V. A.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Shpagin I. S.¹, Panacheva L. A.¹, Karmanovskaya S. A.¹, Lozhkina N. G.¹

Aim. To evaluate the association of the nucleotide sequence variant rs1799752 (I/D) of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with acute coronary syndrome (ACS) in patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 100 patients (women — 50, men — 50) with ACS and prior COVID-19, verified by a polymerase chain reaction (PCR), hospitalized in the regional vascular center № 7 of the City Clinical Hospital № 2 city of Novosibirsk. The mean age of women and men was 59,5±7,2 years and 53,5±9,3 years, respectively. The diagnosis of ACS was established according to a set of criteria proposed and established by the Russian Society of Cardiology and in accordance with the updated 2020 guidelines. Patients underwent examinations, coronary angiography with stenting, as provided for in the standards of care and guidelines. In patients, the nucleotide sequence variant rs1799752 of the ACE gene was determined using PCR. The comparison group consisted of 200 patients with

ACS without COVID-19 (no positive PCR or antibodies). Statistical analysis was carried out using the SPSS 17.0.5 software package.

Results. When comparing the frequencies of rs1799752 genotypes of the ACE gene in groups with ACS with COVID-19 and ACS without COVID-19, significant differences were obtained ($p=0,013$). In the group with ACS and COVID-19, carriage of the heterozygous genotype was less common ($p=0,005$) and there was an accumulation of carriers of the homozygous DD genotype (1,6 times higher; 26% vs 16%; $p=0,044$).

Conclusion. The nucleotide sequence variant rs1799752 (I/D) of the ACE gene is associated with ACS in patients after COVID-19.

Keywords: acute coronary syndrome, COVID-19, nucleotide sequence variant, angiotensin-converting enzyme, genetic markers, rs1799752.

Relationship and Activities. The molecular genetic stage of the study was carried out within the budget project № 122031700094-5.

*Corresponding author:
valiyta90@mail.ru

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Kozik V. A.* ORCID: 0000-0001-7128-7887, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Shpagin I. S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Panacheva L. A. ORCID: 0000-0002-8230-8142, Karmanovskaya S. A. ORCID: 0000-0003-3446-8018, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Received: 13.07.2023 **Revision Received:** 19.07.2023 **Accepted:** 27.08.2023

For citation: Shpagina L. A., Kozik V. A., Maksimov V. N., Shpagin I. S., Panacheva L. A., Karmanovskaya S. A., Lozhkina N. G. Assessment of the association of ACE gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503. EDN TQNBPD

Ключевые моменты

- Острый коронарный синдром (ОКС) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) протекает по большей части с большим количеством одно- и многососудистых поражений, в анамнезе чаще преобладает артериальная гипертензия, операции чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием и инфаркт миокарда, в сравнении с группой контроля.
- Полиморфизм ID гена ACE ассоциирован с риском развития ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.
- На данный момент генетические маркеры являются одними из предвестников развития острых коронарных событий у пациентов, перенесших COVID-19.

Key messages

- Acute coronary syndrome (ACS) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) occurs, for the most part, with a large number of single- and multivessel involvement; the history is often dominated by hypertension, percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, and myocardial infarction, compared to the control group.
- ID polymorphism of the ACE gene is associated with ACS risk in patients after COVID-19.
- At the moment, genetic markers are one of the precursors of acute coronary events in patients after COVID-19.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые события были и остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности, несмотря на уже достигнутые успехи в диагностике и лечении [1]. Последнее десятилетие активное развитие получили различные методы рентген-эндоваскулярной хирургии, схемы медикаментозного лечения, но несмотря на это, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой [2]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) внесла свои коррективы в тяжесть течения заболевания, ведение и лечение упомянутой группы пациентов, что обуславливает актуальность этой проблемы [3]. Сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) и перенесённой COVID-19 сформировало новый фенотип заболевания и побудило к поиску новых возможностей предотвращения осложнений у пациентов с этими нозологиями.

Не существует идеального метода, способного предотвратить или предсказать тяжесть течения, индивидуальный риск острых осложнений у пациентов с ОКС и COVID-19 в анамнезе. Клинико-анамнестические данные дают возможность понять лишь часть имеющегося риска у пациента [4]. Поэтому стали рассматриваться генетические

маркеры как факторы, потенциально влияющие на сердечно-сосудистые события, их развитие, тяжесть течения. Так, например, определенные пациенты лучше реагируют на лечение и кардиореабилитацию, а у кого-то чаще случаются осложнения.

Особое внимание у данной когорты пациентов уделяется гену ACE (ангиотензинпревращающий фермент) [5]. Ген ACE расположен на 17-й хромосоме в положении 17q23.3 [5]. Соматический изофермент ангиотензинпревращающего фермента экспрессируется во многих тканях, включая эндотелиальные клетки сосудов, почечные эпителиальные клетки, тестикулярные клетки Лейдига и др. ACE кодирует белок, состоящий из 732 аминокислот. Также известно, что ACE — это дипептидилкарбоксипептидаза, которая в т.ч. регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым контролируя артериальное давление [5].

В результатах большого количества исследований определяются ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена ACE с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Таким образом, целью настоящего исследования стало выявление и оценка ассоциации ВНП rs1799752 (I/D) гена ACE с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Клинико-anamnestические характеристики

Дизайн исследования: в проспективное когортное сравнительное исследование двух параллельных групп были включены 100 больных с ОКС и перенесенной COVID-19 (наличие положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР) в анамнезе, повышенное содержание IgG в крови). Основную группу составили 50 женщин и 50 мужчин. Средний возраст женщин составил $59,5 \pm 7,2$ лет, мужчин — $53,5 \pm 9,3$ лет. Группу контроля составили 200 пациентов с ОКС без перенесенной COVID-19 в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту. Группа контроля была набрана до появления COVID-19 в Российской Федерации (в 2016–2017 гг.). Все пациенты поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом (РКО) и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020 г.

Из исследования исключались пациенты с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом, токсикоманией, ВИЧ.

Первую запись электрокардиограммы (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент начала первых симптомов заболевания, а затем дежурная служба регионального сосудистого центра в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и анестезиолога-реаниматолога на протяжении всего периода лечения в стационаре. ЭКГ записывалась в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Siemens-Elema AB, Германия). По ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию ОКС.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3 сут. от развития симптомов острого инфаркта миокарда (ИМ) на ангиографической установке «CAS-10» General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролimus фирмы Meril Biomimi, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента.

Также всем пациентам с ОКС и COVID-19 в анамнезе при поступлении были проведены холтеровское

мониторирование ЭКГ и все остальные лабораторные исследования согласно стандарту обследования ОКС.

У 100 исследуемых пациентов определяли ВВП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР.

Минимальный объем выборки пациентов с ОКС был рассчитан по формуле, приведенной ниже:

$$N_{min} = 15,4 \cdot \frac{p(1-p)}{w^2}, \quad (1.1)$$

где p — ожидаемое значение вероятности случайного события, w — ширина доверительного интервала (ДИ) для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с ОКС равен 92 человека.

Влияние анамнестических, клинических, молекулярно-генетических показателей, технологий лечения оценивалось по методике отношения шансов (ОШ). Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023 г, г. Новосибирск).

Результаты

Всем пациентам определяли ВВП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР, по результатам которого генотип ID выявлен у 44 (44%) пациентов, генотип II — у 30 (30%), генотип DD — 26 (26%), соответственно. В контрольной группе: генотип II — 45 (22,5%), генотип ID — 123 (61,5%), генотип DD — 32 (16,0%), соответственно.

С разделением по полу, в исследуемой группе у мужчин частота генотипа II — 13 (26,0%), генотипа ID — 24 (48,0%), генотипа DD — 13 (26,0%). В контрольной группе у мужчин частота генотипа II составила 24 (20,7%), генотипа ID — 73 (62,9%), генотипа DD — 19 (16,4%). У женщин в исследуемой группе частота генотипа II — 17 (34%), генотипа ID — 20 (40%), генотипа DD — 13 (26,0%). В контрольной группе у женщин частота генотипа II составила 21 (25,0%), частота генотипа ID — 50 (59,5%), частота генотипа DD — 13 (15,5%). То есть носительство гетерозигот как в исследуемой группе, так и в группе контроля было существенно выше гомозигот. Такой же результат получился и при разделении по гендерному признаку. При сравнении частот генотипов rs1799752 гена *ACE* в группах с ОКС с COVID-19 и ОКС без COVID-19 получены статистически значимые различия ($p=0,013$). В группе с ОКС с COVID-19 реже встречается носительство гетерозиготного генотипа ($p=0,005$) и имеется накопление носителей гомозиготного генотипа DD (частота выше в 1,6 раза; 26% vs 16%; $p=0,044$). Распределение частот генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга

Таблица 1

Частоты генотипов rs1799752 гена ACE с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы контроля

ACE, rs1799752	Частота ОКС и COVID-19	Процент (%)	Частота в контрольной группе с ОКС	Процент (%)
Генотип II	30	30	45	22,5
Генотип ID	4344	45,744	123	61,5
Генотип DD	2326	24,526	32	16,0
Всего	100	100,0	200	100,0

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

($\chi^2 = 0,64$). Частоты генотипов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения представлена в таблице 2.

По данным анамнеза, до развития ОКС, острый ИМ в анамнезе имели 7 (7%) пациентов и 12 (6%) пациентов из группы контроля, из них операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики была у 9 (9%) и 6 (3%), соответственно (ОШ 0,083 (95% ДИ: 0,024-0,340)). Операция аортокоронарного шунтирования проводилась одному пациенту (1%) и четырем пациентам из группы контроля (2%) (ОШ 0,910 (95% ДИ: 1,041-1,282)). По результатам коронароангиографии, проведенной в условиях регионального сосудистого центра, однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 72 (72%) пациентов с ОКС и перенесенной

COVID-19 и 68 (34%) человек из группы контроля (ОШ 1,95 (95% ДИ: 1,7-3,59)). А многососудистое поражение имелось у 28 пациентов (28%) и 25 пациентов контрольной группы (25,5%) (ОШ 1,1 (95% ДИ: 0,93-3,6)). Таким образом, у пациентов с ОКС и COVID-19 чаще всего наблюдалось однососудистое и многососудистое поражение коронарных артерий, а также в анамнезе преобладала артериальная гипертензия, операции чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием и ИМ, в сравнении с группой контроля.

Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа ID rs1799752 гена ACE как в исследуемой группе, так и в контрольной. Это сопоставимо с исследованиями других научных групп. Так, например, у томских учёных в изучении частоты полиморфизма гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, также частоты генотипов ID (44%) оказались выше, чем II (25%) и DD (31%) [7]. В исследовании продемонстрировано, что носительство полиморфизма ID ассоциировано с риском развития острых клинических осложнений плановых операций, в т.ч. и тромбоза стентов.

Кроме того, в других исследованиях генотипы ACE показали ассоциацию с тяжестью течения COVID-19 (ОШ =0,31, ОШ =0,37 для rs2074192 и rs1978124 и ОШ =2,67, ОШ =2,70 для rs2106809 и rs2285666, соответственно) [8]. В госпитализированной группе

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения

Показатель	ОКС и COVID-19 (n=100)		Контрольная группа с ОКС без COVID-19 (n=200)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, (M±s)	55,5±9,5	—	56,5±7,2	—	p<0,047
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	79/21	79/21	118/82	59/41	p<0,033
Тромболизис	8	8	14	7	p<0,012
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	23	23	56	28	p<0,021
ОИМ в анамнезе	7	7	12	6	p<0,044
ЧКВ в анамнезе	9	9	6	3	p<0,032
Операция АКШ в анамнезе	1	1	4	2	p<0,034
Однососудистое поражение по КАГ	72	72	68	34	p<0,018
Многососудистое поражение по КАГ	28	28	51	25,5	p<0,15
Артериальная гипертензия	72	72	104	52	p<0,011
Подтвержденный СД 2 типа	21	21	44	22	p<0,023
Курение	34	34	77	38,5	p<0,15
Смерть родственников от ССЗ	20	20	72	36	p<0,043
Дислипидемия в анамнезе	17	17	57	28,5	p<0,15
Жизнеугрожающие нарушения ритма	11	11	32	16	p<0,044
Killip >II	12	12	38	19	p<0,01

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронарная ангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

не показано ассоциации с заболеванием I/D полиморфизма гена *ACE* ($p < 0,05$) [8].

В исследовании PROGRESS не было выявлено связи между ИМ и генотипами *ACE* [9]. Авторы изучали расовые особенности и не увидели связи как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с цереброваскулярной патологией [9].

Неоднозначные результаты научных исследований еще раз доказывают, что влияние на тяжесть развития заболеваний оказывает не один полиморфизм гена, такой как ID гена *ACE*, а их множество. Существенно ограничивает интерпретацию результатов тот факт, что в подавляющем большинстве исследований исполь-

зуется подход подбора отдельных генов-кандидатов. Возможно, в будущих исследованиях, где будут исследоваться полиморфизмы всего генома (GWAS) у большей выборки людей, разных мест проживания, рас, возрастов, результаты будут более показательными.

Заключение

ВНП rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

Литература/References

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Changes in heart biomechanics during the early terms of primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation according to 2D speckle tracking echocardiography. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):12-7. (In Russ.) Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным 2D speckle tracking эхокардиографии. Российский кардиологический журнал. 2016;(12):12-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-12-17.
- Kozik VA, Shpagin IS, Shpagina LA, Loktin EM. Damage of the cardiovascular system in patients with a new coronavirus infection: current state of the problem. Modern problems of science and education. 2023;(4). (In Russ.) Козик В.А., Шпагин И.С., Шпагина Л.А., Локтин Е.М. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2023;(4). doi:10.17513/spno.32651.
- Vershinina EO, Repin AN. Assessment of the risk of long-term adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary interventions. Kardiologiya. 2018;58(S5):45-53. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018;58(S5):45-53. doi:10.18087/cardio.2446.
- Kozik VA, Shpagin IS, Zolotukhina EV, et al. Molecular genetic markers of cardiovascular pathology in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Modern problems of science and education. 2023;(3). (In Russ.) Козик В.А., Шпагин И.С., Золотухина Е.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2023;(3). doi:10.17513/spno.32563.
- Kato N, Tataru Y, Ohishi M, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. Hypertens. 2011;34(6):728-34. doi:10.1038/hr.2011.28.
- Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, Repin AN. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):4968. (In Russ.) Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968.
- Molina M, Rocamora E, Bendicho A, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. PloS one. 2022;17(2). doi:10.1371/journal.pone.0263140.
- Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al.; for the PROGRESS Collaborative Group. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition. Hypertension. 2003;42:297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.



Результаты исследования клинически значимых генотипов *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России

Воробьев А. С.^{1,2}, Лифшиц Г. И.³, Зеленская Е. М.^{1,3}, Батуева К. Ю.^{1,2}, Коваленко Л. В.¹, Урванцева И. А.^{1,2}, Донников М. Ю.¹, Морозкина А. В.¹, Николаев К. Ю.^{1,4}

Цель. Определить ассоциации аллельных вариантов гена *CYP2C19* с коронарным атеросклерозом и ишемическими событиями у больных инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) — Югре.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 203 пациента с острым ИМ, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Также пациентам выполнялось генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Методами биостатистического анализа установлены ассоциации между генотипами больных ИМ, их клиническими характеристиками и крупными ишемическими событиями на протяжении 7 лет наблюдения.

Результаты. Выявлены достоверные ассоциации аллельных вариантов *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) с курением, объемом правого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации. Наличие аллельного варианта *CYP2C19**3 (*3/*3) было сопряжено со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин/1,73 м² и нарушением толерантности к глюкозе. Установлена значимая связь аллелей *CYP2C19**17 (*1/*17, *17/*17) с коронарным атеросклерозом, курением, уровнями тропонина Т, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, толщиной задней стенки левого желудочка, ИМ в анамнезе. Данные многофакторного анализа показали отчетливую ассоциацию аллельных вариантов *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) с комбинированной конечной точкой 7-летнего наблюдения (смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда). Также определено значимое влияние генотипов *CYP2C19**17 (*1/*17 и *17/*17) на проведение реваскуляризации миокарда у пациентов в постинфарктном периоде.

Заключение. Генотипы *CYP2C19**2 (*1/*2 и *2/*2) у пациентов с ИМ, проживающих в ХМАО — Югре, отчетливо ассоциированы с ишемическими событиями на протяжении 7-летнего наблюдения. Генотипы *CYP2C19**17 (*1/*17 и *17/*17) отчетливо связаны с наличием коронарного атеросклероза и проведении реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотипы *CYP2C19*, атеросклероз коронарных артерий, ишемические события, северный регион России.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ВО ХМАО — Югры Сургутский государственный университет, Сургут;

²БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут; ³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Воробьев А. С.* — к.м.н., доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Лифшиц Г.И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710, Зеленская Е.М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Батуева К.Ю. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Коваленко Л.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Урванцева И.А. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии Медицинского института; главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Донников М.Ю. — к.м.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-0120-4163, Морозкина А.В. — к.б.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0009-0000-0547-4959, Николаев К.Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a.s.vorobyov@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЗСКА — значимый стеноз коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ХМАО — Югра — Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 19.07.2023

Рецензия получена 29.07.2023

Принята к публикации 01.08.2023



Для цитирования: Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М., Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А., Донников М. Ю., Морозкина А. В., Николаев К. Ю. Результаты исследования клинически значимых генотипов *CYP2C19* у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533. EDN UDXZCO

Clinically significant *CYP2C19* genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia

Vorobyov A. S.^{1,2}, Lifshits G. I.³, Zelenskaya E. M.^{1,3}, Batueva K. Yu.^{1,2}, Kovalenko L. V.¹, Urvantseva I. A.^{1,2}, Donnikov M. Yu.¹, Morozkina A. V.¹, Nikolaev K. Yu.^{1,4}

Aim. To determine the associations of allelic variants of the *CYP2C19* gene with coronary atherosclerosis and ischemic events in patients with myocardial infarction (MI) living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra.

Material and methods. This prospective observational study included 203 patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention. Patients also underwent genetic testing using real-time polymerase chain reaction to determine allelic variants of the *CYP2C19* gene. Using biostatistical analysis methods, associations were established between the genotypes of patients with MI, their clinical characteristics and major ischemic events over 7-year follow-up.

Results. Significant associations were identified between allelic variants of *CYP2C19**2 (*1/*2 and *2/*2) and smoking, right ventricular volume and glomerular filtration rate (GFR). The presence of the allelic variant *CYP2C19**3 (*3/*3) was associated with GFR ≥ 90 ml/min/1.73 m² and impaired glucose tolerance. A significant association was established between the *CYP2C19**17 alleles (*1/*17, *17/*17) with coronary atherosclerosis, smoking, levels of troponin T, aspartate aminotransferase, total cholesterol, left ventricular posterior wall thickness, and a history of myocardial infarction. Data from multivariate analysis showed a clear association of allelic variants of *CYP2C19**2 (*1/*2 and *2/*2) with the composite

endpoint of 7-year follow-up (death, recurrent myocardial infarction, stent/bypass thrombosis, myocardial revascularization). A significant influence of CYP2C19*17 genotypes (*1/*17 and *17/*17) on myocardial revascularization in patients in the post-infarction period was also determined.

Conclusion. CYP2C19*2 genotypes (*1/*2 and *2/*2) in MI patients living in Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra are clearly associated with ischemic events during a 7-year follow-up. CYP2C19*17 genotypes (*1/*17 and *17/*17) are clearly associated with coronary atherosclerosis and myocardial revascularization in the long-term post-infarction period.

Keywords: myocardial infarction, CYP2C19 genotypes, coronary atherosclerosis, ischemic events, northern region of Russia.

Relationships and Activities: none.

¹Yugra Surgut State University, Surgut; ²Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ⁴Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Vorobyov A. S.* ORCID: 0000-0001-7014-2096, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-0120-4163, Morozkina A. V. ORCID: 0009-0000-0547-4959, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author:
a.s.vorobyov@gmail.com

Received: 19.07.2023 **Revision Received:** 29.07.2023 **Accepted:** 01.08.2023

For citation: Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M., Batueva K. Yu., Kovalenko L. V., Urvantseva I. A., Donnikov M. Yu., Morozkina A. V., Nikolaev K. Yu. Clinically significant CYP2C19 genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533. EDN UDXZCO

Ключевые моменты

- Генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) с замедленной метаболизирующей функцией у больных инфарктом миокарда, проживающих в ХМАО — Югре, являются независимыми предикторами крупных ишемических событий в сверхотдаленном периоде наблюдения (7 лет).
- Генотипы CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) с ультрабыстрой метаболизирующей функцией отчетливо сопряжены с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий по данным коронароангиографии и являются независимыми предикторами проведения реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде (7 лет).

За последние годы в фокусе активного изучения у отечественных и международных исследователей находятся аллельные варианты гена белка CYP2C19 системы цитохрома P450, метаболизирующего лекарственные препараты (клопидогрел) и ассоциированного с артериальным атеротромбозом [1-3].

При этом исследование клинически значимых полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в северном регионе России — Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югре), представляет отдельный научно-практический интерес [1, 2].

Следовательно, целью настоящего исследования явилось определение ассоциаций аллельных вариантов гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом и сердечно-сосудистыми событиями у больных ИМ, проживающих в ХМАО — Югре.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование последовательно включено 203 пациента с острым

Key messages

- CYP2C19*2 genotypes (*1/*2 and *2/*2) with a slow metabolism in patients with myocardial infarction living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra are independent predictors of major ischemic events in the ultra-long-term follow-up period (7 years).
- CYP2C19*17 (*1/*17 and *17/*17) genotypes with an ultrafast metabolism are clearly associated with severe coronary atherosclerosis according to coronary angiography and are independent predictors of myocardial revascularization in the late post-infarction period (7 years).

ИМ, которые поступили в Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» («ЦД и ССХ») г. Сургута. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом по месту проведения (протокол № 4 от 12.12.2012г). На этапе первичного контакта в приемном отделении врачами-исследователями были разъяснены пациентам основные положения исследования и взято информированное согласие на участие. Далее больные были транспортированы в рентген-операционный блок для выполнения в экстренном порядке чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В рамках ЧКВ проводили коронароангиографию и оценивали наличие значимых стенозов в коронарных артериях, не связанных с развитием ИМ (ЗСКА), при заполнении просвета >70% и/или наличии значимого стеноза ствола левой коронарной артерии (ЗССЛКА) при заполнении просвета >50%; затем проводили баллонную ангиопластику и стентирование инфаркт-зависимой артерии сердца. Также пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография. На лабораторном этапе был сформирован биобанк образцов пери-

Таблица 1
Клинико-генетическая характеристика пациентов с ИМ

Показатели	Пациенты
Мужской пол, n (%)	157 (77)
Возраст (M±SD)	58±10
Элевация сегмента ST	135 (67)
ФВ ЛЖ <40%	12 (6)
ЗССЛКА, n (%)	12 (6)
ЗСКА, n (%)	33 (16)
МФА, n (%)	132 (65)
ГБ, n (%)	168 (83)
СД, n (%)	46 (23)
НТГ, n (%)	2 (1)
ИМ в анамнезе, n (%)	18 (9)
Курение, n (%)	100 (49)
Тип личности D, n (%)	29 (14)
CYP2C19*2 (*1/*2), n (%)	55 (27)
CYP2C19*2 (*2/*2), n (%)	2 (1)
CYP2C19*3 (*3/*3), n (%)	5 (3)
CYP2C19*17 (*1/*17), n (%)	51 (25)
CYP2C19*17 (*17/*17), n (%)	31 (15)

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ЗСКА — значимый стеноз любой коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, n — количество пациентов.

ферической венозной крови и лейкоцитарных колец, из аликвот которых была выделена геномная ДНК, помещена в криопробирки и подвергнута заморозке на -80°C до момента генетического тестирования; далее, после накопления образцов биоматериала от 203 пациентов с ИМ, проводили определение генотипов CYP2C19 (*2, *3, *17) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на аппарате Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием общепринятого калькулятора СКД-ЕРІ. Мультифокальный атеросклероз констатировали по данным коронароангиографии и ультразвукового исследования периферических и брахиоцефальных сосудов при наличии атеросклероза в двух и более артериальных бассейнах. По результатам наблюдения на протяжении 7 лет (2015–2022гг) после индексного ИМ (первый пациент был включен в 2015г и последний 203-й пациент — в 2020г) регистрировались крупные ишемические события (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда). Регистрация ишемических событий осуществлялась посредством анализа стационарных медицинских карт пациентов, которые поступали повторно после индексного ИМ в клинику. С наблюдаемыми пациентами дополнительно устанавливался телефонный контакт и при обнаружении факта госпитального лечения по по-

воду ишемических событий в других медицинских организациях запрашивалась соответствующая медицинская документация. Случаи смерти пациентов в постинфарктном периоде фиксировались по базе данных полисов медицинского страхования, сердечно-сосудистые (ишемические) причины смерти уточнялись в патологоанатомических службах по месту проживания больных ИМ.

Статистическую обработку проводили в программном пакете SPSS 12.0. Направление и выраженность связи между признаками устанавливали с использованием корреляционного анализа (r); уровни сопряжения качественных признаков устанавливали с использованием критерия χ^2 Пирсона; многофакторный анализ выполняли методом бинарной логистической регрессии. Уровень (p) отклонения нулевой гипотезы констатировали достоверным при его значениях $<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных ИМ с оценкой распространенности генотипов CYP2C19 представлена в таблице 1. Среди исследуемой когорты пациентов с ИМ средний возраст составил 58 лет, мужской пол представили 77% лиц. Наиболее частыми оказались генотипы CYP2C19*2 (*1/*2) — 27%, CYP2C19*17 (*1/*17) — 25%, CYP2C19*17 (*17/*17) — 15%.

В соответствии с данными таблицы 2 определены достоверные ассоциации генотипов с замедленной метаболизирующей функцией CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) и курением, объемом правого желудочка и функцией почек. Наличие аллельного варианта CYP2C19*3 (*3/*3) у наблюдаемых лиц было сопряжено с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) и нарушением углеводного обмена. Также выявлены достоверные ассоциации аллелей CYP2C19*17 (*1/*17, *17/*17) с ускоренной метаболизирующей функцией и выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ЗСКА, ЗССЛКА, $p=0,020$), курением ($p=0,025$), сывороточными уровнями тропонина Т ($p=0,025$), аспартатаминотрансферазы ($p=0,003$), общего холестерина ($p=0,026$), толщины задней стенки левого желудочка ($p=0,008$), перенесенным ИМ в анамнезе ($p=0,009$).

Методом бинарной логистической регрессии нами была установлена и представлена ранее [1] достоверная ассоциация данных аллельных вариантов CYP2C19*17 с наличием ЗССЛКА: Exp (B) = 11,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,9–71,3, $p=0,008$.

При анализе крупных ишемических событий необходимо отметить, что исследуемая выборка 203 пациентов с ИМ не была однородной по приему P2Y₁₂-ингибиторов тромбоцитов: 146 (72%) пациентов принимали клопидогрел и 57 (28%) лиц — тикагрелор на

Таблица 2

Ассоциации генотипов CYP2C19 с клиническими показателями у пациентов с ИМ на этапе госпитального лечения

Генотипы	Показатели	χ^2 , г	p
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	Курение	$\chi^2=6,9$	0,009
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	Объем ПЖ	$r=-0,2$	0,025
CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2)	СКФ	$r=0,2$	0,035
CYP2C19*3 (*3/*3)	Нормальная СКФ	$\chi^2=4,8$	0,028
CYP2C19*3 (*3/*3)	НТГ	$\chi^2=18,7$	<0,001
CYP2C19*17 (*17/*17)	ЗССЛКА	$r=0,2$	0,030
CYP2C19*17 (*17/*17)	ЗСКА или ЗССЛКА	$\chi^2=6,1$	0,016
CYP2C19*17 (*17/*17)	Курение	$\chi^2=5,0$	0,025
CYP2C19*17 (*17/*17)	Тропонин Т	$r=-0,2$	0,042
CYP2C19*17 (*17/*17)	АСТ	$r=-0,2$	0,003
CYP2C19*17 (*17/*17)	ТЗС ЛЖ	$r=0,2$	0,008
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ЗССЛКА	$\chi^2=5,3$	0,020
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ИМ в анамнезе	$\chi^2=6,8$	0,009
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	Тип личности D	$\chi^2=3,7$	0,053
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	ОХС	$r=-0,2$	0,026
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	СД	$\chi^2=0,7$	0,396
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	Низкая ФВ ЛЖ	$\chi^2=0,8$	0,380

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЗСКА — значимый стеноз любой коронарной артерии, не связанной с инфарктом миокарда, ЗССЛКА — значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин крови, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

протяжении 12 мес. после ИМ. Поэтому все установленные в процессе логистического регрессионного анализа предикторы ишемических событий представляют независимыми от антитромбоцитарной терапии.

В целом за период наблюдения пациентов на протяжении 7 лет после ИМ (2015–2022 гг.) были зарегистрированы следующие крупные ишемические события: сердечно-сосудистая смерть — 19 (9%) случаев, повторный ИМ — 5 (3%), тромбоз стента/шунта — 5 (3%), реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование) — 42 (21%).

Посредством многофакторного анализа (табл. 3) нами установлено достоверное влияние генотипа CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) на комбинированную конечную точку (смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда) у больных ИМ на протяжении 7-летнего наблюдения ($p=0,035$).

Также методом бинарной логистической регрессии (табл. 4) нами определено значимое влияние генотипов CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) на проведение реваскуляризации миокарда у пациентов в отдаленном постинфарктном периоде ($p=0,016$).

Обсуждение

Установленные нами достоверные связи генотипов CYP2C19*17 с коронарным атеросклерозом не

Таблица 3

Анализ влияния клинических факторов и генотипов CYP2C19*2 на комбинированную конечную точку у больных ИМ с использованием бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
CYP2C19*2 (*1/*2, *2/*2)	12,0	1,2–120,4	0,035
Курение	1,2	0,3–4,6	0,791
Пол	3,9	0,6–26,3	0,161
Возраст	1,0	0,9–1,1	0,520
МФА	3,9	1,2–12,7	0,026
ФВ ЛЖ	1,1	1,0–1,2	0,165

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МФА — мультифокальный атеросклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Exp (B) — коэффициент регрессии.

Таблица 4

Анализ влияния клинических факторов и генотипов CYP2C19*17 на реваскуляризацию миокарда у лиц в постинфарктном периоде с применением бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17)	3,1	1,2–7,7	0,016
Курение	1,6	0,6–4,6	0,354
Пол	1,4	0,4–4,5	0,634
Возраст	1,0	0,9–1,1	0,862

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Exp (B) — коэффициент регрессии.

корреспондируют с данными когорт больных ИМ, проживающих в Сибирском федеральном округе (СФО) (Новосибирск, Кемерово, Иркутск), у которых генотипы CYP2C19*17 (*1/*17, *17/*17) были отчетливо сопряжены с наличием низкой фракции выброса левого желудочка ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$) и сахарным диабетом ($\chi^2=5,5$; $p=0,02$) [1]. У пациентов из г. Сургута аллельный вариант CYP2C19*17 (*17/*17) был достоверно связан с толщиной задней стенки левого желудочка ($p=0,008$), а генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 + *2/*2) — с объемом правого желудочка ($p=0,025$) по данным эхокардиографии, при этом генотип CYP2C19*3 (*3/*3) был тесно связан с нарушением толерантности к глюкозе ($\chi^2=18,7$; $p<0,001$). В работе испанских исследователей Martinez-Quintana E, et al. [4] установлено, что у пациентов с ИМ с генотипами CYP2C19*2 и *3 (*2/*2, *2/*3, *3/*3) чаще развивался сахарный диабет, требующий введения инсулина.

Курупановой А. С. и Ларевой Н. В. [5] у жителей Забайкалья (Чита), перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, определены ассоциации CYP2C19*2 (*1/*2) с достижением целевого артериального давления, с перенесенным ИМ в анамнезе, ранее проводимым ЧКВ у женщин, а также с госпитальными тромбозами стента у мужчин. Тромбозы стентов на госпитальном этапе у сургутских пациентов нами не были

зарегистрированы, при этом ранее перенесенный ИМ в анамнезе был ассоциирован с другими генотипами — CYP2C19*17 (*1/*17 + *17/*17), $p=0,009$.

В целом ассоциации различных генотипов CYP2C19*2 с крупными сердечно-сосудистыми событиями широко представлены в международных когортах пациентов с ИМ [6-8]. Так, Teixeira R, et al. [6] продемонстрировали более высокую 6-мес. выживаемость пациентов без событий у пациентов с ИМ с генотипом CYP2C19*2 (*1/*1) с нормальной метаболизирующей функцией, чем у лиц с генотипами CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) и сниженной метаболизирующей функцией (94,0% vs 75,0%, $p=0,010$). При этом анализ регрессии Кокса показал, что генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) увеличивают риск наступления комбинированной конечной точки исследования (нефатальный ИМ, смерть) в 4,7 раза, 95% ДИ: 1,3-16,8, $p=0,019$. Напротив, Yi C, et al. [7] установили достоверно большее суммарное количество исходов (сердечная недостаточность, жизнеопасные нарушения ритма, тромбозы стентов, реваскуляризация миокарда, кровотечения, смерть) у генотипов CYP2C19*2 (*1/*1) в сравнении с аллельными вариантами CYP2C19*2 (*1/*2, *2/*2, *2/*3 и *3/*3) — 25% vs 19% случаев, соответственно ($p=0,003$). В метаанализе 9 клинических исследований Mega L, et al. [8] продемонстрировали более высокий риск наступления комбинированной конечной точки исследования (кардиоваскулярная смерть, ИМ, инсульт) на протяжении 365-445 дней после ЧКВ у пациентов, получавших клопидогрел, с аллельными вариантами CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) в сравнении с лицами с нормальным генотипом CYP2C19*2 (*1/*1), отношение рисков (ОР) составило 1,8, 95% ДИ: 1,2-2,5, $p=0,02$; риск тромбоза стента у лиц с «неблагоприятными» генотипами CYP2C19*2 на протяжении указанного периода наблюдения был также выше, чем у пациентов с нормальным генотипом CYP2C19*2, ОР = 4,0, 95% ДИ: 1,8-9,0, $p=0,01$. В настоящей работе мы также методом бинарной логистической регрессии определили увеличение риска наступления комбинированной

конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда) в 12 раз (Exp (B) = 12,0, 95% ДИ: 1,2-120,4, $p=0,035$) у лиц с ИМ, имеющих генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) (табл. 3).

Представляет дополнительный научный интерес установленный нами риск в 3,1 раза (Exp (B) = 3,1, 95% ДИ: 1,2-7,7, $p=0,016$) проведения реваскуляризации миокарда у сургутских пациентов в постинфарктном периоде при наличии генотипов CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) с ультрабыстрой метаболизирующей функцией (табл. 4), а также их отчетливая связь с выраженными стенозами коронарных артерий, что указывает на возможные атерогенные свойства этих генотипов CYP2C19*17 и требует дальнейшего изучения на более крупных популяциях пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Генотипы CYP2C19*2 (*1/*2 и *2/*2) у пациентов, проживающих в ХМАО — Югре, отчетливо ассоциированы с наступлением крупных ишемических событий на протяжении 7-летнего наблюдения после перенесенного ИМ.

Генотипы CYP2C19*17 (*1/*17 и *17/*17) демонстрируют достоверную связь с наличием выраженного коронарного атеросклероза и проведением реваскуляризации миокарда в отдаленном постинфарктном периоде.

Представленные результаты исследования являются основанием для оценки эффективности эскалации антитромбоцитарной терапии тикагрелором или прасугрелом, которые не зависят от метаболизации белком CYP2C19 у данной категории пациентов, с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений на отдаленных постинфарктных этапах.

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

Литература/References

- Nikolaev KY, Urvantseva IA, Batueva KYu, et al. Regional aspects of associations of the CYP2C19 gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):28-32. (In Russ.) Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Батуева К. Ю. и др. Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-28-32.
- Zelenskaya EM, Lifshits GI, Nikolaev KY et al. The Frequency of the Minor Polymorphisms in the CYP2C19, VEGFR-2 Genes, and Clinical Outcomes in Russian and Buryat Patients with Acute Coronary Syndrome. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2020;24(6):338-42. doi:10.1089/gtmb.2019.0216.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions. 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome. Medicina Clínica (Barc). 2017;149(6):235-9. doi:10.1016/j.medcli.2017.02.035.
- Kurupanova AS, Lareva NV. CYP2C19*2 gene polymorphism and association with risk factors, historical data, clinical events and outcomes in men and women with ST-elevation acute coronary syndrome. Eurasian Cardiology Journal. 2019;(2S):212-3. (In Russ.) Курупанова А. С., Ларева Н. В. Полиморфизм гена CYP2C19*2 и ассоциация с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(2S):212-3.
- Teixeira R, Monteiro P, Marques G, et al. CYP2C19*2 and prognosis after an acute coronary syndrome: Insights from a Portuguese center. Portuguese Journal of Cardiology. 2012;31(4):265-73. doi:10.1016/j.repc.2012.02.001.
- Yi S, Pan Y, Zhang Y, et al. Association of different CYP2C19 genotypes with clopidogrel efficacy and adverse cardiovascular events during hospitalization in patients with ACS. Acta Medica Mediterranea. 2020;36:89-93. doi:10.19193/0393-6384_2020_1_12.
- Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. Journal of American Medical Association. 2010;304(16):1821-30. doi:10.1001/jama.2010.1543.

Предикторы возобновления ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома у бурят

Зеленская Е. М.^{1,5}, Донирова О. С.², Воронина Е. Н.¹, Ковалева А. Я.¹, Протасов К. В.⁴, Николаев К. Ю.^{3,5}, Лифшиц Г. И.¹

Цель. Выявить и ранжировать факторы, предрасполагающие к развитию рецидивирующей ангинозной боли у бурятских пациентов, перенесших чрескожное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В исследование включены 142 пациента бурятской национальности, которым было выполнено коронарное стентирование по поводу острого коронарного синдрома. Все больные получали клопидогрел. Определяли аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3, оценивали конечные точки эффективности по критериям Academic Research Consortium-2, оценивали лабораторные показатели, оценивали сопутствующую терапию омепразолом.

Результаты. В данном исследовании детально изучена группа больных с рецидивом кратковременной ангинозной боли без формальных признаков нестабильной стенокардии. Получена логистическая регрессионная модель, позволяющая выявить и ранжировать независимые факторы риска рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных. Факторы риска были ранжированы следующим образом: носительство аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (коэффициент $b_1=3,489$, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,096-346,213), лечение омепразолом ($b_2=2,816$, 95% ДИ: 2,745-101,616), мужской пол ($b_3=2,749$, 95% ДИ: 1,425-163,458) и уровень глюкозы в крови ($b_4=0,354$, 95% ДИ: 1,141-1,779).

Заключение. Таким образом, рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных способствуют признаки, значимые и для развития повторного инфаркта миокарда. Это исследование предполагает, что пациентам с рецидивирующей ангинозной болью без ухудшения электрокардиограммы и повышения уровня биомаркеров может потребоваться более тщательная персонализация терапии.

Ключевые слова: буряты, клопидогрел, острый коронарный синдром, стентирование коронарных сосудов, ангинозная боль после стентирования коронарных сосудов, CYP2C19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ⁴ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ⁵БУ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

Зеленская Е. М.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Воронина Е. Н. — к.б.н., с.н.с., руководитель Центра коллективного пользования «Центр прикладной микробиологии», ORCID: 0000-0002-3405-6980, Ковалева А. Я. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке и развитию, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибитор протонной помпы, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ОКС — острый коронарный синдром, СКС — стентирование коронарных сосудов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиограмма(фия), ARC-2 — Academic Research Consortium-2, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, RR — относительный риск.

Рукопись получена 05.07.2023

Рецензия получена 12.07.2023

Принята к публикации 15.08.2023



Для цитирования: Зеленская Е. М., Донирова О. С., Воронина Е. Н., Ковалева А. Я., Протасов К. В., Николаев К. Ю., Лифшиц Г. И. Предикторы возобновления ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома у бурят. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5504. doi:10.15829/1560-4071-2023-5504. EDN FGMDBM

Predictors of angina pain relapse after coronary stenting for acute coronary syndrome in Buryats

Zelenskaya E. M.^{1,5}, Donirova O. S.², Voronina E. N.¹, Kovaleva A. Ya.¹, Protasov K. V.³, Nikolaev K. Yu.^{3,5}, Lifshits G. I.¹

Aim. To identify and rank factors predisposing to angina relapse in Buryat patients who underwent percutaneous intervention for acute coronary syndrome.

Material and methods. The study included 142 Buryat patients who underwent coronary stenting for acute coronary syndrome. All patients received clopidogrel. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles were determined. Efficacy endpoints were assessed according to the Academic Research Consortium-2 criteria. Laboratory parameters and concomitant omeprazole therapy were assessed.

Results. This study examined in detail a group of patients with short-term angina relapse without formal signs of unstable angina. A logistic regression model was obtained that makes it possible to identify and rank independent risk factors for recurrent angina in Buryat patients. Risk factors were ranked as follows: carriage of CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3 alleles (coefficient $b_1=3,489$, 95% confidence

interval (CI) (3,096-346,213)), treatment with omeprazole ($b_2=2,816$, 95% CI (2,745-101,616)), male sex ($b_3=2,749$, 95% CI (1,425-163,458)) and blood glucose level ($b_4=0,354$, 95% CI (1,141-1,779)).

Conclusion. Thus, angina pain relapse in Buryat patients is facilitated by signs significant for recurrent myocardial infarction. This study suggests that patients with recurrent angina pain without electrocardiographic deterioration and biomarker elevation may require more careful personalization of therapy.

Keywords: Buryats, clopidogrel, acute coronary syndrome, coronary stenting, anginal pain after coronary stenting, CYP2C19.

Relationships and Activities: none.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk;
²N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude; ³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; ⁵Surgut State University, Surgut, Russia.

*Corresponding author:
 helenzlnsk@gmail.com

Received: 05.07.2023 Revision Received: 12.07.2023 Accepted: 15.08.2023

Zelenskaya E. M.* ORCID: 0000-0001-9513-0366, Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Kovaleva A. Ya. ORCID: 0000-0002-7041-5071, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

For citation: Zelenskaya E. M., Donirova O. S., Voronina E. N., Kovaleva A. Ya., Protasov K. V., Nikolaev K. Yu., Lifshits G. I. Predictors of angina pain relapse after coronary stenting for acute coronary syndrome in Buryats. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5504. doi:10.15829/1560-4071-2023-5504. EDN FGMBDM

Ключевые моменты

- 9,2% бурят, перенесших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома и получавших клопидогрел, жалуются на возобновление типичной ангинозной боли, не ассоциированной с повышением кардиомаркеров и с ухудшением по данным электрокардиографии.
- Были выявлены и ранжированы факторы риска этого симптома у бурят: наличие минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, прием омепразола, мужской пол, повышенный уровень глюкозы.
- Возобновление ангинозной боли, не ассоциированной с повышением кардиомаркеров и с ухудшением по данным электрокардиографии, может являться важным клиническим маркером, позволяющим персонализировать терапию бурятских пациентов на амбулаторном этапе.

В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия вносит значительный вклад в профилактику осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Основными препаратами для антитромбоцитарной терапии являются клопидогрел и тикагрелор, которые позволяют снизить частоту тромботических осложнений. Однако, по данным Европейского общества кардиологов (2020г), у некоторых пациентов проявляется резистентность к клопидогрелу из-за наличия полиморфных вариантов в гене цитохрома CYP2C19, влияющих на метаболизм [2]. Встречаемость носителей полиморфных аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, определяющих измененный метаболизм, составляет у европеоидов 1-8%, среди азиатов 13-23%, и это существенно для гетерогенной популяции Сибири. Одной из самых многочисленных национальных групп, проживающих на территории Сибири, согласно Всероссийской переписи населения за 2010г, являются буряты. Известно, что у бурят выше частота встречаемости аллелей, связанных со снижением метаболизма клопидогрела [3]. Тем не менее клопидогрел наиболее широко используется в России в связи с его доступностью

Key messages

- 9,2% of Buryats who underwent coronary stenting for acute coronary syndrome and received clopidogrel complain of the angina pain relapse, not associated with an increase in cardiac markers and electrocardiographic changes.
- Following risk factors for this symptom in Buryats were identified and ranked: minor alleles of CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3, omeprazole therapy, male sex, elevated glucose levels.
- Angina pain relapse, not associated with an increase in cardiac markers and electrocardiographic changes, may be an important clinical marker that allows personalizing therapy for Buryat patients on an outpatient basis.

и доступностью его дженериков, что снижает стоимость лечения и повышает приверженность к терапии на амбулаторном этапе. Пациенты с ОКС также часто получают препараты ингибиторов протонной помпы (ИПП) для предотвращения геморрагических осложнений. Омепразол часто является наиболее доступным на госпитальном этапе. Омепразол является пролекарством, как и клопидогрел. Оба препарата метаболизируются при участии фермента CYP2C19. Конкурентное взаимодействие снижает эффект обоих препаратов и повышает риск повторной госпитализации пациентов с ОКС [4].

В 2018г опубликована обновленная классификация стандартизированных конечных точек после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием коронарных сосудов (СКК) Academic Research Consortium-2 [4]. Согласно этой классификации в дополнение к серьезным тромботическим осложнениям (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или нефатальный инсульт) в критерии эффективности были включены нежелательные явления, о которых сообщали сами пациенты. Исходы, о которых сообщают пациенты, включают рецидивирующую ангинозную боль после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3]. Исследование TRITON-TIMI 38 [5] показало, что у 8,97% пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, в течение

15 мес. наблюдения после ОКС развивались серьезные тромботические осложнения. По данным наших предыдущих исследований, у 7,3% бурятских пациентов развились тромботические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт), а 9,2% пациентов жаловались на рецидивирующие ангинозные боли после коронарного стентирования в течение 30 дней наблюдения после ОКС. У пациентов с рецидивирующей ангинозной болью не было ухудшения электрокардиограммы (ЭКГ) и повышения уровня биохимических маркеров (тропонина I, креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ)), соответственно, диагноз ранней постинфарктной стенокардии не был установлен [3]. В настоящем исследовании более детально изучено, какие факторы могут влиять на рецидивирующую ангинозную боль, не сопровождавшуюся изменениями по результатам ЭКГ и повышением кардиальных биомаркеров, у бурятских пациентов после СКС по поводу ОКС.

Материал и методы

В исследование последовательно включены жители Республики Бурятия: 142 бурятских пациента с ОКС, которым выполнено ЧТКА с СКС. Этническую принадлежность определяли путем самоидентификации пациентов и идентификации пациентами их родителей с анализом родословной до второго поколения. Этот метод продемонстрировал совпадение самоидентификации испытуемого с идентификацией микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86% [6].

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами участвующих организаций (Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, протокол № 1/18 от 05.02.2018; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН протокол № 16 от 31.01.2014).

Срок наблюдения составил 30 дней. Всем больным проводилась двойная антиагрегантная терапия в составе комплексного медикаментозного лечения. Пациенты получали клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей дозе 75 мг. Всем пациентам было проведено фармакогенетическое исследование в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Материалом для исследования служило 4 мл крови из локтевых вен, собранной с помощью системы вакуумного сбора крови VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). ДНК экстрагировали из цельных лейкоцитов с использованием стандартного протокола фенол-хлороформ. Экстрагированную ДНК хранили при температуре -80° С. Аллели CYP2C19*2

(rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) выявляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Все пациенты получали терапию согласно существующим национальным рекомендациям, в т.ч. двойную антитромботическую терапию в составе комплексного лечения [7]. Пациенты получали клопидогрел в дозе 600 мг — нагрузочная, 75 мг — поддерживающая. Всем пациентам проведена коронароангиография и СКС. Проводилась оценка лабораторных показателей (тропонин I, КФК-МВ, липидограмма, креатинин, глюкоза) сопутствующей терапии ИПП (омепразол). Показанием к назначению омепразола являлось значение >30 баллов по шкале CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [8]. У всех пациентов при включении в исследование проводился анализ жалоб, анамнестических данных, оценивались клинические исходы на второй, пятнадцатый и тридцатый день после включения в исследование. Последний визит проводился в виде телефонного звонка, остальные визиты — очно, в течение госпитализации. Срок наблюдения за пациентами составил 30 дней с момента СКС.

В качестве конечных точек эффективности оценивались исходы согласно классификации Academic Research Consortium-2 (ARC-2):

- 1) пациент-ориентированная комбинированная конечная точка (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация),
- 2) отмеченная пациентами жалоба на возобновление ангинозной боли после СКС [3].

Пациенты, предъявлявшие жалобы на периодические ангинозные боли при госпитализации, проходили дополнительное обследование: мониторинг ЭКГ, анализ биохимических маркеров (тропонин I, КФК-МВ), однако ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров не наблюдалось. Важно отметить, что диагноз «нестабильная стенокардия» у этих больных не был установлен, т.к. после ЧКВ не было ухудшения по данным ЭКГ и повторного повышения тропонина I, КФК-МВ. Эти пациенты сообщали о типичной ангинозной боли, связанной с физической нагрузкой, в течение <20 мин. Ангинальные боли купировались в течение нескольких минут прекращением физической нагрузки или сублингвальным приемом нитроглицерина по 400-800 мкг [7]. Из этой группы были исключены пациенты с колющей болью и/или болью, связанной с дыханием, не связанной с физической нагрузкой.

Характер распределения количественных признаков определяли по методу Колмогорова-Смирнова; в случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение

Таблица 1

Клиническая характеристика группы пациентов бурятской национальности, перенесших СКС по поводу ОКС (n=142)

Параметры	Пациенты с конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация)	Пациенты с возобновлением ангинозной боли	Пациенты без жалоб	χ^2	p
Количество пациентов n (%)	7 (5)	13 (9,2)	122 (85,8)		
Возраст, годы (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	66 [61; 77]	65 [54; 69]	65 [57; 76]	0,27	0,87
Число мужчин, n (%)	5 (71,4)	10 (76,9)	76 (62,3)	1,65	0,532
Курение, n (%)	3 (42,8)	4 (30,7)	33 (27,7)	0,86	0,64
Уровень ОХС, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	4,4 [4,2; 5,6]	4,84 [3,76; 5,13]	4,45 [3,7; 5,1]	0,70	0,70
Уровень ЛНП, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	3,03 [69; 102,5]	2,98 [2,26; 3,24]	2,91 [2,32; 3,35]	0,09	0,9
Уровень креатинина, мкмоль/л (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	73,5 [66; 77]	82 [69; 102,5]	76 [65; 88]	1,46	0,47
ФВ ЛЖ (%) (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	45 [44; 50]	56 [53; 58]	55 [49; 59]	4,7	0,09
Уровень глюкозы, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	8,1 [5,99; 11,1]	6,9 [5,7; 15,8]	6,5 [5,9; 8,2]	1,02	0,5
Прием омега-3 2 визит, n (%)	7 (100)	10 (76,9)	64 (52,5)	8,41	0,015
Прием омега-3 4 визит, n (%)	N/A	8 (61,5)	32 (26,4)	7,02	0,009
Наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, n (%)	2 (28,5)	10 (76,9)	55 (42,6)	5,8	0,055

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 у бурят (n=142)

Частота аллелей и генотипов	Количество пациентов, n (%)
CYP2C19*2, G681A (rs4244285)	
*1/*1 — n (%)	105 (73,9)
*1/*2 — n (%)	36 (25,4)
*2/*2 — n (%)	1 (0,7)
*1 (%)	86,6
*2 (%)	13,4
CYP2C19*3, G636A (rs4986893)	
*1/*1 — n (%)	110 (77,5)
*1/*3 — n (%)	31 (21,8)
*3/*3 — n (%)	1 (0,7)
*1 (%)	88,4
*3 (%)	11,6
Наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3	64 (45,1)

(SD). Межгрупповое сравнение по распределению качественных характеристик проводили с помощью критерия χ^2 . Учитывая то, что в группах распределение количественных признаков не соответствовало нормальному, был использован критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для прогнозирования у бурят возникновения болей за грудиной, не сопровождающихся изменениями ЭКГ и биохимических маркеров, использовали метод логистического регрессионного анализа. Факт наличия боли представляется в виде

бинарной переменной, где 0 — отсутствие боли, 1 — наличие боли [9]. Семь пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой были исключены из анализа.

В качестве возможных предикторов оценивали пол, возраст, курение, фракцию выброса левого желудочка, уровень глюкозы в крови, наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Предикторы, включенные в уравнение, были проверены на коллинеарность. Построение моделей логистической регрессии осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов путем оценки квадрата Наделькеркеса. Интерпретация параметров логистической регрессии основывалась на значении $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b) > 1$ и шансы возрастают; если коэффициент отрицательный, шансы уменьшаются.

Результаты

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Частота аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 у пациентов бурятской национальности составила 13,4% и 11,6%, соответственно. 45,1% пациентов имели хотя бы один аллель CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (табл. 2).

Была определена частота осложнений по критериям ARC-2, среди них встречались пациент-ориентированные комбинированные конечные точки (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) (5,0%) и исходы, сообщаемые па-

Таблица 3
Модель логистической регрессии для бурятских пациентов с жалобами на возобновление ангинозной боли

Наблюдаемое значение	Предсказанное значение		
	Возобновление ангинозной боли		Процент корректных предсказаний
	0	1	
Возобновление ангинозной боли	0	106	5
	1	7	4
Суммарный процент корректных предсказаний			90,2

пациентами, — возобновление ангинозной боли после СКС (9,2%).

Для пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) достоверной ассоциации неблагоприятного исхода с носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 выявлено не было ($p=0,241$).

Была выявлена ассоциация комбинированной пациент-ориентированной конечной точки с приемом омепразола на вторые сутки наблюдения ($p=0,025$).

У пациентов бурятской национальности была выявлена ассоциация возобновления ангинозной боли за грудиной с носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 ($p=0,004$) в сравнении с пациентами, не предъявлявшими жалоб.

Также была выявлена ассоциация возобновления ангинозной боли с приемом омепразола на тридцатые сутки наблюдения ($p=0,015$).

Были выявлены достоверные различия уровня глюкозы крови между пациентами, предъявлявшими и не предъявлявшими жалоб на возобновление ангинозной боли в течение 30 дней после СКС ($p<0,01$). Из оценки были исключены 7 пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой.

Для ранжирования вклада отдельных признаков в развитие возобновления ангинозной боли была получена регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln(p/(1-p)) = 1/(1 + e^{(-11,246 + 3,489X_1 + 2,816X_2 + 2,749X_3 + 0,354X_4)}) \quad [9],$$

где p — вероятность возобновления ангинозной боли, константа $b_0 = -11,246$; X_1 — наличие хотя бы одного из аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (1 — да, 0 — нет); X_2 — прием омепразола на 30-й день наблюдения (1 — да, 0 — нет), X_3 — пол (1 — мужчина, 0 — женщина), X_4 — натуральный логарифм уровня глюкозы крови, (ммоль/л).

Таким образом, факторы риска были ранжированы следующим образом: носительство аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (коэффициент $b_1 = 3,489$, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,096–346,213), лечение омепразолом ($b_2 = 2,816$, 95% ДИ: 2,745–101,616), мужской пол ($b_3 = 2,749$, 95% ДИ: 1,425–163,458) и уровень глюкозы в крови ($b_4 = 0,354$, 95% ДИ: 1,141–1,779).

Модель прогнозирования возобновления ангинозной боли у бурятских пациентов, перенесших ОКС и ЧТКА с СКС, представлена в таблице 3. Точность описанной модели на тестовой выборке составила 90,2%. Первый шаг алгоритма представлен в таблице 4.

Обсуждение

В отличие от данных литературы [4], в данном исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) и носительством минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Возможно, это связано с длительностью исследования — 30 дней, тогда как в других исследованиях срок наблюдения составлял от года и более [10]. Возможно, что у части пациентов риски развития конечной точки еще не успели реализоваться в течение 30 сут. с момента развития ОКС. Поэтому в данном исследовании наибольшее внимание уделено характеристике группы пациентов, предъявляющих жалобы на возобновление ангинозной боли на фоне терапии, т.к. они наиболее угрожаемые с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Был проведен регрессионный анализ для ранжирования вклада отдельных признаков в развитие возобновления ангинозной боли.

Таблица 4
Ранжирование факторов в соответствии с вкладом в развитие возобновления ангинозной боли

Шаг		b	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	95,0% ДИ для Exp (B)
1	Наличие хотя бы 1 аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3	3,489	1,203	8,405	0,004	32,740	3,096 346,213
2	Прием омепразола на 30 день после ЧКВ	2,816	0,921	9,339	0,002	16,702	2,745 101,616
3	Мужской пол	2,749	1,198	5,269	0,022	15,630	1,425 16,458
4	Уровень глюкозы крови	0,354	0,113	9,777	0,002	1,425	1,141 1,779
5	Константа	-11,246	2,615	18,496	0,000	0,000	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Коэффициенты b1-b4 представляют силу и тип связи между независимой переменной и зависимой переменной. Таким образом, в нашем исследовании наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 оказывало наиболее сильное влияние на возобновление рецидивирующих ангинозных болей у бурятских больных, перенесших коронарное стентирование. Прием омепразола на 30-й день после стентирования коронарных артерий и мужского пола имели меньший эффект. Уровень глюкозы в крови в наименьшей степени влиял на возобновление рецидивирующей ангинозной боли.

Согласно данным исследования TRITON-TIMI 38 [4], носительство хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 повышало вероятность комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) на 53% по сравнению с диким типом в течение 12 мес. наблюдения после ОКС (12,1% vs 8,0%, отношение шансов = 1,53, 95% ДИ: 1,07-2,19; $p=0,01$) и увеличивало риск тромбоза установленного стента (отношение шансов = 3,09; 95% ДИ: 1,19-8,00; $p=0,02$).

По результатам наших предыдущих исследований [11], в различных регионах России 16-27,5% пациентов имеют хотя бы один из минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3.

Это исследование показало, что 45,1% больных бурят являются носителями хотя бы одного из аллелей потери функции гена CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Таким образом, фармакогенетика клопидогрела может иметь клиническое значение для бурятских больных.

С другой стороны, омепразол является пролекарством, и, подобно клопидогрелу, метаболизируется ферментом CYP2C19. Имеются противоречивые данные относительно действия клопидогрела и омепразола у пациентов, перенесших ЧКВ с коронарным стентированием.

С одной стороны, было показано, что конкурентное взаимодействие снижает эффект обоих препаратов и повышает риск повторной госпитализации больных с ОКС [12].

Однако Weisz G, et al. 2015 [13] на основании данных 8665 пациентов, получавших аспирин и клопидогрел после успешной имплантации стентов с лекарственным покрытием в крупном проспективном исследовании ADAPT-DES, описали, что одновременный прием ИПП был связан с высокой реактивностью тромбоцитов. Но существенного влияния на внутрибольничную смертность, ИМ, тромбоз стента или клинически значимое кровотечение в течение двухлетнего наблюдения в этом исследовании не отмечено. В 2017г Канадским агентством по лекарственным средствам и технологиям в здравоохранении был опубликован обзор «Использование клопидогрела и ингибиторов протонной помпы:

обзор доказательств безопасности» [14]. В нем было показано на основании данных 23 когортных исследований, что по-прежнему существуют значительные риски для безопасности, связанные с использованием ИПП у пациентов после имплантации стента. В целом, прием клопидогрела без ИПП в этом обзоре был назван более предпочтительным, в тех случаях, где это возможно. В 2022г был опубликован и метаанализ [15], цель которого состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность ИПП в сочетании с антитромботической терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с только антитромботической терапией. Первичными точками эффективности считались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Первичными точками безопасности считались желудочно-кишечные события. Всего в 19 исследований было включено 43943 пациента. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (относительный риск (RR) 1,05; 95% ДИ: 0,96-1,15), смерть от всех причин (RR 0,84; 95% ДИ: 0,69-1,01), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (RR 0,88; 95% ДИ: 0,69-1,12), ИМ (RR 0,98; 95% ДИ: 0,88-1,09), тромбоз стента (RR 1,01; 95% ДИ: 0,76-1,34) и гастродуоденальных язв (RR 0,40; 95% ДИ: 0,13-1,29) существенно не увеличивались у пациентов, получавших ИПП, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения ИПП. Авторы отмечают достоверные различия в риске желудочно-кишечных осложнений (RR 0,34; 95% ДИ: 0,21-0,54) и значимых кровотечений из гастродуоденальных язв (RR 0,09; 95% ДИ: 0,03-0,28) между этими группами. Авторы делают вывод, что у больных ишемической болезнью сердца ИПП в сочетании с антитромботической терапией могут снижать риск желудочно-кишечных осложнений и значимых желудочно-кишечных кровотечений, но не влияют на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, тромбоз стента) [15]. Однако жалобы, отмеченные пациентами, в этом исследовании не оценивались.

В нашем исследовании мы показали, что существует достоверная ассоциация между рецидивирующей ангинозной болью и приемом омепразола в течение 30 дней после коронарного стентирования.

Также следует отметить, что повышенный уровень глюкозы в крови и мужской пол являются факторами риска развития ИМ [7].

Таким образом, на основании построения модели логистической регрессии можно предположить, что рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных способствуют признаки, также значимые для развития повторного ИМ: наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, прием

ИПП, а также мужской пол и повышенный уровень глюкозы в крови натощак. Возможно, что в нашем исследовании эти риски еще не реализованы, т.к. период наблюдения в нашей работе составил 30 дней, что меньше, чем в упомянутых исследованиях.

Важно отметить, что пациенты с жалобами на периодические ангинозные боли без изменений ЭКГ получали в дополнение к стандартной терапии только нитроглицерин согласно рекомендациям [7]. Однако у таких пациентов были выявлены те же факторы риска, которые, согласно литературе, ассоциированы с серьезными тромботическими осложнениями, требующими пересмотра терапии.

Учитывая данные нашего исследования, мы считаем, что таким пациентам следует уделять особое внимание и проводить своевременную коррекцию терапии, например, заменить клопидогрел на тикагрелор [2] после того, как больной жалуется на периодические ангинозные боли. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

У 5,0% бурятских пациентов после ЧКВ по поводу ОКС была отмечена пациент-ориентированная комбинированная конечная точка эффективности при лечении клопидогрелом (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация, инсульт).

У 9,2% пациентов отмечалось возобновление ангинозной боли после ЧКВ без ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров (тропони-на I, КФК-МВ). У 45,1% пациентов выявлены генетические маркеры, ассоциированные со снижением эффективности клопидогрела при стентировании коронарных артерий (CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3). 29,7% больных принимали омепразол в течение месяца после ЧКВ. Наличие аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 было ассоциировано с рецидивирующими ангинозными болями после коронарного стентирования у бурятских пациентов. Также рецидивирующая ангинозная боль была связана с приемом омепразола. Полученные данные позволяют предположить, что рецидивирующая ангинозная боль без ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров может быть прогностическим признаком тромботических осложнений у бурятских пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. На наш взгляд, это актуальный клинический маркер, который может помочь врачу индивидуализировать терапию таких пациентов на амбулаторном этапе без использования сложных обследований.

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

Литература/References

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-67. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Zelenskaya EM, Lifshits GI, Nikolaev KY, et al. The frequency of the minor polymorphisms in the CYP2C19, VEGFR-2 genes and clinical outcomes in Russian and Buryat patients with acute coronary syndrome. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2020;24(6):338-42. doi:10.1089/gtmb.2019.0216.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *European Heart Journal*. 2018;39(23):2192-207. doi:10.1093/eurheartj/ehy223.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
- Tang H, Quertemous T, Rodriguez B, et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;76:268-75. doi:10.1086/427888.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment — Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
- Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36-45. (In Russ.) Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36-45. doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
- Zelenskaya EM, Slepukhina AA, Koch NV, et al. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;1:12-9. (In Russ.) Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В. и др. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;1:12-9.
- Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. Carrier frequency of clinically significant alleles of the CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome from Central, Eastern, Northern Siberia and the Moscow region. *Creativnaja cardiologija*. 2017;11(1):8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология*. 2017;11(1):8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-8. doi:10.1503/cmaj.082001.
- Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: The ADAPT-DES study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001952. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001952.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clopidogrel and Proton Pump Inhibitor Use: A Review of the Evidence on Safety. 14.03.2017.
- Shang YS, Zhong PY, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Patients With Coronary Artery Diseases Receiving Oral Antiplatelet Agents and/or Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(1):1-12. doi:10.1097/FJC.0000000000001284.



Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза

Кузнецова О. О.¹, Никулина С. Ю.¹, Матюшин Г. В.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Сакович В. А.³, Максимов В. Н.⁴

Цель. Выявить предикторы развития хронической сердечной недостаточности (СН) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ).

Материал и методы. Всего нами был обследован 221 пациент с кардиомиопатиями: ДКМП и ДМ ИГ. Средний возраст больных составил 55,30±9,69 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 77 лет. Из общего количества больных выделена группа больных с ДКМП (идиопатического генеза) (1 группа) в количестве 111 человек, из которых 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст больных с ДКМП составил 51,73±9,74 лет, у мужчин 51,00±8,96 лет, у женщин 57,75±3,71 лет. Медиана возраста у больных ДКМП составила 53,00 [48,00; 58,00], у мужчин 53,00 [46,00; 57,00], у женщин 59,50 [49,00; 68,75]. Больные с ДМ ИГ составили 110 человек (2 группа), из которых 100 мужчин (91,5%) и 10 женщин (8,5%). Средний возраст больных с ДМ ИГ составил 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Медиана возраста у больных ДМ ИГ составила 58,00 [53,50; 63,50], у мужчин 58,00 [52,00; 63,00], у женщин 61,50 [59,25; 66,00].

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для выделения структуры ДНК применялся метод фенолхлороформной экстракции. С помощью метода полимеразной цепной реакции проводилось генотипирование полиморфизмов генов с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Для оценки систолической функции левого желудочка проведена оценка величины фракции выброса (ФВ). Хроническую СН и ее тяжесть чаще всего ассоциируют со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

В нашем исследовании в группе пациентов с ДКМП среднее значение ФВ ЛЖ составило 25,105±6,76, среднее значение ФВ ЛЖ в группе с ДМ ИГ составило 20,255±4,49, $p=0,0001$. Это подтверждает, что у в этих двух группах имеется тяжелая СН, связанная с нарушением систолической функции ЛЖ — снижение ФВ <30%.

У пациентов с СН III функционального класса по NYHA с ДМ ИГ отмечалось достоверное преобладание гетерозиготного генотипа (6а/5а) полиморфизма гена *MMP3* по сравнению с контрольной группой (66,7% vs 12,5%, $p=0,023$).

Заключение. Гетерозиготный генотип полиморфизма гена *MMP3* можно рассматривать в качестве предиктора развития ХСН у пациентов с ДМ ИГ с целью ранней диагностики и профилактики СН. В группе пациентов с ДКМП при проведении сравнительного анализа с полиморфизмом генов различий получено не было.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, сердечная недостаточность, полиморфизм гена *MMP3*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³ФГБУ ФЦ ССХ Минздрава России, Красноярск; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Кузнецова О. О. * — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2247-4242, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной диагностики и клинико-лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-0150-6092, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Сакович В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечной-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8470-0845, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

isachenko102@inbox.ru

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-33 — интерлейкин-33, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, также известный как интерлейкин 1, sST2 — растворимая форма белка ST2.

Рукопись получена 12.07.2023

Рецензия получена 30.07.2023

Принята к публикации 03.08.2023



Для цитирования: Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Сакович В. А., Максимов В. Н. Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5509. doi:10.15829/1560-4071-2023-5509. EDN GVABIC

Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins

Kuznetsova O. O.¹, Nikulina S. Yu.¹, Matyushin G. V.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Sakovich V. A.³, Maksimov V. N.⁴

Aim. To identify predictors of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and ischemic myocardial dilatation (IMD).

Material and methods. In total, we examined 221 patients with cardiomyopathies: DCM and IMD. The mean age of the patients was 55,30±9,69 years (minimum — 20 years, maximum — 77 years). From the total number of patients, a group of patients with DCM (idiopathic origin) (group 1) was identified in the amount of 111 people, of which 99 were men (89,2%) and 12 women (10,8%). The mean age of patients with DCM was 51,73±9,74 years, for men — 51,00±8,96 years, for women — 57,75±3,71 years. The median age in DCM patients was 53,00

[48,00; 58,00], for men — 53,00 [46,00; 57,00], in women — 59,50 [49,00; 68,75]. Patients with IMD (ischemic origin) consisted of 110 people (group 2), of which 100 were men (91,5%) and 10 women (8,5%). The mean age of patients with IMD was 58,68±8,38 years, for men — 58,29±8,46 years, for women — 62,90±6,29 years. The median age in patients with IMD was 58,00 [53,50; 63,50], in men — 58,00 [52,00; 63,00], in women — 61,50 [59,25; 66,00].

Biological material (venous blood) was taken from all patients for molecular genetic analysis. To isolate the DNA structure, the phenol-chloroform extraction was used. Using the polymerase chain reaction, genotyping of gene

polymorphisms was carried out, followed by analysis of restriction fragment length polymorphisms.

Results. To assess the left ventricular systolic function, the ejection fraction was assessed. Heart failure and its severity are most often associated with a decrease in left ventricular (LV) systolic function.

In our study, in the group of patients with DCM, the mean LV ejection fraction (EF) was $25,105 \pm 6,76$, while in IMD group — $20,255 \pm 4,49$ ($p=0,0001$). This confirms that these two groups have severe heart failure associated with impaired LV systolic function — a decrease in EF $<30\%$.

In patients with NYHA class III heart failure with IMD, there was a significant predominance of the heterozygous genotype (6a/5a) of the *MMP3* gene polymorphism compared to the control group (66,7% vs 12,5%, $p=0,023$).

Conclusion. The heterozygous genotype of the *MMP3* gene polymorphism can be considered as a predictor of the development of HF in patients with IMD for the purpose of early diagnosis and prevention of heart failure. In the group of patients with DCM, no differences were found during a comparative analysis with gene polymorphism.

Keywords: dilated cardiomyopathy, ischemic myocardial dilatation, heart failure, *MMP3* gene polymorphism.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kuznetsova O. O. * ORCID: 0000-0003-2247-4242, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Matyushin G. V. ORCID: 0000-0002-0150-6092, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Sakovich V. A. ORCID: 0000-0001-8470-0845, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: isachenko102@inbox.ru

Received: 02.07.2023 **Revision Received:** 30.07.2023 **Accepted:** 03.08.2023

For citation: Kuznetsova O. O., Nikulina S. Yu., Matyushin G. V., Chernova A. A., Sakovich V. A., Maksimov V. N. Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(10):5509. doi:10.15829/1560-4071-2023-5509. EDN GVABIC

Ключевые моменты

- Показана важная роль проведения молекулярно-генетического исследования с целью ранней диагностики и профилактики сердечной недостаточности (СН) у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза.
- Выявление генетических маркеров в качестве предиктора хронической СН позволяет улучшить качество жизни пациентов и продлить жизнь.
- Полиморфизм гена *MMP3* можно рассматривать в качестве предиктора развития хронической СН у пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза.

Key messages

- The important role of molecular genetic research has been shown for the purpose of early diagnosis and prevention of heart failure (HF) in patients with cardiomyopathies of various origins.
- Identification of genetic markers as a predictor of HF can improve the quality of life of patients and prolong life.
- Polymorphism of the *MMP3* gene can be considered as a predictor of heart failure in patients with myocardial dilatation of ischemic origin.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание миокарда, которое приводит к развитию сердечной недостаточности (СН) и в последующем к трансплантации сердца, а также сопряжено со сложными гетерогенными факторами. В 2016г эксперты Европейской рабочей группы дали новое определение. Это определение включает промежуточные варианты с изменением фенотипа у носителей мутаций от субклинической формы до полного проявления признаков заболевания. Многие генетические детерминанты представляют сложность развития ДКМП и взаимодействуют с различными факторами окружающей среды. В большинстве случаев такие причины, как возраст, токсические агенты, агрессивное влияние окружающей среды, могут усугублять клинические проявления тяжести генной мутации [1, 2].

Значимость генетических полиморфизмов при развитии различных заболеваний активно исследу-

ется в течение последних нескольких лет не только при сердечно-сосудистой патологии, но и при ряде других заболеваний, в частности при бронхолегочной патологии [3].

С развитием данного заболевания изучено много генов и локусов. В основном прогноз при ДКМП неблагоприятный, хотя при использовании оптимальной медикаментозной терапии СН он может улучшиться. В настоящее время известны следующие классы препаратов для лечения СН. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II или валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются в составе комбинированной терапии всем пациентам с симптоматической СН (функциональный класс (ФК) II-IV) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Диуретики показаны при наличии отеочного синдрома. Больным с хронической СН (ХСН) со сниженной ФВ и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию вышеперечисленными препаратами, рекомендован

Таблица 1

Демографическая характеристика участников исследования

Параметр	ДКМП (n=111)	ДМ ИГ (n=110)	Контроль (n=221)
Возраст, лет	51,7±9,7	58,7±8,4	53,6±4,8
Мужчины, n (%)	99 (89,2)	100 (91,5)	199 (90,0)

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза.

препарат дапаглифлозин с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН.

Но несмотря даже на проводимую оптимальную медикаментозную терапию, ~20% пациентов умирают в течение первого года, а затем ~10% в год. Основная часть смертей случается на фоне внезапной сердечной смерти из-за аритмии или эмболии. Большинство смертей сопряжено с внезапной сердечной смертью вследствие аритмии или эмболии. У пациентов с ДКМП в стадии компенсации во время терапии состояние может стабилизироваться в течение нескольких лет [4].

Цель данного исследования: выявить предикторы развития ХСН у пациентов с ДКМП и дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ).

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с кардиомиопатиями, 221 человек. Средний возраст больных составил 55,30±9,69 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 77 лет. Из общего количества больных с ДКМП и ДМ ИГ выделена группа больных с ДКМП (идиопатического генеза) (1 группа) в количестве 111 человек, из которых 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст больных с ДКМП составил 51,73±9,74 лет, у мужчин 51,00±8,96 лет, у женщин 57,75±3,71 лет. Медиана возраста у больных ДКМП составила 53,00 [48,00; 58,00], у мужчин 53,00 [46,00; 57,00], у женщин 59,50 [49,00; 68,75]. Больные с ДМ ИГ составили 110 человек (2 группа), из которых 100 мужчин (91,5%) и 10 женщин (8,5%). Средний возраст больных с ДМ ИГ составил 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Медиана возраста у больных ДМ ИГ составила 58,00 [53,50; 63,50], у мужчин 58,00 [52,00; 63,00], у женщин 61,50 [59,25; 66,00] (табл. 1).

В контрольную группу вошли 221 человек, из них 200 мужчин и 21 женщина, не имевших по данным обследования признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст лиц контрольной группы составил 53,6±4,8 года.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, Этический комитет одобрил протокол исследования (№ 71/2016). Информированное согласие субъектов получено.

Таблица 2

Показатели ФВ ЛЖ у пациентов с ДКМП и ДМ ИГ

Диагноз	ФВ, %
ДКМП, n=111	25,105±6,76
ДМ ИГ, n=110	20,255±4,49

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ФВ — фракция выброса.

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

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для выделения структуры ДНК применялся метод фенолхлороформной экстракции. С помощью метода полимеразной цепной реакции проводилось генотипирование полиморфизмов генов с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

С использованием пакета статистических программ Statistica v. 7.0 выполняли статистическую обработку данных. В наблюдаемой группе пациентов оценку значимости межгрупповых различий и соответствие частот генотипов закону Харди-Вайнберга проводили при помощи критерия χ^2 . Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительному интервалу. ОШ =1 указывало на отсутствие ассоциаций, при ОШ >1 имела положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием, при ОШ <1 отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием.

Результаты

Для выявления систолической функции ЛЖ проведена оценка величины ФВ. ХСН и ее тяжесть чаще всего связывают со снижением систолической функции ЛЖ [5].

В нашем исследовании в группе пациентов с ДКМП среднее значение ФВ ЛЖ составило 25,105±6,76, среднее значение ФВ ЛЖ в группе с ДМ

Таблица 3

Стадии и ФК СН у пациентов с ДКМП и ДМ ИГ

Диагноз	Стадии СН по Стражеско-Василенко				ФК СН по NYHA			
	1 ст.	2А ст.	2Б ст.	3 ст.	I	II	III	IV
ДКМП	1,82%	74,54	23,64%	0	0	24,54%	73,64%	1,82%
ДМ ИГ	0	19,82%	78,38%	1,80%	9,01%	25,25%	36,94%	1,80%

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

ИГ составило $20,255 \pm 4,49$, $p=0,0001$. Это подтверждает наличие у пациентов в этих двух группах тяжелой СН, связанной с нарушением систолической функции ЛЖ — снижение ФВ <30%. (табл. 2).

Оценивая клинические проявления у пациентов с ДКМП и ДМ ИГ, мы использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) ХСН и провели сравнительный анализ СН с полиморфизмами генов.

В группе пациентов ДМ ИГ и ДКМП СН распределена по стадиям и ФК следующим образом (табл. 3).

У пациентов с СН III ФК по NYHA с ДМ ИГ отмечалось достоверное преобладание гетерозиготного генотипа (6а/5а) полиморфизма гена *MMP3* по сравнению с контрольной группой (66,7% vs 12,5%, $p=0,023$) (табл. 4).

В группе пациентов с ДКМП различий получено не было.

Обсуждение

В российском исследовании установлены статистически значимые различия по частоте аллелей и генотипов гена *MMP3* в зависимости от ФК ХСН. Определение полиморфизма —1171 5А/6А гена *MMP3* может быть рекомендовано для оценки раннего прогноза развития и тяжести течения ХСН. В нашем исследовании отмечалось достоверное преобладание гетерозиготного генотипа (6а/5а) полиморфизма гена *MMP3* по сравнению с контрольной группой (66,7% vs 12,5%, $p=0,023$), что можно рассматривать в качестве предиктора развития ХСН у пациентов с ДМ ИГ с целью ранней диагностики и профилактики [6].

Изучая литературные данные, нам удалось проанализировать исследование, в котором изучалась взаимосвязь миокардиального стресса и процессов ишемического ремоделирования миокарда с уровнями sST2 у пациентов с ИБС и ХСН. Белок ST2 имеет 2 изоформы, связанные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (ИЛ-33). Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение включает выработку и связывание ИЛ-33 с ST2L, запуская защиту миокарда, предотвращая фиброз сердечной мышцы, процессы ремоделирования миокарда и как следствие

Таблица 4

Частота встречаемости полиморфизма гена *MMP3* у пациентов с СН III ФК

Полиморфизм <i>MMP3</i>	ДКМП, %	ДМ ИГ, %	P
6а6а	25,0	83,3	$p>0,05$
6а5а	66,7	16,7	$p<0,05$
5а5а	8,3	0	$p>0,05$

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза.

Таблица 5

Частота встречаемости трикуспидальной недостаточности по данным эхокардиографии у мужчин с кардиомиопатиями различного генеза

ТН	ДКМП, %	ДМ ИГ, %	p
2 ст.	13,3	14,9 ОШ 0,334 [0,114; 0,974]	$p<0,05$
3 ст.	11,2	3,9 ОШ 0,300 [0,094; 0,960]	$p<0,05$
4 ст.	2,0%	0%	$p>0,05$

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ — отношение шансов, ТН — трикуспидальная недостаточность.

развитие СН. Растворимая форма белка ST2 блокирует ограничение необратимого клеточного повреждения сердечной мышцы в результате ишемии/гипоксии и реперфузии эффекта ИЛ-33.

При повышении уровня в крови ST2 можно говорить о высоком риске развития неблагоприятных исходов и даже смерти не только у пациентов с СН, но и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в общей популяции [7].

Высокая прогностическая значимость маркеров некроза миокарда и маркеров биомеханического стресса доказана у пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Исследования показывают, что у пациентов с ИБС и сниженной ФВ имеется корреляция с показателями растворимой формы белка ST2 и маркерами структуры и функции ЛЖ и может рассматриваться как предиктор возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической кардиомиопатией с сохранной ФВ ЛЖ [8].

В группе пациентов с ДКМП при проведении сравнительного анализа с полиморфизмами генов различий получено не было.

Также мы проанализировали частоту встречаемости недостаточности клапанного аппарата, которая сформировалась в результате дилатации полостей сердца у пациентов с ДМ ИГ и ДКМП. Надо отметить, что в группе пациентов с ДМ ИГ причиной развития кардиомиопатии послужил острый инфаркт миокарда (ИМ). Наиболее часто это были ИМ передней стенки ЛЖ (73,6%), ИМ нижней стенки встречался в 13,6%, у 5,5% пациентов регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 7,3% пациентов ИМ в анамнезе не было.

В группе пациентов с ДМ ИГ в большинстве случаев регистрировался синусовый ритм (73 человека), у 18 пациентов — ритм фибрилляции предсердий, 19 пациентам имплантирован электрокардиостимулятор.

У мужчин с ДМ ИГ трикуспидальная недостаточность 2 ст. встречалась статистически значимо ча-

ще, чем у мужчин в группе с ДКМП (13,3% vs 4,9%, $p=0,037$).

У мужчин с ДМ ИГ трикуспидальная недостаточность 3 ст. встречалась статистически значимо чаще, чем у мужчин в группе с ДКМП (11,2% vs 3,9%, $p=0,048$) (табл. 5).

Заключение

Гетерозиготный генотип полиморфизма *MMP3* можно рассматривать в качестве предиктора развития ХСН у пациентов с ДМ ИГ с целью ранней диагностики и профилактики СН. В группе пациентов с ДКМП при проведении сравнительного анализа с полиморфизмом генов различий получено не было.

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

Литература/References

- Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):35-47. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):35-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
- Muhametgalieva GM, Oschepkova OB, Tsybulkin NA, et al. Dilated cardiomyopathy: modern perception and clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018;11(4):113-9. (In Russ.) Мухаметгалиева Г.М., Ощепкова О.Б., Цибульский Н.А. и др. Дилатационная кардиомиопатия: современные представления и пример клинического течения. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(4):113-9. doi:10.20969/VSKM.2018.11(4).113-119.
- Averyanov AB, Cherkashina II, Nikulina SYu. The role of single nucleotide polymorphisms of *SOCS5* and *EGFR* genes in the development of allergic bronchial asthma. Siberian Medical Review. 2018;(5):5-10. (In Russ.) Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии аллергической бронхиальной астмы. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(5):5-10. doi:10.20333/2500136-2018-5-10.
- Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, et al. Predictors of mortality in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing surgical mitral valve intervention. J Am Heart Assoc. 2017;6(11):e007163. doi:10.1161/JAHA.117.007163.
- Vasyuk YuA, Kopeeva MV, Korneeva ON. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. Russian Journal of Cardiology. 2012;(3):1-28. (In Russ.) Васюк Ю.А., Копеева М.В., Корнеева О.Н. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. 2012;(3):1-28.
- Kamardinov DK, Songurov RN, Ioshina VI, et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2020;60(2):111-21. (In Russ.) Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(2):111-21. doi:10.18087/cardio.2020.
- Kop'Eva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. Kardiologiia. 2018;58(10S):33-43. (In Russ.) Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В. и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(10S):33-43. doi:10.18087/cardio.2498.
- Aksenov AI, Polunina OS. Features of myocardium remodeling in patients with postinfarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy ischemic genesis. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. 2018;1(26):12-6. (In Russ.) Аксенов А.И., Полунина О.С. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2018;1(26):12-6.

Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом

Орлова Н. В.¹, Аляутдинова И. А.¹, Копылов Ф. Ю.², Бонкало Т. И.³, Шмелева С. В.⁴

Цель. Изучить эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии и сопоставить с генотипами пациентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 96 больных в возрасте 42,7±5,2 лет. Критерии включения: диагноз — гипертоническая болезнь 1 степени, 1 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) низкий. До включения в исследование в течение 3 мес. пациенты не принимали регулярной антигипертензивной терапии. Далее всем пациентам выполнялось определение чувствительности к солевой нагрузке артериального давления по методу М. Н. Weinberger и исходя из результатов данного тестирования производилось разделение участников на солечувствительных и солерезистентных. Независимо от результата всем пациентам была рекомендована низкосолевая диета 3-5 г/сут., с последующей регистрацией параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на фоне диеты. У пациентов, у которых диета не была эффективной, на 26 день был назначен амлодипин в дозе 2,5-5 мг 1 раз/сут. Эффективность препарата оценивалась путем проведения повторного СМАД. Кроме того, было выполнено генетическое исследование 4 полиморфных варианта генов *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (G1675A), *ADD1* (G1378T), *CYP11B2* (C344T), *GNB3* (C825T), *NOS3* (T786C), *NOS3* (G894T), с целью определения их ассоциации с эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином.

Результаты. У пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низким риском ССО, чувствительных к соли выявлена эффективность низкосолевой диеты и монотерапии амлодипином в дозе 2,5-5 мг/сут. Результаты исследования подтверждены достижением целевых значений офисного артериального давления и параметрами СМАД. У пациентов с гипертонической болезнью, не чувствительных к соли, монотерапия амлодипином была неэффективна. Проведенное генотипирование выявило взаимосвязь антигипертензивной терапии амлодипином у больных, чувствительных к соли, с носительством полиморфизма GG гена *AGTR2*.

Заключение. Выявлена эффективность амлодипина и низкосолевой диеты у пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, чувствительных к соли, с носительством генотипа GG гена *AGTR2*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, амлодипин, чувствительность к соли, генотипирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва; ³ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет технологий и управления им. К. Г. Разумовского (Первый казачий университет), Москва, Россия.

Орлова Н. В. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4293-3285, Аляутдинова И. А. — к.м.н., ассистент, ORCID: 0000-0003-3076-2180, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор, директор Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ORCID: 0000-0001-5124-6383, Бонкало Т. И. — д.п.н., профессор, ORCID: 0000-0003-0887-4995, Шмелева С. В.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-0390-194X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 89151479832@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 14.05.2023

Рецензия получена 23.07.2023

Принята к публикации 21.08.2023



Для цитирования: Орлова Н. В., Аляутдинова И. А., Копылов Ф. Ю., Бонкало Т. И., Шмелева С. В. Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5464. doi:10.15829/1560-4071-2023-5464. EDN EYNZUW

Efficacy of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension in patients with different genetic status

Orlova N. V.¹, Alyautdinova I. A.¹, Kopylov F. Yu.², Bonkalo T. I.³, Shmeleva S. V.⁴

Aim. To study the effectiveness of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension (HTN) and compare it with the genotypes of patients.

Material and methods. The study involved 96 patients aged 42,7±5,2 years. There were following inclusion criteria: diagnosis — grade 1, stage 1 hypertension with low risk of cardiovascular events (CVEs). Before inclusion in the study, patients had not taken regular antihypertensive therapy for 3 months. Next, all patients underwent assessment of salt sensitivity of blood pressure according to the M. H. Weinberger method and, based on it, the participants were divided into salt-sensitive and salt-resistant. Regardless of the result, all patients were recommended to have a low-salt diet of 3-5 g/day, with subsequent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the diet. In patients with ineffective diet, amlodipine was prescribed on day 26 at a dose of 2,5-5 mg once a day. The effectiveness of the drug was assessed by repeated ABPM. In addition, a genetic study was

performed on 4 polymorphic variants of the genes *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (G1675A), *ADD1* (G1378T), *CYP11B2* (C344T), *GNB3* (C825T), *NOS3* (T786C), *NOS3* (G894T), to determine their association with the effectiveness of a low-salt diet and amlodipine therapy.

Results. In patients with grade 1, stage 1 hypertension with low risk of CVEs, the effectiveness of a low-salt diet and amlodipine monotherapy at a dose of 2,5-5 mg/day was revealed. The results of the study were confirmed by achieving target values of office blood pressure and ABPM. In hypertensive patients not sensitive to salt, amlodipine monotherapy was ineffective. The genotyping revealed a relationship between antihypertensive therapy with amlodipine in salt-sensitive patients and carriage of the GG polymorphism of the *AGTR2* gene.

Conclusion. The effectiveness of amlodipine and a low-salt diet in salt-sensitive patients with grade 1 hypertension, stage 1, low risk of CVEs with carriage of the GG genotype of the *AGTR2* gene.

Keywords: hypertension, calcium channel blockers, amlodipine, salt sensitivity, genotyping.

*Corresponding author:
89151479832@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 14.05.2023 **Revision Received:** 23.07.2023 **Accepted:** 21.08.2023

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow; ⁴K. G. Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management, Moscow, Russia.

For citation: Orlova N. V., Alyautdinova I. A., Kopylov F. Yu., Bonkalo T. I., Shmeleva S. V. Efficacy of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension in patients with different genetic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5464. doi:10.15829/1560-4071-2023-5464. EDN EYNZUW

Orlova N. V. ORCID: 0000-0002-4293-3285, Alyautdinova I. A. ORCID: 0000-0003-3076-2180, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, Bonkalo T. I. ORCID: 0000-0003-0887-4995, Shmeleva S. V.* ORCID: 0000-0003-0390-194X.

Ключевые моменты

- Генотипирование позволяет определить индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам.
- Гипотензивный эффект антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертензией, чувствительных к соли, связан с носительством полиморфизма GG гена *AGTR2*.
- У пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низким риском сердечно-сосудистых осложнений, чувствительных к соли, гипотензивный эффект может быть достигнут на низкосолевой диете с монотерапией амлодипином.

Течение солечувствительной артериальной гипертензии (АГ) имеет ряд особенностей. У солечувствительных пациентов отмечается исходно более высокий уровень артериального давления (АД), а также тенденция к развитию резистентной гипертензии [1]. Особенности патогенеза, а также течения солечувствительной АГ предполагают персонализированный подход к лечению.

Индивидуальная генетическая изменчивость может частично объяснить различие в чувствительности к антигипертензивным препаратам и должна учитываться в прогнозировании их терапевтической эффективности [2-4].

Проведено изучение у 768 пациентов локусов/SNP, связанных с АГ, и оценка их взаимосвязи с гипотензивным эффектом монотерапии атенололом или гидрохлоротиазидом. Выявлено, что из генотипов 37 локусов только 3 были связаны с реакцией АД на атенолол ($P < 0,01$) и гидрохлоротиазид ($P = 0,0006$ для систолического АД; $P = 0,0003$ для диастолического АД). Более выраженная связь была прослежена у белых пациентов, чем у чернокожих [5].

Известно, что варианты *GRK4* связаны с нарушением экскреции Na. Установлено, что АД может зависеть от полиморфизмов *GRK4*, которые связаны с активностью АТ1-рецепторов. *GRK4* экспрессиру-

Key messages

- Genotyping makes it possible to determine individual sensitivity to drugs.
- The hypotensive effect of calcium channel blockers in patients with salt-sensitive hypertension is associated with the carriage of the GG polymorphism of the *AGTR2* gene.
- In patients with grade 1, stage 1 hypertension with low risk of CVEs, the hypotensive effect can be achieved on a low-salt diet with amlodipine monotherapy.

ется в гладкомышечных клетках сосудов аорты, а гетерологичная экспрессия варианта *GRK4* p.Ala142Val увеличивает экспрессию белка рецептора АТ1 и увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция. Терапевтическая опосредованность однонуклеотидных полиморфизмов *GRK4* была выявлена в исследовании, в котором 3 группы афроамериканцев получали амлодипин, рамиприл или метопролол. Мужчины с генотипом p.Ala142Val реже реагировали на метопролол, особенно если у них также был вариант p.Arg65Leu. В ранее проведенных исследованиях гетерозиготы 65Leu/142Val был показан низкий эффект лечения атенололом [6, 7].

Цель представленного исследования — изучить эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной АГ у больных с различными полиморфизмами гена *AGTR2*: 1675 G>A среди жителей г. Москвы.

Материал и методы

В исследование включены 96 пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) низкий. Исследование проведено на базе поликлинического отделения Городской клинической больницы № 13 г. Москвы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие. Распределение пациентов по полу: 53 мужчины и 43 женщины.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатели	Группы	Группа солечувствительных (n=52)	Группа солерезистентных (n=44)	Здоровые (n=30)	P
Возраст, лет		36 (25-50)	36 (25-50)	38 (34-50)	N/S
Пол мужчины/женщины		26/26	27/17	18/12	
Офисные САД, мм рт.ст./ДАД, мм рт.ст.		147 (143-152)/92(86-96)*	144 (142-150)/90 (85-98)*	118 (114-122)/75 (71-79)	<0,05
Длительность АГ, лет		1,5 (0,6-2,8)	1,4 (0,8-2,3)	—	N/S
ИМТ, кг/м ²		27,2 (24,4-27,7)	26,8 (23,2-27,5)	25,8 (23-27,5)	N/S
Обхват талии, см		95 (76,0-98,0)	92 (73,0-89,0)	88 (75,0-90)	N/S
Глюкоза, ммоль/л		4,5 (3,8-5,0)	4,3 (3,5-4,8)	4,4 (3,5-5,2)	N/S
ОХС, ммоль/л		5,14 (4,58-5,2)	5,10 (4,29-5,43)	4,8 (4,29-5,4)	N/S
ТГ, ммоль/л		1,32 (0,75-2,90)	1,27 (0,97-1,57)	1,22 (0,87-2,5)	N/S
ЛВП, ммоль/л		1,35 (1,18-1,6)	1,32 (1,14-1,61)	1,4 (1,1-1,6)	N/S
ЛНП, ммоль/л		3,01 (2,4-3,96)	3,05 (2,4-3,81)	2,85 (1,4-3,8)	N/S
ЛОНП, ммоль/л		0,53 (0,48-1,12)	0,52 (0,5-1,07)	0,56 (0,5-0,97)	N/S
Общий белок, г/л		81 (72-85)	80 (69-85)	76 (65-92)	N/S
Мочевина, ммоль/л		5,8 (4,3-7,1)	5,4 (4,2-6,8)	5,5 (4,3-6,5)	N/S
Креатинин, мкмоль/л		80 (66-99)	77 (64-98)	75 (64-96)	N/S
Калий ⁺ , ммоль/л		3,9 (3,7-4,6)	4,2 (3,7-4,8)	4,3 (3,8-4,7)	N/S
Натрий ⁺ , ммоль/л		142 (137-147)	140 (137-145)	140 (138-144)	N/S
КДР, мм		48,0 (47,0-49,0)	47,0 (43,5-49,5)	46 (44-48)	N/S
КСР, мм		33,0 (32,0-35,0)	33,0 (28,5-33,5)	32 (29-34)	N/S
ФВ ЛЖ, %		62,5 (61,0-65,01)	63,0 (59,5-65,5)	63,2 (59-64)	N/S
Масса миокарда ЛЖ, г		187 (170,3-207)	180,9 (164-195,7)	182 (165-198)	N/S

Примечание: * — различия достоверны с группой контроля (p<0,05). Данные представлены в виде медианы (25-75 процентиля). N/S — различия не достоверны.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса.

Средний возраст пациентов $42,7 \pm 5,2$ года. Критерием исключения являлось наличие вторичной АГ, 2-3 стадии гипертонической болезни, беременность, лактация, постменопауза, курение, злоупотребление алкоголем, также исключались те, у кого были отмечены нежелательные побочные явления на фоне терапии амлодипином ранее. До включения в исследование пациенты не принимали регулярно антигипертензивную терапию в течение 3 мес. Далее всем пациентам выполнялось определение чувствительности к солевой нагрузке АД по методу М. Н. Weinberger и, исходя из результатов данного тестирования, производилось разделение участников на солечувствительных и солерезистентных.

При скрининговом обследовании пациентов на выявление порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у пациентов с АГ 1 стадии, 1 степени, низким риском ССО в возрасте 25-50 лет из 412 человек 132 человека (32%) имели высокий порог, 280 человек (68%) нормальный и низкий порог. Для дальнейшего генетического анализа в исследование были включены 96 пациентов с впервые выявленной АГ 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, 53 мужчины и 43 женщины, средний возраст 36 (25-50) лет. Критерии включения: впервые выявленная АГ 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, отсутствие ре-

гулярной гипотензивной терапии в течение 3 мес. перед включением, возраст 25-50 лет.

Критерии не включения: вторичная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, заболевания почек, печени, сахарный диабет I и II типов, беременность, лактация, менопауза, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нежелательные побочные явления на фоне терапии амлодипином в анамнезе. Группу контроля для генетического анализа составили 30 здоровых людей (табл. 1).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование предполагало 6 визитов, подробное описание представлено ниже.

На визите «1» (день 0) всем пациентам проводилось исследование на биоимпедансометре «ABC-01 Медасс» для оценки жидких сред организма и наличия скрытых отеков. На 5 дней назначалась диета с содержанием пищевого натрия 10-12 г/сут.

На визите «2» (6 день диеты с высоким содержанием пищевого натрия) пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой параметров и определение экскреции суточного натрия



Рис. 1. Описание медицинского вмешательства.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

мочи при помощи ионоселективных электродов (для определения соблюдения диетических рекомендаций употребления соли). На последующие 5 дней назначалась диета с содержанием пищевого натрия 3–5 г/сут.

На визите «3» (6 день диеты с низким содержанием пищевого натрия) пациентам проведен СМАД с оценкой параметров и определение экскреции суточного натрия мочи. По данным параметров СМАД на фоне диеты с повышенным и пониженным содержанием соли пациенты были разделены на две группы: чувствительные к соли (со снижением показателей АД на ≥ 10 мм рт.ст. на фоне диеты с низким содержанием натрия) и не чувствительные к соли (снижение параметров АД на фоне диеты незначительное). Больным назначалась диета с низким содержанием пищевого натрия на 14 дней. Контроль АД осуществлялся домашним мониторированием АД с ведением дневника самоконтроля АД.

На визите «4» (26 день) было установлено, что 6 пациентов, чувствительных к соли, достигли цифр АД $< 140/90$ мм рт.ст. Результат зафиксирован по дневнику самоконтроля АД. Пациентам, не достигшим целевых значений АД, был рекомендован прием амлодипина 2,5 мг 1 раз/сут. в течение 14 дней. Контроль АД осуществлялся ведением дневника самоконтроля АД.

На визите «5» (40 день) — 24 (46%) пациента, чувствительных к соли, достигли АД ниже 140/90 мм рт.ст. (по данным дневника самоконтроля АД). Проведена оценка приверженности терапии и соблюдению диеты. Диету с низким содержанием пищевого натрия продолжали соблюдать 14 (27%). 10 (19%) пациентов нарушали диету 3 и более раз в нед., что оценивалось нами как несоблюдение диеты. 22 (54%) пациентам, не достигшим целевых значений АД, доза амлодипина была повышена до 5 мг/сут. с рекомендацией дальнейшего соблюдения диеты с низким содержанием пищевого натрия. У больных, не чувствительных к соли, снижение АД $< 140/90$ мм рт.ст. отмечено у 8 (18%) человек. 36 (82%) больным, не достигшим снижения АД $< 140/90$ мм рт.ст., было рекомендовано увеличение дозы амлодипина до 5 мг/сут. Приверженность к лечению оценивалась методом счета препарата на каждом визите.

На визите «6» (90 день) пациентам проведен СМАД и определение генетического профиля. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в лаборатории «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед» г. Москвы на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени: ДТ лайт и ДТ-96 с использованием приборов (серии ДТ) и специализированного

Таблица 2
Достижение целевых показателей АД у пациентов с различной солечувствительностью

Лечение	Солечувствительные (n=52) (%)	Солерезистентные (n=44) (%)
Диета	11,5	0
Диета+амлодипин 2,5 мг	27	0
Амлодипин 2,5 мг	19	18
Амлодипин 5 мг	42	82

программного обеспечения производства общества с ограниченной ответственностью «НПО ДНК-Технология». Использовали набор реактивов для определения полиморфизмов гена *AGTR2* (G1675A). По данным проведенного нами анализа литературы аналогичное генотипирование по исследуемым генам у пациентов с гипертонической болезнью и различной чувствительностью к соли ранее не проводилось (рис. 1).

Результаты исследования статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistika 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение S или медиана, 25 и 75 перцентиль. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и полиморфизмов генов в группах пациентов чувствительных и не чувствительных к соли использовался критерий χ^2 .

Результаты

Анализ групп пациентов, чувствительных к соли (52 пациента) и не чувствительных к соли (44 пациента), показал, что группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (возрасту,

полу, индексу массы тела, показателям липидного спектра и уровня глюкозы крови, офисных показателей АД, массе миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии).

Соблюдение диеты с низким содержанием пищевого натрия (<5 мг/сут.) в течение 14 дней позволило 6 пациентам (4 мужчины и 2 женщины), чувствительным к соли, достигнуть снижения АД <140/90 мм рт.ст. без антигипертензивной терапии. Полученные данные свидетельствуют об эффективности низкосолевого питания в снижении АД у пациентов, чувствительных к соли, что определяет целесообразность определения солечувствительности пациентов-гипертоников. Остальным пациентам, независимо от чувствительности к соли, потребовалось назначение антигипертензивной терапии, т.к. целевые значения АД достигнуты не были. Исследование выявило низкую комплаентность к соблюдению диеты с низким содержанием пищевого натрия. 20 больных, чувствительных к соли, либо не соблюдали диету систематически, либо нарушали ее более 3 раз в нед. (табл. 2).

Анализ проведенной антигипертензивной монотерапии амлодипином выявил эффективность низких доз (2,5 мг/сут.) в комплексе с соблюдением диеты с низким содержанием пищевого натрия у пациентов, чувствительных к соли. Достижение целевых значений АД подтверждено данными дневника самоконтроля АД и параметрами СМАД.

Антигипертензивная монотерапия амлодипином сопровождалась снижением параметров СМАД в обеих группах с различной чувствительностью к соли. Через 3 мес. терапии достоверно значимых различий между показателями СМАД в группах отмечено не было (табл. 3).

Таблица 3
Динамика показателей СМАД на фоне лечения амлодипином в группах солечувствительных и солерезистентных больных АГ

Показатели	Группа солечувствительных (n=52)		P	Группа солерезистентных (n=44)		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
СИ САД, %	13,7 (6,2-22,1)	17 (15,9-18,2)	<0,05	13,5 (7,6-15,6)	16 (15,51-17)	N/S
СИ ДАД, %	9,3 (7-13,3)	15 (13-15,6)	<0,05	12 (8-13)	14 (12,3-15,2)	N/S
ВУП САД, мм рт.ст.	55 (36,1-58)	32 (24-34)	<0,005	36,5 (30-43)	30 (25-32)	N/S
ВУП ДАД, мм рт.ст.	37 (34,1-41)	18 (16-21)	<0,008	25,5 (22-28)	19 (17-22)	N/S
СУП САД, мм рт.ст.	26 (22,4-35,2)	12,4 (11-13)	<0,008	19 (16-32)	11 (10,6-12,4)	<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст.	17 (14,3-20,1)*	8,7 (7,3-11,0)	<0,05	13 (10-16)	9,1 (8,3-9,6)	<0,05
Ср. ПАД, мм рт.ст.	55 (48-57)	45 (40-54)	N/S	46 (43-50)	42 (36-52)	N/S
Вариаб. САД дн., мм рт.ст.	18 (16-23)	12,3 (10-13,1)	<0,05	13 (12-16)	10,1 (9-11,5)	<0,05
Вариаб. ДАД дн., мм рт.ст.	15 (14,5-17)	10,2 (9,6-11,3)	<0,05	9,5 (8-13)	9,0 (8,7-9,5)	N/S
ЧСС, мин.	72 (68-78)	69 (63-76)	N/S	69 (65-72)	66 (60-72)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	50% — non-dippers	98,1% — dippers	<0,05	45% — non-dippers	100% — dippers	<0,05

Примечание: * — различия достоверны с группой контроля ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль). N/S — различия не достоверны.

Сокращения: ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений.

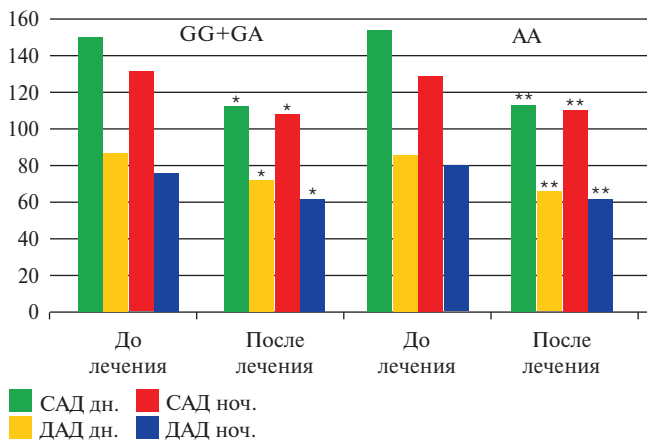


Рис. 2. Динамика показателей систолического и диастолического АД дневных и ночных часов у носителей разных генотипов G1675A гена *AGTR2* на фоне терапии амлодипином.

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверное различие в группе GG + GA до и после лечения, ** — $p < 0,05$ достоверное различие в группе GG + GA после лечения с группой AA после лечения.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

При оценке динамики параметров СМАД до и после лечения амлодипином подтверждена его более достоверно значимая антигипертензивная эффективность у пациентов, чувствительных к соли, в сравнении с пациентами, не чувствительными к соли, по величине и скорости утреннего подъема АД, вариабельности АД и суточного индекса систолического и диастолического АД. У 50% пациентов, чувствительных к соли, до начала медикаментозной терапии отмечено недостаточное снижение ночного АД по СМАД. Среди пациентов, не чувствительных к соли, недостаточное снижение ночного АД по СМАД отмечено у 45%. На фоне антигипертензивной терапии амлодипином в течение 3 мес. отмечен переход пациентов с «non-dippers» в «dippers». С большим эффектом в группе пациентов, чувствительных к соли.

Была выявлена ассоциация генотипа GG гена *AGTR2* с гипотензивной эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином у солечувствительных больных с АГ и низким риском ССО. Генотипирование пациентов выявило, что носительство аллеля G гена *AGTR2* ассоциировано с более высоким антигипертензивным эффектом амлодипина (рис. 2).

Обсуждение

Предыдущие полногеномные ассоциативные исследования и исследования стратегии генов-кандидатов выявили множество генов и вариантов, связанных с антигипертензивным ответом. Например, некоторые гены участвуют в функции ионных каналов, таких как субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала α_1C (*CACNA1C*),

которая, как установлено, связана с антигипертензивным ответом на блокаторы кальциевых каналов (БМК) [8].

У солечувствительных пациентов АГ амлодипин показал более выраженный гипотензивный эффект, по сравнению с группой солерезистентных пациентов, что позволяет рекомендовать применение амлодипина в качестве монотерапии у солечувствительных гипертоников.

AGTR2 рецептор стимулирует вазодилатацию и натрийурез с помощью аутокринного каскада, включая брадикинин, оксид азота и циклический GMP (гуанозинмонофосфат). Было обнаружено, что рецептор *AGTR2* участвует в продукции NO, вазодилатации, контролирует простагландины, которые играют роль в регуляции кровяного давления. Изменения в генах ангиотензиновых рецепторов *AGTR1* (A1166C) и *AGTR2* (G1675A) влияют на повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, что позволяет с успехом использовать в терапии таких пациентов группы препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Нами было выявлено, что у солечувствительных больных АГ с генотипом GG гена *AGTR2* имеет место высокая эффективность достижения целевого уровня АД на фоне диеты с ограничением соли и малых доз амлодипина — 2,5 мг. Эффективность амлодипина у носителей аллеля G гена *AGTR2* подтверждалась динамикой показателей СМАД.

Исследование, проведенное в Китае с участием 1953 пациентов с АГ, изучало эффективность БМК, сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, тиазидных диуретиков и бета-блокаторов. В исследовании было генотипировано 11 генетических вариантов, связанных с антигипертензивным ответом. Эти варианты были локализованы в 9 генах, включая 3 гена, участвующие в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (*AGT*, *AGTR1*, *ACE2*), 2 генах, участвующих в ионных каналах (*CACNA1C*, *NEDD4L*), 3 генах, связанных с сосудистыми функциями (*NR1H3*, *PTPRD*, *MMP3*) и гене *ADD1*. Было установлено, что у китайских пациентов с АГ вариант промотора *NR1H3* rs11039149A>G был связан с ответом систолического АД на монотерапию БМК, а пациенты с АГ с генотипом rs11039149AG в гене *NR1H3* имеют значительно худший контроль систолического АД в ответ на монотерапию БМК [9].

Исследование, проведенное с участием 86 пациентов с солечувствительной АГ, выявило эффективность применения комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином в качестве антигипертензивной терапии с достижением целевых значений АД у >87% участников исследования в течение 6 мес. [10].

В многоцентровых клинических исследованиях при оценке генетических маркеров также не учитывалась разнородность групп по различным параметрам.

рам. Получение противоречивых результатов исследований по ассоциации генотипов с эффективностью лекарственных препаратов позволяет предположить, что, помимо известных генов, участвующих в регуляции АД, есть гены-кандидаты, функции которых в настоящее время до конца не исследованы. Определение генетической предрасположенности к эффективности антигипертензивной терапии имеет большое прогностическое значение, позволяя оптимизировать подбор терапии как на начальном этапе, так и при лечении рефрактерной гипертензии. Необходимо проведение исследований по изучению эффективности гипотензивных препаратов у пациентов с различными полиморфизмами генов, что в конечном итоге позволит персонифицировать терапию.

Заключение

На основании данных проведенного исследования была выявлена терапевтическая антигипертензивная эффективность монотерапии амлодипином на фоне низкосолевой диеты у пациентов с полиморфизмом GG гена *AGTR2*. Полученные результаты определяют необходимость проведения исследований по изучению эффективности гипотензивных препаратов у пациентов с различными полиморфизмами генов, что в конечном итоге позволит персонифицировать терапию.

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

Литература/References

1. Mohammadifard N, Moazeni F, Azizian-Farsani F, et al. Genetic variation in salt taste receptors impact salt intake and blood pressure. *Sci Rep*. 2023;13(1):4037. doi:10.1038/s41598-022-23827-0.
2. Wang Y, Liu XB, Cao J, et al. Effects of clinical medicine on salt sensitivity hypertension: a systematic review and meta-analysis. 2019;99(30):2367-74. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.30.009.
3. Garza AE, Rariy CM, Sun B, et al. Variants in striatin gene are associated with salt-sensitive blood pressure in mice and humans. *Hypertension*. 2015;65(1):211-7. doi:10.1161/hypertensionaha.114.04233.
4. Cao N, Tang H, Tian M, et al. Genetic variants of GRK4 influence circadian rhythm of blood pressure and response to candesartan in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(7):597-603. doi:10.1080/10641963.2021.
5. Eadon MT, Maddatu J, Moe SM, et al. Pharmacogenomics of Hypertension in CKD: The CKD-PGX Study. *Kidney360*. 2022;3(2):307-16. doi:10.34067/kid.0005362021.
6. Zhang F, Lei L, Huang J, et al. G-protein-coupled receptor kinase 4 causes renal angiotensin II type 2 receptor dysfunction by increasing its phosphorylation. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(12):989-1003. doi:10.1042/CS20220236.
7. Singh S, El Roubi N, McDonough CW, et al. Genomic Association Analysis Reveals Variants Associated With Blood Pressure Response to Beta-Blockers in European Americans. *Clin Transl Sci*. 2019;12(5):497-504. doi:10.1111/cts.12643.
8. Masilela C, Adeniyi OV, Benjeddou M. Single Nucleotide Polymorphisms in Amlodipine-Associated Genes and Their Correlation with Blood Pressure Control among South African Adults with Hypertension. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1394. doi:10.3390/genes13081394.
9. Chen Y, Han Y, Wu Y, et al. Pharmacogenetic association of the NR1H3 promoter variant with antihypertensive response among patients with hypertension: A longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1083134. doi:10.3389/fphar.2023.1083134.
10. Skibitskiy VV, Vasil'ev VYu, Fendrikova AV. Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):46-58. (In Russ.) Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):46-58. doi:10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58.

Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца: данные российского многоцентрового исследования и метаанализ

Рогожина А.А.^{1,2}, Аверкова А.О.³, Зубова Е.А.^{1,2}, Минушкина Л.О.², Бражник В.А.^{1,2}, Иванова О.Н.⁴, Чичкова М.А.^{5,6}, Хасанов Н.Р.⁷, Космачева Е.Д.⁸, Боева О.И.², Затеищikov Д.А.^{1,2}

Цель. Оценка возможности выявления семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди больных с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях рутинной клинической практики в сопоставлении с данными из разных популяций. Больные с ранней манифестацией ИБС являются перспективной группой для выявления пробанда с СГХС и последующего каскадного скрининга. Открытым остается вопрос о достаточности клинических критериев для постановки диагноза данного заболевания.

Материал и методы. Обследован 651 пациент с манифестацией ИБС в возрасте ≤55 лет у мужчин и ≤60 лет у женщин. СГХС диагностировали по критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), сердечно-сосудистый риск оценивали по монреальной шкале. У 35 фенотип-положительных больных СГХС, а также 5 с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ≥5,5 ммоль/л и 23 с возрастом манифестации ИБС ≤35 лет исследована кодирующая последовательность генов аполипопротеина В (*APOB*), рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLRAP1*), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (*PCSK9*).

Результаты. Определенная СГХС была у 8 (1,2%), вероятная у 27 (4,2%), возможная у 339 (52,1%), <3 баллов по DLCN имели 277 (42,5%) пациентов, 31 (88,6%) из 35 фенотип-положительных больных имели высокий риск по монреальной шкале. Выявлено 6 носителей патогенных вариантов, 2 из которых среди фенотип-отрицательных больных. Метаанализ 16 исследований, 13065 больных (2012-2023гг), показал, что частота СГХС составляет 5,22 (4,848-5,619)% (фиксированная модель) и 5,93 (4,528-7,515)% (случайная модель).

Заключение. Применение существующих диагностических шкал не обеспечивает гарантированного выявления СГХС среди больных с ранней ИБС. Вероятно, модификация шкалы DLCN путем дополнительной градации критерия возраста манифестации ИБС будет способствовать увеличению ее диагностической информативности.

Ключевые слова: ранняя ишемическая болезнь сердца, семейная гиперхолестеринемия, молекулярно-генетическое тестирование, метаанализ.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ³Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁴ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва; ⁵ФГБУ Клиническая больница № 1 УД Президента РФ, Москва; ⁶ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ⁷ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁸ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Рогожина А.А. — врач-кардиолог; ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9742-359X, Аверкова А.О. — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-8867-117X, Зубова Е.А. — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8377-1350, Минушкина Л.О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Бражник В.А. — д.м.н., доцент; главный врач, кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4144-4719, Иванова О.Н. — к.б.н.; с.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена веществ, ORCID: 0000-0002-8366-2004, Чичкова М.А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-6962-3260, Хасанов Н.Р. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763, Космачева Е.Д. — зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482, Боева О.И. — профессор кафедры терапии, кардиологии и ФД с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор; зав. первичным сосудистым отделением, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОРАКУЛ — ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network, *APOB* — ген аполипопротеина В, *LDLR* — ген рецептора липопротеидов низкой плотности, *LDLRAP1* — ген адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности, *PCSK9* — ген пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9.

Рукопись получена 31.08.2023

Рецензия получена 03.09.2023

Принята к публикации 05.09.2023



Для цитирования: Рогожина А.А., Аверкова А.О., Зубова Е.А., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Иванова О.Н., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р., Космачева Е.Д., Боева О.И., Затеищikov Д.А. Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца: данные Российского многоцентрового исследования и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5587. doi:10.15829/1560-4071-2023-5587. EDN IGAWBI

Incidence of familial hypercholesterolemia in patients with early manifestations of coronary artery disease: data from a Russian multicenter study and meta-analysis

Rogozhina A. A.^{1,2}, Averkova A. O.³, Zubova E. A.^{1,2}, Minushkina L. O.², Brazhnik V. A.^{1,2}, Ivanova O. N.⁴, Chichkova M. A.^{5,6}, Khasanov N. R.⁷, Kosmacheva E. D.⁸, Boeva O. I.², Zateishchikov D. A.^{1,2}

Aim. To assess the possibility of familial hypercholesterolemia (FH) detection among patients with early coronary artery disease (CAD) in practice in comparison with data from different populations. Patients with early manifestations of CAD are a promising group for identifying a proband with FH and subsequent cascade screening. The question remains open about the sufficiency of clinical criteria for diagnosing this disease.

Material and methods. We examined 651 patients with CAD manifestations aged ≤55 years in men and ≤60 years in women. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria, and cardiovascular risk was assessed using the Montreal-FH-SCOR E. In 35 phenotype-positive patients with FH, as well as 5 with low-density lipoprotein cholesterol levels ≥5,5 mmol/l and 23 with age of manifestation of coronary artery disease ≤35 years, the coding sequence of the genes for apolipoprotein B (APOB), low-density lipoprotein receptor (LDLR), low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 (LDLRAP1), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).

Results. Definite FH was in 8 (1,2%), probable in 27 (4,2%), possible in 339 (52,1%) patients, while 277 (42,5%) patients had DLCN score of <3 points; 31 (88,6%), of 35 phenotype-positive patients had a high Montreal-FH-SCORE risk. Six carriers of pathogenic variants were identified, 2 of which were among phenotype-negative patients. A meta-analysis of 16 studies with 13065 patients (2012-2023) showed that the incidence of FH is 5,22 (4,848-5,619)% (fixed model) and 5,93 (4,528-7,515)% (random model).

Conclusion. The use of existing diagnostic scales does not provide guaranteed detection of FH among patients with early CAD. It is likely that DLCN modification by additional gradation of the criterion for the age of CAD manifestation will help increase its diagnostic value.

Keywords: early coronary artery disease, familial hypercholesterolemia, molecular genetic testing, meta-analysis.

Relationships and Activities. The molecular genetic research in this work was carried out within a state assignment from the Ministry of Education and Science

of Russia for the Research Centre for Medical Genetics. Patients were selected from the sample of the multicenter observational project ORACLE II, registered on ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

¹N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ²Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow; ³Medical Research and Educational Center of the Moscow State University, Moscow; ⁴N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow; ⁵Clinical Hospital № 1, Moscow; ⁶Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ⁷Kazan State Medical University, Kazan; ⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Rogozhina A. A. ORCID: 0000-0002-9742-359X, Averkova A. O. ORCID: 0000-0002-8867-117X, Zubova E. A. ORCID: 0000-0001-8377-1350, Minushkina L. O. * ORCID: 0000-0002-4203-3586, Brazhnik V. A. ORCID: 0000-0003-4144-4719, Ivanova O. N. ORCID: 0000-0002-8366-2004, Chichkova M. A. ORCID: 0000-0002-6962-3260, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Boeva O. I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Zateishchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author:
minushkina@mail.ru

Received: 31.08.2023 **Revision Received:** 03.09.2023 **Accepted:** 05.09.2023

For citation: Rogozhina A. A., Averkova A. O., Zubova E. A., Minushkina L. O., Brazhnik V. A., Ivanova O. N., Chichkova M. A., Khasanov N. R., Kosmacheva E. D., Boeva O. I., Zateishchikov D. A. Incidence of familial hypercholesterolemia in patients with early manifestations of coronary artery disease: data from a Russian multicenter study and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5587. doi:10.15829/1560-4071-2023-5587. EDN IGAWBI

Ключевые моменты

- Частота выявления семейной гиперхолестеринемии (СГХС) у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) совпадает в различных регионах мира и составляет ~5,2%.
- Наличие "причинной" мутации создает условия для ранней манифестации ИБС даже в отсутствие признаков тяжелой СГХС.
- Клинические критерии СГХС не позволяют выявить всех больных с этим заболеванием и, вероятно, требуют пересмотра.

В соответствии с действующими рекомендациями ранняя клиническая манифестация атеросклероза является состоянием, при котором необходимо оценивать вероятность наличия семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [1]. При этом в значительном числе случаев первым проявлением является разви-

Key messages

- The detection rate of familial hypercholesterolemia (FH) in patients with early manifestations of coronary artery disease (CAD) is the same in different regions of the world and is ~5,2%.
- The presence of a "causal" mutation creates conditions for the early CAD manifestation even in the absence of severe FH.
- Clinical criteria for FH do not identify all patients with this disease and may require revision.

тие острого коронарного синдрома (ОКС). Частота встречаемости СГХС значимо зависит от возраста манифестации — от 4-7% при манифестации у женщин до 60 лет и у мужчин — до 65 до 20-25% при манифестации заболевания до 35 лет [2]. В то же время клинические проявления СГХС могут варьировать от выраженного повышения холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) с кожными

проявлениями и отягощенным семейным анамнезом до "стертых" форм, когда скудные клинические проявления (например, умеренное повышение ХС ЛНП) сочетаются с наличием патогенной мутации в одном из трех основных генов СГХС. Также нет прямой связи между выявлением "причинной" мутации и степенью тяжести клинических проявлений. Основной целью выявления этой наследственной патологии является проведение каскадного скрининга для поиска бессимптомных лиц с СГХС. Кроме того, понимание наследственного характера заболевания нацеливает на максимально агрессивное (вероятнее всего, комбинированное) гиполипидемическое лечение с первой встречи с больным.

Целью нашего исследования является оценка возможности выявления СГХС среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), манифестировавшей в раннем возрасте, в условиях рутинной клинической практики в сопоставлении с данными из разных популяций.

Материалы и методы

Больные. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные Пути прогнозирования течения для оптимизации Лечения) (ClinicalTrials.gov NCT04068909), проведенного в четырех сосудистых центрах (ГБУЗ "Городская клиническая больница № 51 ДЗМ", г. Москва, ГАУЗ "Городская клиническая больница № 7" г. Казань, ГБУЗ АО "Городская клиническая больница № 3 им. С. М. Кирова", г. Астрахань и ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского" МЗ Краснодарского края, г. Краснодар) с 2014 по 2018гг, в котором участвовали больные с ОКС, имевшие показания для чрескожного коронарного вмешательства на момент поступления (независимо от того, проведено оно было в последующем или нет). Из 1803 больных были отобраны 514 с манифестацией ИБС в возрасте ≤ 55 лет у мужчин и ≤ 60 лет у женщин. Кроме того, с 2018 по 2020гг на базе первичного сосудистого отделения Городской клинической больницы № 51 Департамента здравоохранения Москвы, дополнительно включили 137 больных, госпитализированных в связи с ранней манифестацией ИБС. Таким образом, в исследовании принял участие 651 больной (среднего возраста $49,6 \pm 6,4$ лет). Анамнез инфаркта миокарда был у 545 (83,7%) человек, 509 (78,2%) больных имели артериальную гипертензию, 107 (16,4%) — сахарный диабет, 331 (50,8%) — курили, у 269 (41,3%) имелся отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез. Протокол исследования был одобрен комиссиями по биоэтике учреждений, участников проекта. У всех обследуемых было получено

письменное информированное согласие до включения в исследование.

Выявление СГХС. СГХС выявляли с использованием критериев сети голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), фенотипом СГХС считали наличие ≥ 6 баллов. Молекулярно-генетическое исследование провели всем имеющим фенотип СГХС больным, а также тем больным без фенотипа СГХС, у которых возраст манифестации ИБС был < 36 лет ($n=23$) или уровень ХС ЛНП был $\geq 5,5$ ммоль/л ($n=5$). В случае, если больной на момент включения в исследование принимал гиполипидемические препараты, для оценки "истинного" значения ХС ЛНП использовали пересчет с помощью поправочных коэффициентов, соответствующих дозировке принимаемого препарата [3]. У больных, имеющих фенотип СГХС, оценивали выраженность факторов риска, вошедших в монреальскую шкалу [4] — возраст (0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 28 баллов для возрастных диапазонов ≤ 21 , 22–28, 29–35, 36–42, 43–49, 50–56, 57–63 и > 63 лет, соответственно), пол (мужской — 3 балла, женский — 0 баллов), курение (курит — 1 балл, не курит — 0 баллов), артериальная гипертензия (наличие — 2 балла, отсутствие — 0 баллов), уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) до лечения (12, 9, 6, 3 и 0 баллов для диапазонов ХС ЛВП $\leq 0,60$, 0,61–0,90, 0,91–1,2, 1,21–1,5 и $> 1,5$ ммоль/л, соответственно). Сумма > 21 балла соответствовала высокому риску.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н. П. Бочкова" методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациентов. В лаборатории селективного скрининга ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова" проведено молекулярно-генетическое тестирование методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови пациентов, исследована кодирующая последовательность генов, ассоциированных с развитием СГХС (генов аполипопротеина В (*APOB*), рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), адаптерного белка 1 рецептора липопротеинов низкой плотности 1 (*LDLRAP1*), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина типа 9 (*PCSK9*)). Анализ выявленных патогенных вариантов осуществлялся с помощью баз The Genome Aggregation Database, v.2.1.1, ClinVar, The Human Gene Mutation Database Professional 2022.1. Для биоинформатического анализа данных использовалась программа NGSDData.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics v. 22 и 23.0 (IBM), MedCalc 22.006. При сравнении протяженных переменных приме-

нялся анализ с помощью критерия Манна-Уитни. Дискретные величины сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Метаанализ пропорций проводился с соблюдением правил, сформулированных в консенсусном документе группы Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology [5], с использованием преобразования Фримана-Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Гетерогенность модели оценивалась по критериям Q и I^2 . При выраженной гетерогенности $I^2 > 75\%$ рассчитывали не только фиксированные, но и случайные эффекты. Для критерия Q признаком гетерогенности считали $p < 0,1$. Систематическое смещение отбора публикаций оценивали по критериям Эггера и Бэгга.

Результаты

Анализ частоты и тяжести СГХС. В исследуемой группе больных в соответствии с критериями DLCN определенная СГХС выявлена у 8 (1,23%), вероятная у 27 (4,15%), возможная у 339 (52,07%), < 3 баллов по критериям DLCN имели 277 (42,5%) больных. Имеющие фенотип СГХС (≥ 6 баллов по критериям DLCN) не отличались по полу, возрасту, частоте артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и уровню ХС ЛВП от остальных больных с ранней ИБС (табл. 1). Высокий риск (> 21 балла) в со-

Таблица 1
Факторы риска в зависимости от наличия фенотипа СГХС

Параметры	Больные с фенотипом СГХС (n=35)	Больные без фенотипа СГХС (n=616)	p
Возраст ≤ 35	1 (2,9%)	23 (3,7%)	0,806
Сахарный диабет	5 (14,3%)	102 (16,7%)	0,710
Артериальная гипертензия	29 (82,9%)	480 (78,2%)	0,511
Курение	15 (42,9%)	316 (51,3%)	0,339
ХС ЛВП	$1,16 \pm 0,37$	$1,14 \pm 0,54$	0,150
Пол			0,050
Мужской (М)	22 (62,9%)	476 (77,3%)	
Женский (Ж)	13 (37,1%)	137 (22,2%)	

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, М — мужской, Ж — женский.

ответствии с монреальской шкалой был у 31 из 35 фенотип-положительных больных СГХС (88,6%).

Выявление носителей патогенных мутаций, ассоциированных с СГХС. Из 35 фенотип-положительных больных СГХС (по критериям DLCN) выявлено 4 носителя патогенных и условно-патогенных вариантов. Еще 2 носителей выявили среди 28 фенотип-отрицательных больных (5 с уровнем ХС ЛНП $\geq 5,5$ ммоль/л и 23 — с манифестацией ИБС в возрасте ≤ 35 лет), таким образом, общее число больных, классифицированных как СГХС, составило 37 (5,68%). Кроме того, у 4 фенотип-положительных

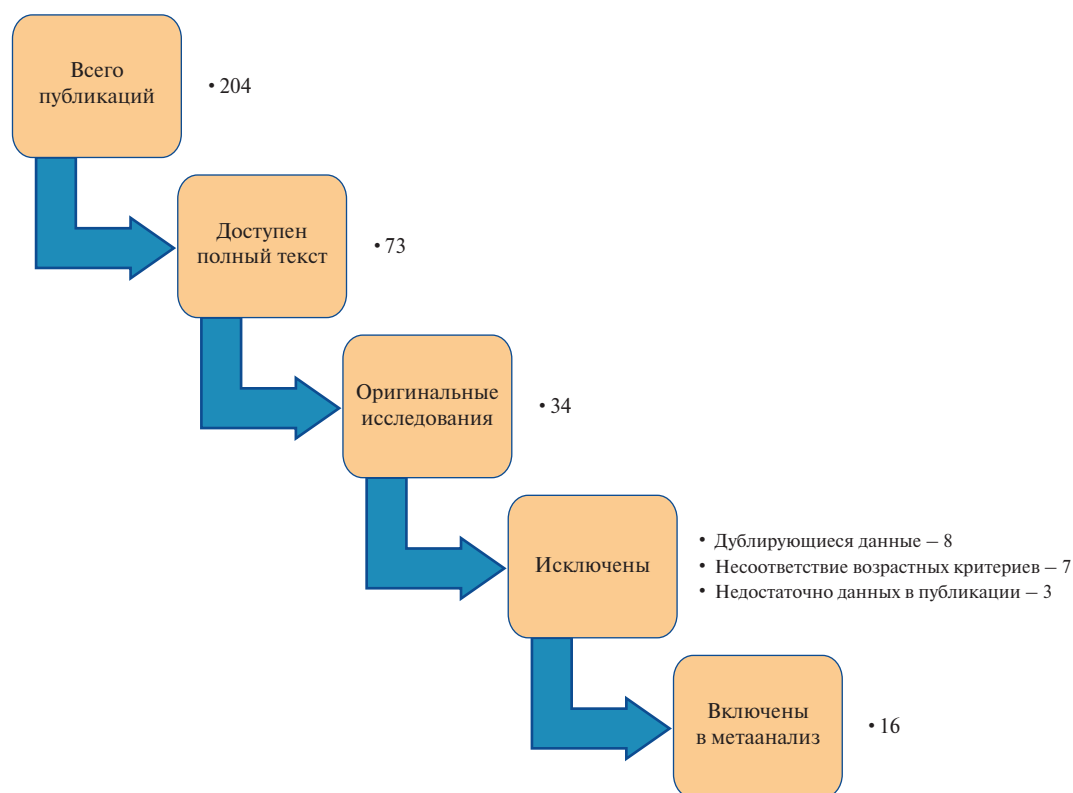


Рис. 1. Отбор исследований для проведения метаанализа.

Таблица 2

Больные с СГХС — индивидуальные характеристики и выявленные патогенные варианты

№	Пол	Возраст манифестации	ОХС	ЛНП	ЛВП	ТГ	DLCN	Монреальская шкала	Результат молекулярно-генетического исследования
Генотип-положительные больные с фенотипом СГХС									
1.	М	44	9,5	5,32	1,4	0,88	6	23	LDLR p.Asp266Glu (P)
2.	Ж	48	12,5	9,6	2,09	1,4	11	18	LDLR Val273_Cys313del (P)
3.	М	45	7,6	6,9	2,09	2,12	8	29	LDLR p.Gly20Argc.58G>A (LP)
4.	Ж	29	6,52	11,01	0,86	1,68	11	17	LDLRAP1 p.L11X (P) (гомозиготное носительство)
Генотип-положительные больные без фенотипа СГХС									
5.	М	44	5,8	5,8	0,82	1,41	5	30	LDLR p.Gly20Arg (P)
6.	М	34	5,1	3,5	0,99	1,44	2	18	LDLR p.Glu592Glu (P)
Генотип-положительные носители вариантов неуточненного клинического значения									
7.	Ж	57	9	5,7	1,23	1,9	6	29	LDLR p.Ala776Ser
8.	М	52	7,01	4,3	0,95	1,49	6	32	APOB p.Ala4002Val
9.	М	51	6,9	4,1	1,19	1,32	7	30	APOB p.Leu2538Val.
10.	М	55	6,1	4,2	0,95	2,11	6	29	PCSK9 c.*415G>A
Генотип-отрицательные больные с фенотипом СГХС									
11.	М	45	7,95	5,7	1,38	1,99	6	24	Не выявлено
12.	Ж	58	3,45	1,8	0,74	2,08	7	35	Не выявлено
13.	М	54	7,2	6,2	0,98	2,32	11	32	Не выявлено
14.	М	45	3,79	2,1	1,14	1,29	9	27	Не выявлено
15.	М	36	4,7	3,2	0,95	1,66	6	23	Не выявлено
16.	Ж	47	8,93	6,6	1,13	2,72	8	32	Не выявлено
17.	М	46	10,1	7,7	0,97	3,12	7	28	Не выявлено
18.	М	49	8,47	5,72	1,03	2,65	6	28	Не выявлено
19.	Ж	51	6,8	5,9	1,2	1,3	6	29	Не выявлено
20.	М	54	5,2	3,7	0,98	1,09	6	32	Не выявлено
21.	Ж	55	11	3,9	1,65	1	7	22	Не выявлено
22.	Ж	53	7,9	5,5	1,43	2,15	6	25	Не выявлено
23.	Ж	60	8,58	6,9	1,35	0,76	14	29	Не выявлено
24.	М	53	3,17	1,7	1,02	1,06	7	32	Не выявлено
25.	М	47	6,4	4,7	0,84	1,82	7	31	Не выявлено
26.	М	42	7,21	5,2	0,86	2,19	6	26	Не выявлено
27.	М	53	6,6	5,2	0,41	4,4	11	37	Не выявлено
28.	М	46	7,9	5,6	1,72	1,18	6	20	Не выявлено
29.	М	49	6,5	5,1	1,06	1,74	6	28	Не выявлено
30.	Ж	59	8,3	5,2	0,98	2,49	6	32	Не выявлено
31.	М	54	5,06	3,7	0,69	2,9	6	35	Не выявлено
32.	М	42	6	5	1,5	2,8	6	20	Не выявлено
33.	М	46	7,98	5,03	1,08	1,91	6	28	Не выявлено
34.	М	48	5,9	4,18	1,45	1,27	7	24	Не выявлено
35.	Ж	53	6,99	5,31	1,16	2,59	6	28	Не выявлено
36.	Ж	55	7,78	5,23	1,21	3,52	7	25	Не выявлено
37.	Ж	59	6,93	5,49	1,68	0,75	6	26	Не выявлено
Носители варианты неуточненного клинического значения, не имеющие фенотипа СГХС с манифестацией ИБС ≤35 лет									
1.	М	34	3,3	1,9	1,11	2,32	3	20	LDLR NM_000527.5:c.2140+5G>A
2.	М	31	5,96	4	2	2,8	3	12	APOB p.Ser2429Thr

Примечание: патогенность вариантов (P — патогенный, LP — вероятно патогенный).

Сокращения: Ж — женский, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, М — мужской, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, DLCN — число баллов по шкале сети голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network).

Таблица 3

Исследования, включенные в метаанализ частоты встречаемости СГХС у больных с ранней манифестацией ИБС

№	Страна/регион	СГХС	Число больных	Средний возраст СГХС (лет)	Критерии СГХС	Включение	Исследование
1	ОАЭ	119	3224	50,0±10,0	DLCN	ОКС в возрасте 18 и старше	Al-Rasadi K, 2018 [14]
2	Испания	30	821	58	DLCN + СБ	ОКС до 65 лет, КАГ (есть отдельная группа до 35 лет)	Amor-Salamanca A, 2017 [15]
3	Китай	19	498	50,1±3,9	DLCN	ИМ с подъемом до 55 М, до 60 Ж	Auckle, 2017 [16]
4	Австрия	24	162	56	DLCN	ОКС до 60 лет	Ellis KL, 2018 [17]
5	Италия	27	1188	Не приведено	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Faggiano P, 2018 [18]
6	Израиль	61	687	Не приведено	DLCN	ОКС до 55	Haskiah F, 2023 [19]
8	Япония	20	426	Не приведено	ЯАА	ИБС до 55 М, до 65 Ж	Harada-Shiba M, 2018 [20]
7	Китай	63	889	47,7±6,95*	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Li, 2016 [21]
9	Дания	20	291	48,1±5,0	DLCN и СБ	Преждевременный ИМ (до 55 М, до 60 Ж)	Mortensen, 2016 [22]
10	Европа	70	1451	49,5±9,3**	DLCN	Ранний ОКС	Nanchen, 2015 [23]
11	Япония	8	102	Не приведено	ЯАА	ИБС до 60 лет	Ohmura, 2017 [24]
12	Австралия	9	63	Не приведено	DLCN	ИБС до 60 лет +Lp(a) >0,5 г/л	Oo HP, 2020 [25]
13	Австралия	25	175	50,55±1,42	DLCN	ОКС до 60 лет	Pang, 2015 [26]
14	США	180	1996	45,5 (40,5-48,0)	DLCN	ОКС до 50 лет	Singh, 2019 [27]
15	Англия	3	231	47	DLCN	ОКС до 50 лет	Wald, 2015 [28]
16	Австрия	3	210	48,0±6,9 (М) 50,0±7,4 (Ж)*	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Yudi, 2012 [29]
17	Россия	37	651	49,1±6,98	DLCN	ОКС до 55 М, до 60 Ж	Наши данные

Примечание: * — приведен возраст для всей выборки (средний возраст СГХС не представлен), ** — возраст во всей группе СГХС (отдельно для ранней ИБС не представлен).

Сокращения: Ж — женский, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, М — мужской, ОКС — острый коронарный синдром, СБ — критерии регистра Саймона-Брума, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЯАА — критерии японской ассоциации атеросклероза, DLCN — критерии сети голландских липидных клиник.

больных и у 2 из фенотип-отрицательных больных с манифестацией ИБС в возрасте ≤35 лет выявлены варианты неопределенной клинической значимости (табл. 2). Средний балл по монреальской шкале риска СГХС у носителей патогенных и условно патогенных вариантов оказался достоверно ниже по сравнению с остальными больными СГХС (20,5 (17,5-26) vs 28 (25-32), $p=0,032$).

Метаанализ данных частоты встречаемости СГХС при ранней манифестации ИБС. Для оценки частоты встречаемости СГХС у больных с ранней манифестацией ИБС мы сопоставили полученные данные с данными других проведенных в то же время исследований с помощью метаанализа. Отбор исследований (опубликованных между 2012 и 2023гг) проводили по базе данных PubMed. Использовали следующие ключевые слова — "family hypercholesterinemia", "acute coronary syndrome", "premature". Отобраны исследования, в которых имелись данные о частоте регистрации клинических признаков СГХС у больных с ранней манифестацией атеросклероза, где использованы аналогичные нашим возрастным критериям (табл. 3). Всего по ключевым словам за указанный период было отобрано 204 публикации, из них 72 — с доступными полнотекстовыми данными, 34 — оригинальные исследования. Часть публикаций были

исключены из анализа ввиду несоответствия критериям исследования, дублирования или недостаточности данных для анализа (рис. 1) В метаанализ включено 16 отобранных исследований и наши данные (табл. 3), общее число больных составило 13065, из которых 716 имели СГХС, что составляет 5,22 (4,848-5,619)% в фиксированной и 5,93 (4,528-7,515)% в случайной модели. Включенные в метаанализ исследования показали высокую гетерогенность, но их распределение было симметричным — тест на гетерогенность $Q=186,42$ (DF 16), $p<0,0001$, $I^2=91,42\%$ (95% доверительный интервал: 87,82-93,95) (рис. 2). Согласно тестам Эггера ($p=0,334$) и Бэгга ($p=0,248$) систематического смещения при отборе публикаций не было.

Обсуждение

Итак, мы показали, что частота выявления фенотипа СГХС среди больных с ранней манифестацией ИБС составляет 5,68%. Проведенный нами метаанализ, в который кроме наших результатов включены данные из различных этнических регионов, показал высокую гомогенность, общая частота встречаемости составила 5,2%. Учитывая, что ранняя манифестация ИБС отмечается у трети больных инфарктом или нестабильной стенокардией [6], приблизительно

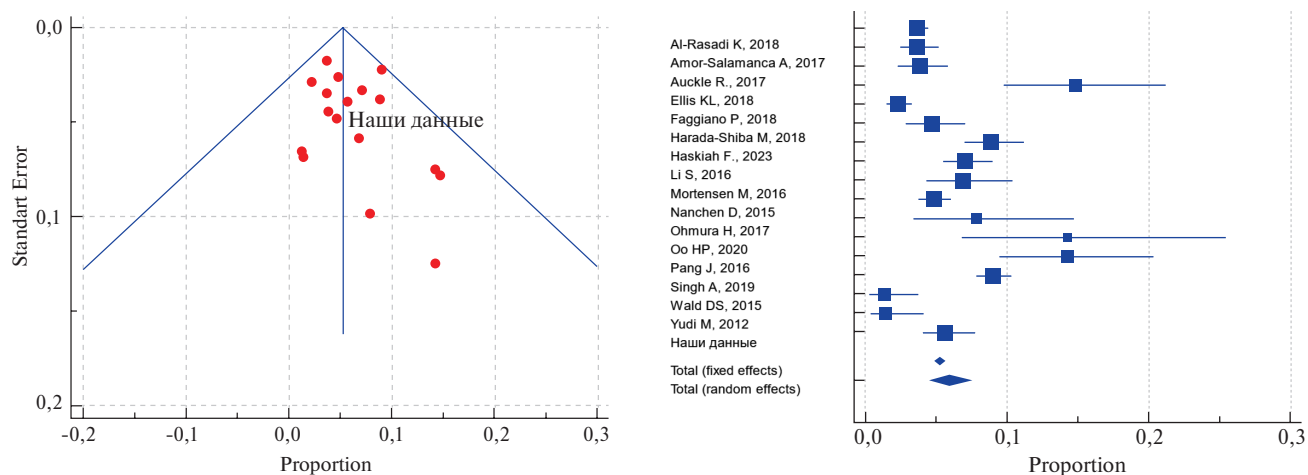


Рис. 2. Данные метаанализа частоты встречаемости фенотипа СГХС среди больных с ранней ИБС.

ная частота выявления СГХС по клиническим данным составляет 15-20 на 1 тыс. случаев ОКС. Однако наибольшую сложность представляет собой выявление СГХС, которая не сопровождается набором "классических" клинических признаков. Так, в нашей работе введение дополнительных критериев для секвенирования у больных без фенотипа СГХС — возраст манифестации ИБС 35 лет и моложе или уровень ХС ЛНП, превышающий 5,5 ммоль/л, — позволило выявить дополнительно 2 (7%) случая СГХС на 28 генотипированных благодаря обнаружению носительства патогенных вариантов генов, типичных для данного заболевания. Как нами было показано ранее, еще одним фактором, увеличивающим вероятность выявления носительства патогенных вариантов генов СГХС у фенотип-отрицательных больных ранней ИБС может быть повышенный уровень липопротеина(а) [7]. Более высокая вероятность наличия СГХС у больных с очень ранней манифестацией ИБС была продемонстрирована и в других исследованиях. Так, в израильской когорте из 71 больного с ангиографически подтвержденным ОКС в возрасте до 35 лет, СГХС была выявлена у 25% [8]. В нашей группе клинически диагноз СГХС был установлен лишь у одной больной в возрасте ≤35 лет. Она имела отягощенный семейный анамнез, крайне высокий уровень ХС ЛНП (11,01 ммоль/л) и атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых бассейнов уже в возрасте 29 лет, молекулярно-генетическое тестирование выявило крайне редкий вариант гомозиготной СГХС, обусловленный мутациями в гене адаптерного белка 1 рецептора ЛНП (*LDLRAP1*). В 1-м экзоне этого гена выявлена однонуклеотидная делеция с образованием преждевременного стоп-кодона: NM_015627.3: c.31delC в гомозиготном состоянии (глубина покрытия точки x81), p.L11X. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках The Genome Aggregation Database и в базах клинически значи-

мых вариантов, однако в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики вариант был признан патогенным. Адаптерный белок 1 рецептора ЛНП соединяет внутриклеточный домен ЛНП с клатрином, важным белком, участвующим в образовании эндоцитарных пузырьков и поглощении ЛНП клетками, т.е. необходим для рецепторопосредованного эндоцитоза ЛНП [9]. Мутации гена *LDLRAP1* нарушают функцию рецептора ЛНП и являются причиной аутосомно-рецессивно наследуемой гиперхолестеринемии [10]. Еще один больной, у которого манифестация ИБС состоялась в 34 года, оказался носителем патогенной мутации гена *LDLR* (p.Glu592Glu), при этом он имел относительно невысокий уровень ХС ЛНП (3,5 ммоль/л). Кроме того, в группе манифестации ИБС ≤35 лет у двоих были обнаружены мутации "типичных" генов СГХС, признанные имеющими неутонченную клиническую значимость. Иначе говоря, диагноз СГХС среди таких больных был установлен в 8,3% случаев.

Очевидно, что возраст манифестации ИБС как клинический признак СГХС при расчете баллов заболевания должен учитываться более "прецизионно", в то же время небольшое число больных не дает нам возможности для более точной рекомендации, тем не менее именно эта возрастная группа ранней ИБС (манифестация ≤35 лет), вероятно, должна подвергаться углубленному обследованию с проведением молекулярно-генетического обследования.

Существует несколько подходов стратификации риска осложнений СГХС. Один из них сформулирован группой экспертов Международного общества атеросклероза [11]. Суть его заключается в констатации того факта, что в зависимости от клинической ситуации неблагоприятный прогноз определяется по-разному. Так, в отсутствие атеросклероза тяжесть СГХС определяется уровнем ХС ЛНП до лечения и количеством дополнительных факторов риска. При наличии субклинического коронарного атеросклероза

за тяжесть определяется наличием 50% и более стеноза коронарной артерии, увеличением индекса коронарного кальция более 100. Наконец, наличие клинически значимого атеросклероза автоматически относит больного СГХС к категории "высокого риска".

Еще один подход к выделению наиболее тяжелых больных был разработан на основе результатов исследования Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study [12], в котором при проспективном наблюдении за 2404 больными СГХС в течение 5,5 лет развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта, проведение реваскуляризации коронарных или периферических артерий, а также смерть от других сердечно-сосудистых причин (любая смерть, связанная с сердечно-сосудистым заболеванием) предсказывало уравнение, включившее следующие переменные, — возраст, мужской пол, анамнез сердечно-сосудистого заболевания, артериальное давление, индекс массы тела, активное курение, а также уровни ХС ЛНП и липопротеина(а).

Сопоставление больных СГХС — носителей мутаций генов *APOB*, *LDRL* и *PCSK9* с теми, у кого такие мутации не выявлены, показало больший риск развития неблагоприятных исходов у генотипоположительных больных. Среди них наибольший риск отмечался у так называемых двойных гетерозигот — носителей патогенных вариантов сразу в двух генах — *LDRL* и *PCSK9* [13].

В данной работе нами использован еще один способ оценки тяжести СГХС — оценка по монреальской шкале СГХС [4]. Исходно оценка с использованием данного инструмента предпринималась для выявления среди больных с СГХС тех, у кого риск клинической манифестации максимальный. У наших больных этот риск уже был реализован, однако

обращает на себя внимание тот факт, что при наличии мутации число баллов по монреальской шкале было достоверно меньшим в сравнении с больными СГХС, у которых причинную мутацию выявить не удалось. Наши данные подчеркивают тот факт, что поиск патогенной мутации должен войти в оценку тяжести СГХС: при выявлении больного до развития клинических проявлений заболевания.

Ограничения исследования. В работе представлены данные ретроспективного анализа собранного ранее клинического материала, в связи с чем не проводился анализ уровня липопротеина(а), что на сегодняшний день считается важным для выявления СГХС, не у всех больных удалось собрать достоверный семейный анамнез заболевания, кроме того, нами не проведено "сплошное" молекулярно-генетическое исследование, в данной работе также не использовались полигенные шкалы генетического риска.

Заключение

Таким образом, применение существующих диагностических шкал не гарантирует выявления 100% больных СГХС в когорте пациентов с ранней ИБС. Вероятно, модификация шкалы DLCN путем дополнительной градации критерия возраста манифестации ИБС будет способствовать увеличению ее диагностической информативности.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ. Отбор больных осуществлен из выборки многоцентрового наблюдательного проекта ОРАКУЛ II, зарегистрированного на ClinicalTrials.gov NCT 04068909.

Литература/References

- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Поросова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Kramer A, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2019;35(10):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2019.06.017.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. Atherosclerosis. 2014;233(1):219-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020.
- Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):80-6. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.004.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283(15):2008-12. doi:10.1001/jama.283.15.2008.
- Brazhnik VA, Zubova EA, Averkova AO, et al. Age-related differences in the disease course and risk factors for unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome. Kremlin Medicine Journal — Journal of research and practice. 2020;(3):19-26. (In Russ.) Бражник В.А., Zubova E.A., Averkova A.O. и др. Возрастные различия в особенностях течения и факторах риска неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом. Кремлевская медицина, клинический вестник. 2020;(3):19-26. doi:10.26269/ogs5-7066.
- Rogozhina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, et al. Lipoprotein (a) as a Marker of Hereditary Lipid Metabolism Disorders in Patients with Early Manifestation of Coronary Artery Disease. Journal of Clinical Practice. 2023;14(2):36-43. (In Russ.) Порожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О. и др. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений липидного обмена у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36-43. doi:10.17816/clinpract133628.
- Hassan A, Jaffe R, Rubinshtein R, et al. Characterization of Coronary Artery Disease in Young Adults and Assessment of Long-term Outcomes. Isr Med Assoc J. 2018;20(10):613-8.
- Chemello K, Garcia-Nafria J, Gallo A, et al. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 2021;62:100062. doi:10.1016/j.jlr.2021.100062.
- Nikasa P, Rabbani B, Hejazi MS, et al. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia with a novel mutation in the LDLRAP1 gene. Clinical pediatric endocrinology: case reports and clinical investigations: official journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology. 2021;30(4):201-4. doi:10.1297/cpe.30.201.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. The Lancet Diabetes Endocrinology. 2016;4(10):850-61. doi:10.1016/s2213-8587(16)30041-9.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(22):2133-44. doi:10.1161/circulationaha.116.024541.
- Kataoka Y, Funabashi S, Doi T, et al. How Can We Identify Very High-Risk Heterozygous Familial Hypercholesterolemia? Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2022;29(6):795-807. doi:10.5551/jat.rv17063.

14. Al-Rasadi K, Al-Zakwani I, Alsheikh-Ali AA, et al. Prevalence, management, and outcomes of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndromes in the Arabian Gulf. *J Clin Lipidol*. 2018;12(3):685-92.e2. doi:10.1016/j.jacl.2018.02.003.
15. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1732-40. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.009.
16. Auckle R, Su B, Li H, et al. Familial hypercholesterolemia in Chinese patients with premature ST-segment-elevation myocardial infarction: Prevalence, lipid management and 1-year follow-up. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186815. doi:10.1371/journal.pone.0186815.
17. Ellis KL, Pang J, Chieng D, et al. Elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in the coronary care unit: Between Scylla and Charybdis. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):378-84. doi:10.1002/clc.22880.
18. Faggiano P, Pirillo A, Griffo R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: The heredity survey. *Int J Cardiol*. 2018;252:193-8. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.105.
19. Haskiah F, Erez D, Khaskia A. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2023;186:189-95. doi:10.1016/j.amjcard.2022.09.026.
20. Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in Japan: Results of the EXPLORE-J study. *Atherosclerosis*. 2018;277:362-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.856.
21. Li S, Zhang Y, Zhu CG, et al. Identification of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction: A Chinese cohort study. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1344-52. doi:10.1016/j.jacl.2016.08.013.
22. Mortensen MB, Kulenovic I, Klausen IC, et al. Familial hypercholesterolemia among unselected contemporary patients presenting with first myocardial infarction: Prevalence, risk factor burden, and impact on age at presentation. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1145-2 e1141. doi:10.1016/j.jacl.2016.06.002.
23. Nanchen D, Gencer B, Auer R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2438-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv289.
24. Ohmura H, Fukushima Y, Mizuno A, et al. Estimated Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2017;58(1):88-94. doi:10.1536/ihj.16-188.
25. Oo HP, Giovannucci J, O'Brien RC, et al. The Prevalence of Elevated Lipoprotein(a) in Patients Presenting With Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ*. 2020;29(11):1682-7. doi:10.1016/j.hlc.2020.03.005.
26. Pang J, Poulter EB, Bell DA, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5):703-8. doi:10.1016/j.jacl.2015.07.005.
27. Singh A, Gupta A, Collins BL, et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2439-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.059.
28. Wald DS, Bangash FA, Bestwick JP. Prevalence of DNA-confirmed familial hypercholesterolaemia in young patients with myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2015;26(2):127-30. doi:10.1016/j.ejim.2015.01.014.
29. Yudi M, Omera L, McCubbery N, et al. Suboptimal consideration and management of potential familial hypercholesterolaemia in patients with suspected premature coronary artery disease. *Singapore Med J*. 2012;53(3):174-8.



Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы)

Толстокорова Ю. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Максимов В. Н.³, Макаров Я. А.¹

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, обычно сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий. В развитии этого синдрома доказан генетический компонент. В обзоре представлены современные литературные данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с WPW.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, генетическая этиология, ген *PRKAG2*, ген *PRKAG3*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Толстокорова Ю. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. ла-

бораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Макаров Я. А. — студент 5-го курса лечебного факультета, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yuliyatolstokorova@mail.ru

ген *PRKAG2* — ген 5'-AMP-активируемая субъединица протеинкиназы гамма-2, ген *PRKAG3* — ген 5'-AMP-активируемая субъединица протеинкиназы гамма-3, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФП — фибрилляция предсердий, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 02.07.2023

Рецензия получена 30.07.2023

Принята к публикации 03.08.2023



Для цитирования: Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н., Макаров Я. А. Исследование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5505. doi:10.15829/1560-4071-2023-5505. EDN HULOSI

PRKAG2 and *PRKAG3* genes in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a literature review

Tolstokorova Yu. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Maksimov V. N.³, Makarov Ya. A.¹

Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) is a syndrome with early ventricular excitation due to the abnormal electrical conduction through an accessory atrioventricular pathway, and is usually accompanied by supraventricular tachycardia. There is a proven genetic component in the development of this syndrome. This review presents current literature data on the association of nucleotide sequence variants of the *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with WPW.

Keywords: arrhythmias, Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic etiology, *PRKAG2* gene, *PRKAG3* gene.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Cardiology Center, Krasnoyarsk; ³Research Institute of Therapy

and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Tolstokorova Yu. A.* ORCID: 0000-0002-2261-0868, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Makarov Ya. A. ORCID: none.

*Corresponding author: yuliyatolstokorova@mail.ru

Received: 02.07.2023 **Revision Received:** 30.07.2023 **Accepted:** 03.08.2023

For citation: Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N., Makarov Ya. A. *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5505. doi:10.15829/1560-4071-2023-5505. EDN HULOSI

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца в связи с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути, к примеру, пучку Кента, Джеймса, волокнам Махейма, как правило сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий, в 95% случаев атриовентрикулярной реципрокной тахикардией, в остальных случаях фибрилляцией, трепетанием

предсердий и другими наджелудочковыми тахикардиями [1-4].

В развитии этого синдрома доказан генетический компонент [5-8]. В обзоре представлены современные литературные данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов 5'-AMP-активируемой субъединицы протеинкиназы гамма-2 (*PRKAG2*) и 5'-AMP-активируемой субъединицы протеинкиназы гамма-3 (*PRKAG3*) у пациентов с WPW.

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Значимая роль в развитии синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) отводится генетическому компоненту.

Что нового?

- В обзоре представлены данные об ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности генов *PRKAG2* и *PRKAG3* у пациентов с WPW.

Возможный вклад в клиническую практику

- Изучение генетических ассоциаций WPW — это возможность проведения ранней диагностики скрытых форм заболевания и основа персонализированного прогноза. Генотипирование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* потенциально могло бы выявить этиологию формирования WPW с точки зрения молекулярной биологии, но также необходимы дальнейшие исследования для объяснения функциональной роли этих генов в специфическом патогенезе WPW.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфизмов генов *PRKAG2* и *PRKAG3* с развитием у пациентов WPW.

Методология поиска источников

Поиск публикаций на русском и английском языке осуществляли на базах данных и электронных ресурсах PubMed (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY по следующим ключевым словам: «синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта», «нарушения ритма сердца», «генетическая этиология», «ген *PRKAG2*», «ген *PRKAG3*». В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора литературы проведён анализ публикаций с 2001г. Дата последнего поиска — 12.05.2023. Всего была рассмотрена 31 статья.

Обзор ассоциации полиморфизмов генов *PRKAG2* и *PRKAG3* с WPW

Американской ассоциацией сердца в 2000г представлена схема локализации на хромосомах изученных генов-предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. WPW. Доказано, что в определенном проценте случаев этиологическим фактором синдрома WPW является мутация в гене *PRKAG2* [9].

В 2001г Gollob MH, Roberts R [10] представили сочетание WPW в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ген *PRKAG* картирован на длинном плече 7-й хромосомы (7q34-36) [11]. Мутация гена *PRKAG2* отличается плейотропией и может вызывать как синдром WPW, так и врожденную с леталь-

Key messages

What is already known about the subject?

- The genetic component plays a significant role in the development of Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome.

What might this study add?

- The review presents data on the association of nucleotide sequence variants of the *PRKAG2* and *PRKAG3* genes in patients with WPW.

How might this impact on clinical practice?

- The study of genetic associations of WPW is an opportunity for early diagnosis of silent forms of the disease and the basis for a personalized prognosis. *PRKAG2* and *PRKAG3* genes genotyping could potentially reveal the WPW origin from a molecular biology perspective, but further studies are also needed to elucidate the functional role of these genes in the specific pathogenesis of WPW.

ным исходом гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) 6-го типа, гликогеноз сердца. Однако генетическая основа синдрома WPW у людей без органической патологии сердца остается недостаточно изученной.

Группа американских ученых в 2020г в Медицинском колледже Бейлора, г. Уэйко, штат Техас, США изучали генетические предикторы развития WPW, ассоциированные с развитием ГКМП и фибрилляции предсердий (ФП). В результате исследования был обнаружен гетерозиготный вариант гена *PRKAG2* у одного субъекта [12].

У другого пациента с WPW и гипертрофией левого желудочка идентифицировали известный патогенный вариант гена *MYH7*. Также были обнаружены редкие варианты в генах, связанных с аритмией и кардиомиопатией (*ANK2*, *NEBL*, *PITX2* и *PRDM16*) в этой популяции. Ученые пришли к выводу, что редкие варианты в генах, связанных с ФП при WPW, определяющие развитие дополнительных проводящих путей, могут быть связаны с повышенной восприимчивостью мышц предсердий к ФП у подгруппы пациентов, в связи с чем повышается риск внезапной сердечной смерти [13].

В литературе представлены описания ядерных семей с WPW и спорадические случаи этого синдрома. Семейные случаи WPW передаются по аутосомно-доминантному типу и связаны с мутацией в гене *PRKAG2* (7q3). *PRKAG2* — фермент, определяющий выработку внутриклеточной энергии [14].

В 2016г группа ученых Тайваня проводила молекулярно-генетическое исследование тайваньской

популяции. Целью этого исследования было выяснить, связана ли мутация в генах субъединицы AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) (*PRKAG3-230*) со спорадическим изолированным WPW. В этом исследовании приняли участие 87 пациентов с WPW (53 мужчины и 34 женщины; возраст $24,4 \pm 18,0$ лет) и 93 здоровых человека контрольной группы (57 мужчин и 36 женщин; возраст $16,8 \pm 4,2$ лет). Генотипы гена *PRKAG3-230* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Пациенты с генотипами CG и CG+CC имели значительно повышенный риск WPW по сравнению с пациентами с генотипом GG (отношение шансов = 1,99, 95% доверительный интервал: 1,01–3,89, $p=0,045$; отношение шансов = 1,99, 95% доверительный интервал: 1,04–3,78, $p=0,037$, соответственно). Это исследование показало, что ген *PRKAG3* может быть связан со спорадическим WPW среди населения Тайваня. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли мутаций в гене *PRKAG3* при спорадическом WPW [15].

В ряде литературных источников описана семейная форма WPW, где данная патология передается по аутосомно-доминантному типу и вызвана мутацией в гене *PRKAG2* (7q3) [16–18]. Сочетание WPW и ГКМП у одного пациента было представлено Gollob MH и Roberts R [19]. Открыта мутация Arg302Gln в гене *PRKAG2*. Эта миссенс мутация приводит к замене аргинина на глутамин в положении 302 (Arg302Gln) [20].

В литературе описаны случаи семейного WPW при наличии данной мутации, который может проявляться как в сочетании с ГКМП, так и с поражением атриовентрикулярного соединения. В литературе представлены также мутации в генах эндотелина, нейрогулина и *NKX2-5*, сопровождающиеся электрокардиографическими проявлениями семейного WPW [21].

Другая миссенс мутация Arg531Gln в гене *PRKAG2* также ассоциирована с семейным WPW, не сопровождающимся ГКМП [22]. Мутация этого гена не подтверждается при спорадических случаях WPW. Однако сочетание спорадического случая WPW с ГКМП подтверждает в 10% случаев наличие мутантного гена *PRKAG2* (изменения в 9 экзоне) [23]. Кроме того, согласно данным литературы, можно говорить о плейотропном действии гена, поскольку его мутации обнаруживаются и при редком ритме,

нарушениях внутрижелудочковой проводимости и при укороченном сегменте PQ [24].

Мутантный ген *PRKAG* может обусловить и появление ФП, нередко сочетающейся с синдромом измененного интервала QT, нередко с синдромом Бругада [25, 26]. Представлены в литературе случаи ФП, ассоциированные с мутацией в гене *PRKAG* и сочетающиеся с ГКМП, семейной формой WPW [27]. Описаны формы ФП, в т.ч. синдром слабости синусового узла, вариант тахи-брадикардии, при котором выявлены ассоциации с полиморфизмом гена *ADRB1*, гена *SCN5A* [28].

Несмотря на то, что найден ген *PRKAG2*, мутации в котором вызывают нарушение нормального эмбрионального развития, есть исследования, показавшие пациентов с WPW синдромом, у которых мутации не обнаружено. Интересна семья, в которой у сибсов-сестер диагностирован WPW (лево-латеральный дополнительный пучок проведения). Остальные родственники в этой семье были здоровы. Клинические проявления WPW в виде различных нарушений ритма были разнообразны [29, 30].

В литературе также представлены 2 семьи (всего 70 человек): 57 и 13 человек с полноценным инструментальным и молекулярно-генетическим обследованием. Секвенирование генома членов этих семей идентифицировало мутацию в гене *PRKAG2* у здоровых и больных родственников. 23 родственника из первой семьи и 8 родственников из второй семьи на электрокардиограмме имели WPW, нередко сочетающийся с ГКМП [31].

Заключение

Изучение генетических ассоциаций WPW — это возможность проведения ранней диагностики скрытых форм заболевания и основа персонифицированного прогноза. Генотипирование генов *PRKAG2* и *PRKAG3* потенциально могло бы выявить этиологию формирования WPW с точки зрения молекулярной биологии, но также необходимы дальнейшие исследования для объяснения функциональной роли данных генов в специфическом патогенезе WPW. Результаты молекулярно-генетических исследований могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания, развития его симптомов и манифестации.

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

Литература/References

1. Bokeria LA, Golukhova EZ. Clinical cardiology: diagnosis and treatment. M.: Bakulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery, 2011. p. 598. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. М.: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2011. 598 с. ISBN: 978-5-7982-0280-5.
2. Kuzmin YuV, Bakalov SA. Diagnosis and treatment of WPW syndrome. Atmosphere. Cardiology News 2007;1:2-5. (In Russ.) Кузьмин Ю.В., Бакалов С.А. Диагностика и лечение синдрома WPW. Атмосфера. Новости кардиологии. 2007;1:2-5.
3. Saifudinov RG, Pak EV, Gilyadova AR, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome in cardiologist practice. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2010;3(3):68-73. (In Russ.) Сайфудинов Р.Г.,

- Пак Э.В., Гилядова А.Р. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта в практике кардиолога. Вестник современной клинической медицины. 2010;3(3):68-73.
4. Ardashes AV, Rybachenko MS, Zhelyakov EG, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Cardiology*. 2009;10:84-94. (In Russ.) Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология*. 2009;10:84-94.
5. Chernova AA, Nikulina SY, Matyushin GV, et al. Signs of connective tissue dysplasia and the type 3 endothelial nitrogen synthase (NOS3) gene in Wolf-Parkinson-White syndrome. *Therapy*. 2020;6:27-34. (In Russ.) Чернова А.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Терапия*. 2020;6:27-34. doi:10.18565/therapy.2020.6.27-34
6. Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;87:8-25. (In Russ.) Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2011;87:8-25.
7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
8. Priori SG, Antzelevitch C. Inherited arrhythmogenic diseases. In: Priori SG, Zipes DP, eds. *Sudden Cardiac Death*. 2006:132-46. ISBN: 9781405173353.
9. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2009. p. 1173. ISBN: 1416059733.
10. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(6):922-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.053.
11. Gollob MH, Roberts R. AMP-activated protein kinase and familial Wolff-Parkinson-White syndrome: new perspectives on heart development and arrhythmogenesis. *European Heart Journal*. 2002;23(9):679-81. doi:10.1053/ehj.2001.2954.
12. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(1):e003121. doi:10.1161/CIRCEP.115.003121.
13. Coban-Akdemir ZH, Charrng WL, Azamian M, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2020;182(6):1387-99. doi:10.1002/ajmg.a.61571.
14. Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(3):263-8. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02394.x
15. Weng KP, Yuh YS, Huang SH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome among a Taiwanese population. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016;79(12):656-60. doi:10.1016/j.jcma.2016.08.008.
16. Bokeria OL, Akhobolov AA. Wolf-Parkinson-White syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(1):25-36. (In Russ.) Бокерия О.Л., Ахоболов А.А. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Анналы аритмологии*. 2015;12(1):25-37. doi:10.15275/annaritm.2015.14.
17. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff-Parkinson-White Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
18. Khan SS, Kim KA, Peng J, et al. Clinical correlates and heritability of cardiac mechanics: The HyperGEN study. *International Journal of Cardiology*. 2018;274:208-13. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.057.
19. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107(22):2850-6. doi:10.1161/01.CIR.0000075270.13497.2B.
20. Li K, Liang Y, Sun Y, et al. The relationship between polymorphisms at 17 gene sites and hypertension among the Aboriginal Tibetan people. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2012;25(5):526-32. doi:10.3967/0895-3988.2012.05.005.
21. Chernova AA, Matyushin GV, Nikulina SYu, et al. Wolf-Parkinson-White syndrome (Literary Review). *RMZH*. 2017;25(4):269-72. (In Russ.) Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (литературный обзор). *РМЖ*. 2017;25(4):269-72.
22. Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Electrocardiology*. 2011;44(4):483-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009.
23. Gollob MH, Green MS, Tang A, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(24):1823-31. doi:10.1056/NEJM200106143442403.
24. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, et al. Analysis of the Pattern, Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2022;37(1):18-28. doi:10.1007/s12291-020-00927-0.
25. Folkersen L, Hooft F, Chernogubova E, et al. Association of genetic risk variants with expression of proximal genes identifies novel susceptibility genes for cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(4):365-73. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.948935.
26. Oleychuk D, Kruchina TK, Vasichkina S, et al. Short PQ Interval Syndrome and Phenomenon in Children. *Journal of Arrhythmology*. 2011;65:58-63. (In Russ.) Олейчук Е.Д., Кручина Т.К., Васичкина Е.С. и др. Синдром и феномен короткого интервала PQ у детей. *Вестник аритмологии*. 2011;65:58-63.
27. Mascia G, Della Bona R, Ameri P, et al. Erratum for: "Brugada syndrome and syncope: A systematic review" (Volume 31, Issue 12: 3334-3338). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(7):2015-8. doi:10.1111/jce.15124.
28. Li KHC, Lee S, Yin C, et al. Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. *IJC Heart and Vasculature*. 2020;26:100468. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100468.
29. Brembilla-Perrot B, Tatar C, Suty-Selton C. Risk factors of adverse presentation as the first arrhythmia in Wolff-Parkinson-White syndrome. *PACE — Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(9):1074-81. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02782.x.
30. Chernova AA, Nikulina SYu, Tretyakova SS. Genetic predictors of idiopathic sinus node weakness syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):804-9. (In Russ.) Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Генетические предикторы идиопатического синдрома слабости синусового узла. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(6):804-9. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-804-809.
31. Bittiger LD, Tang AS, Leather RA. Three Sisters, One Pathway. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27(6):870.e5-e6. doi:10.1016/j.cjca.2011.04.009.

Общее в атеро- и канцерогенезе: клональный гемопоэз

Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П.

Клональный гемопоэз (КГ) — распространенное возраст-зависимое состояние, сопровождающееся экспансией мутантных гемопоэтических стволовых клеток, как результат соматических мутаций, связанное с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и новообразований кроветворной ткани. КГ имеет латентное течение и к 70 годам доля мутантных клонов может уже составлять >2% от общего пула циркулирующих ядросодержащих клеток крови. Ввиду непостоянства темпов накопления мутантных клонов признаки КГ могут наблюдаться и в более молодом возрасте. В целом КГ может выступать как факультативное предраковое состояние, так и как фактор риска острых сердечно-сосудистых событий атеросклеротического происхождения, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт. Современные данные указывают, что соматические мутации в «драйверных» генах КГ значительно повышают риск таких ранее считавшихся не связанных острых состояний, как острый миелоидный лейкоз и острый инфаркт миокарда. Высокая смертность и широкая распространенность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, и их сильная ассоциация с КГ с неопределенным потенциалом, делает последнее состояние объектом пристального изучения.

Ключевые слова: клональный гемопоэз, атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, генетическая гетерогенность, локусная гетерогенность, острый миелоидный лейкоз.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Россия.

Слепцов А. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094, Пузырев В. П. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexei.sleptcov@medgenetics.ru

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — клональный гемопоэз, КГНП — клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, МДС — миелодиспластический синдром, VAF — Variant Allele Fraction.

Рукопись получена 05.07.2023

Рецензия получена 16.07.2023

Принята к публикации 17.07.2023



Для цитирования: Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П. Общее в атеро- и канцерогенезе: клональный гемопоэз. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5511. doi:10.15829/1560-4071-2023-5511. EDN GRCBFN

Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal hematopoiesis

Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Puzyrev V. P.

Clonal hematopoiesis is a common age-dependent state accompanied by the expansion of mutant hematopoietic stem cells as a result of somatic mutations and is associated with a high risk of hematopoietic neoplasms and cardiovascular diseases. Clonal hematopoiesis in human ontogenesis occurs asymptotically, and the fraction of mutant clones can exceed more than 2% of the total pool of circulating nucleated blood cells by age 70. Due to the variability of the accumulation rate of mutant clones, signs of clonal hematopoiesis can be observed at a younger age. Clonal hematopoiesis may act as a benign, precancerous condition and a strong factor for acute cardiovascular events such as myocardial infarction and stroke. Current evidence indicates that somatic mutations in driver genes of clonal hematopoiesis significantly increase the risk of acute conditions such as acute myeloid leukemia and acute myocardial infarction. The high mortality and morbidity of cardiovascular and cancer diseases, and their strong association with clonal hematopoiesis, make it of indeterminate potential worthy of close attention.

Keywords: clonal hematopoiesis, atherosclerosis, cardiovascular disease, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, genetic heterogeneity, locus heterogeneity, acute myeloid leukemia.

Relationship and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-00745.

Tomsk National Research Medical Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia.

Sleptsov A. A.* ORCID: 0000-0003-3226-1750, Nazarenko M. S. ORCID: 0000-0002-0673-4094, Puzyrev V. P. ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Corresponding author:
alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Received: 05.07.2023 **Revision Received:** 16.07.2023 **Accepted:** 17.07.2023

For citation: Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Puzyrev V. P. Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal hematopoiesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5511. doi:10.15829/1560-4071-2023-5511. EDN GRCBFN

В обзоре раскрываются особенности происхождения и последствия клонального гемопоэза (КГ). Обзор основан на современных данных о локусной гетерогенности КГ с неопределенным потенциалом (КГНП) и плейотропном влиянии «драйверных» генов на риск сердечно-сосудистых и онкологических

событий. Рассмотрен вопрос о неоднозначности риска патологий при КГНП. Кроме того, обозначены дополнительные критерии, необходимые для мониторинга КГНП.

Гемопоэз представляет собой процесс пролиферации и дифференцировки плюрипотентных ге-

Ключевые моменты

- Клональный гемопоэз (КГ) является общим компонентом патогенеза сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.
- Мутации в генах, вызывающих КГ, являются лишь отправной точкой к появлению и накоплению новых мутаций, которые, в свою очередь, могут поспособствовать формированию нозологии.
- Оценка КГ заключается не только в выявлении мутантных клонов, но и в их динамике прироста, имеющей куда более важное клиническое значение.

Key messages

- Clonal hematopoiesis is a common component of the pathogenesis of cardiovascular and cancer diseases.
- Genes mutations that cause clonal hematopoiesis are only the starting point for the appearance and accumulation of new mutations, which in turn can contribute to disease formation.
- Assessment of clonal hematopoiesis consists not only in identifying mutant clones, but also in their growth dynamics, which has much more important clinical significance.

мопоэтических стволовых клеток (ГСК) в клетки-предшественников лимфопоэза и миелопоэза. ГСК составляют 0,0001% от общего пула клеток костного мозга, из них в сутки лишь 3-8% подвергается дифференцировке в зрелые клетки [1]. Показано, что у взрослого человека имеется от 50 тыс. до 200 тыс. ГСК с широким диапазоном скорости самообновления от 2 до 20 мес. [2]. Помимо классического митотического деления, ГСК могут пролиферировать асимметрично, т.е. делясь на дочернюю ГСК и прогениторную клетку, способную только к дифференцировке [1, 3]. Гомеостаз гемопоэза обеспечивается сложной сетью взаимодействий механизмов регуляции транскрипции, эпигенетической модификации и метаболической адаптации, находящихся под влиянием внешних факторов, а также гуморальных и локальных сигналов микроокружения костного мозга [4, 5].

Соматические мутации и клональная экспансия

Несмотря на свою малочисленность, ГСК ежедневно производят от миллиона до триллиона новых клеток [6]. За 10 лет каждая пролиферирующая ГСК приобретает как минимум одну соматическую мутацию в экзоне какого-либо гена [7]. Скорость накопления мутаций находится в пределах 1-2 мутаций за одно деление клетки [2]. Формирование мутантных ГСК как результата накопления мутаций приводит к **клональной экспансии**, когда возникает нарушение кроветворения по клональному происхождению вследствие обретения подобными ГСК селективного преимущества [8, 9]. Основным движущим фактором клональной экспансии являются соматические мутации, возникшие в генах, главным образом регуляторов эпигенетической модификации и клеточного цикла, что способствует их позитивной селекции [10].

Соматические мутации являются результатом стохастических событий, однако ускоренный темп

их накопления во многом ассоциирован с возрастными изменениями ГСК, которые характеризуются снижением общего регенеративного потенциала [11], снижением лимфопоэза [12] и эритропоэза [13], а также смещением дифференцировки ГСК в сторону миелопоэза [14]. Дополнительным механизмом, способствующим клональной экспансии, является элиминация мутантных клонов ГСК, накопивших соматические мутации. Данный защитный механизм сокращает стволовую и прогениторную пул клеток, что способствует увеличению темпов накопления мутаций ввиду повышенной пролиферативной нагрузки на оставшиеся ГСК [15]. Укорочение теломера, возникающее при клеточном делении, увеличивает вероятность повреждений ДНК, тем самым также способствуя накоплению мутаций [15, 16]. Кроме того, укорочение теломер само по себе усиливает пролиферативную активность ГСК [10]. ГСК при некоторых соматических мутациях могут не только подвергнуться апоптозу, но и перейти в стадию постоянного покоя, что в целом является сигналом активации пролиферации других ГСК [17].

Экспансия мутантных клонов не всегда сопровождается нарушением показателей крови и клиническими признаками. В норме у человека клональные соматические мутации с низкой частотой в ГСК могут наблюдаться в любом возрасте [18]. Однако для их детекции необходимо глубокое полногеномное, экзомное или таргетное секвенирование с учетом величины ошибки секвенирования.

Неопределенность риска заболеваний при КГ

Термин **клональный гемопоэз** применяется при наличии признаков клональной экспансии вне зависимости от варианта и стадии дифференцировки ГСК, за исключением тех случаев, когда возникает реактивная экспансия В- и Т-лимфоцитов в ответ на инфекцию или при парапротеинемиях. Для описа-

Таблица 1

Список «драйверных» генов КГНП

Локус	HGNC ID	Ген	OMIM	Локус	HGNC ID	Ген	OMIM
1p13.2	7989	<i>NRAS</i>	164790	15q26.1	5383	<i>IDH2</i>	147650
1p34.2	7217	<i>MPL</i>	159530	17p13.1	11998	<i>TP53</i>	191170
1p36.33	4396	<i>GNB1</i>	139380	17q21.2	11364	<i>STAT3</i>	102582
2p23.3	2978	<i>DNMT3A</i>	602769	17q23.3	9277	<i>PPM1D</i>	605100
2q33.1	10768	<i>SF3B1</i>	605590	17q25.2	10783	<i>SRSF2</i>	600813
2q34	5382	<i>IDH1</i>	147700	19p13.13	1455	<i>CALR</i>	109091
3p22.2	7562	<i>MYD88</i>	602170	19q13.42	23156	<i>U2AF2</i>	191318
4q12	6342	<i>KIT</i>	164920	20q11.21	18318	<i>ASXL1</i>	612990
4q24	25941	<i>TET2</i>	612839	20q13.32	4392	<i>GNAS</i>	139320
5q32	2433	<i>CSF1R</i>	164770	21q22.3	12453	<i>U2AF1</i>	191317
5q35.1	7910	<i>NPM1</i>	164040	21q22.12	10471	<i>RUNX1</i>	151385
7q34	1097	<i>BRAF</i>	164757	22q12.2	10765	<i>SF3A1</i>	Отсутствует
7q36.1	3527	<i>EZH2</i>	601573	Xp11.3	12637	<i>KDM6A</i>	300128
8q24.11	9811	<i>RAD21</i>	606462	Xp11.4	20893	<i>BCOR</i>	300485
9p24.1	6192	<i>JAK2</i>	147796	Xp11.22	11111	<i>SMC1A</i>	300040
10q25.2	2468	<i>SMC3</i>	606062	Xp22.2	8957	<i>PIGA</i>	311770
11q13.1	12950	<i>SF1</i>	601516	Xp22.2	23019	<i>ZRSR2</i>	300028
11q22.3	795	<i>ATM</i>	607585	Xq25	11355	<i>STAG2</i>	300826
11q23.3	1541	<i>CBL</i>	165360	Xq26.1	25657	<i>BCORL1</i>	300688
12p12.1	6407	<i>KRAS</i>	190070	Xq26.2	18145	<i>PHF6</i>	300414
12q13.12	25031	<i>PRPF40B</i>	Отсутствует	Xq28	24185	<i>BRCC3</i>	300617
13q12.2	3765	<i>FLT3</i>	136351				

Примечание: HGNC — идентификационный номер гена согласно HUGO Gene Nomenclature Committee, OMIM — ссылка гена в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man.

ния состояния КГ без признаков гематологических злокачественных неоплазий используют два термина: возрастной КГ и КГНП [19, 20]. Последний приобрел наибольшую популярность, т.к. выяснилось, что данное состояние может возникать не только у людей старшего поколения [18, 21, 22].

Под термином **КГ с неопределенным потенциалом** подразумевается состояние КГ как результата соматических мутаций в «драйверных» («кóровых») генах гематологических злокачественных неоплазий (далее «драйверные гены КГНП»). На данный момент их насчитывается порядка 43 (табл. 1) [23]. Анализ обогащения таких генов относительно генных онтологий указывает на роль их белковых продуктов в активации транскрипции, сплайсинге и в целом регуляции пролиферации (рис. 1 А). Однако соматические мутации, возникшие в эпигенетических регуляторах, составляют до 80% случаев КГНП [10]. Также, несмотря на наличие X-сцепленных «драйверных» генов (табл. 1), гендерных различий по частотам КГНП обнаружено не было [10].

Стоит немного пояснить, что онтология — это формальное представление совокупности знаний в определенной области, состоящее из набора терминов с известными отношениями между ними. Например, онтология генов или генные онтологии — это совокупность знаний в области их молекулярных

функций, расположения в клеточных структурах и участие в биологических процессах, которые и выступают в качестве терминов. В онтологии фенотипов, напротив, терминами выступают фенотипы болезней. При анализе обогащения онтологий относительно болезни статистическую значимость проявляют те термины, которые сильнее всего наблюдаются и отражают изучаемую патологию.

Основным критерием КГНП считается определение частоты вариантного аллеля (Variant Allele Fraction, VAF), т.е. мутационной нагрузки, пропорциональной количеству аномальных клеток [20], с помощью глубокого полногеномного, экзомного или таргетного секвенирования, а также секвенирования единичных клеток. При КГНП VAF равен или превышает 2% [24]. Порог в два процента является условным, т.к. ниже считается ошибкой секвенирования, что, естественно, не является отражением биологического смысла, а скорее технологическим ограничением [18, 25]. Совершенствование технологий секвенирования, а также определение риска развития заболеваний в результате клональных мутаций с низкой частотой (VAF <2%) позволит в будущем пересмотреть данный критерий. Так или иначе, стандартизированный 2-процентный VAF порог облегчает диагностику и сравнение результатов многих исследований о распространенности КГНП [10, 26, 27].

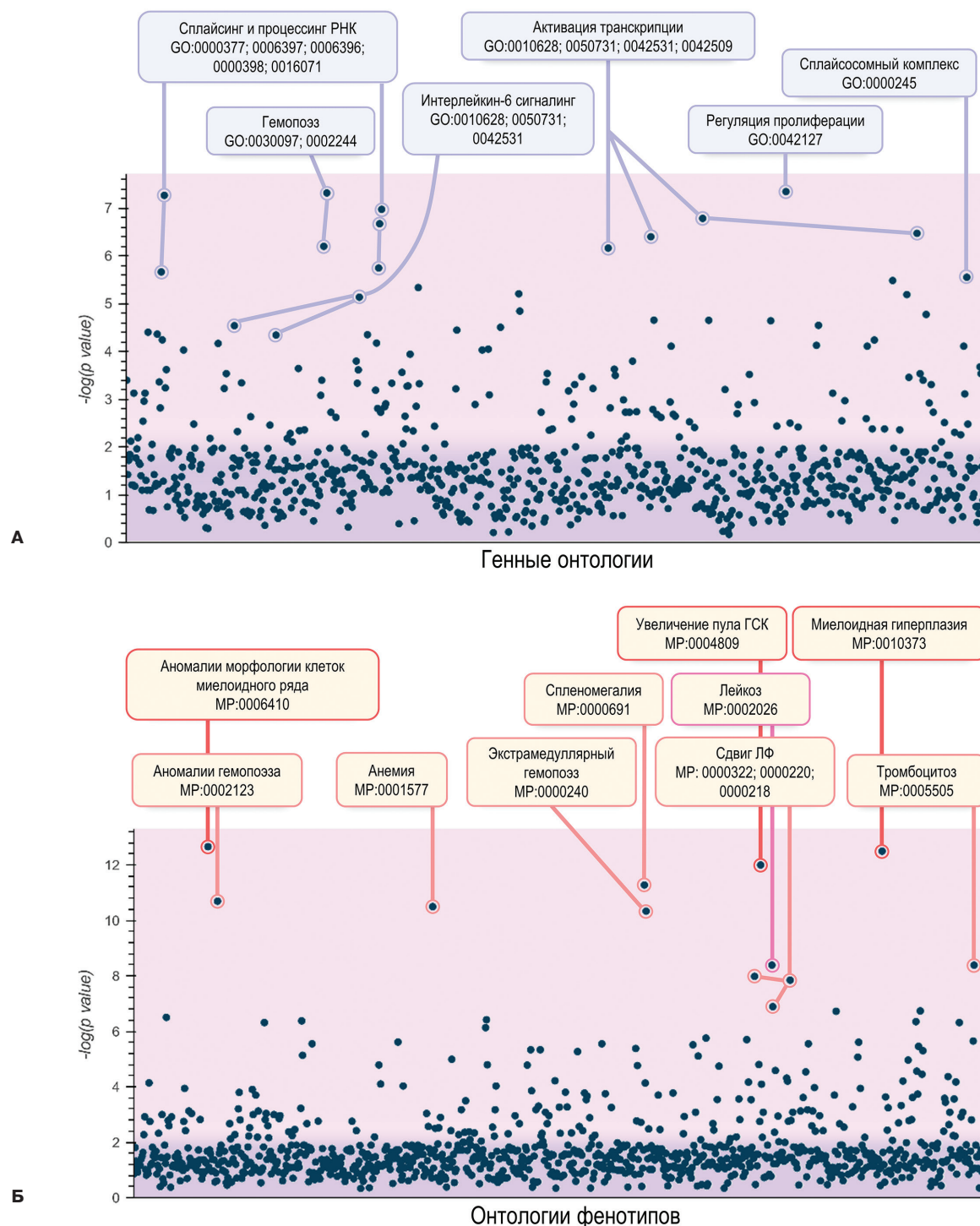


Рис. 1. Анализ обогащения 43 генов КГНП по биологическим процессам (**А**) и фенотипам (**Б**), выполненный программой Enrichr¹ с использованием The Gene Ontology² и The Mammalian Phenotype Ontology³ баз данных.

Примечание: онтология генов или генные онтологии — это совокупность знаний в области молекулярных функций белковых продуктов генов, их участие в биологических процессах и расположение в клеточных структурах. Онтология фенотипов — это совокупность знаний в области клинических проявлений болезней. При анализе обогащения онтологий относительно болезни статистическую значимость проявляют те термины, которые сильнее всего наблюдаются и отражают изучаемую патологию.

Сокращения: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ЛФ — лейкоцитарная формула, MP — идентификационный номер термина онтологии по базе The Mammalian Phenotype Ontology, GO — идентификационный номер термина онтологии по базе The Gene Ontology.

¹ <https://maayanlab.cloud/Enrichr/>.

² <http://geneontology.org/>.

³ <https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/mp>.

Прежде чем перейти к дальнейшему обсуждению, необходимо уточнить, что под КГНП не понимаются гематологические неоплазии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH), моноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), идиопатическая и клональная цитопения неопределенного значения (idiopathic cytopenia of unknown significance, ICUS; clonal cytopenia of unknown significance, CCUS) и идиопатическая дисплазия неопределенного значения (idiopathic dysplasia of unknown significance, IDUS) [27]. Особенностью КГНП является его «цитологическая скрытность», т.е. данное состояние не сопровождается цитопениями, дисплазиями или иными изменениями качественных или количественных показателей клеточного состава крови, изменяется лишь их клональное происхождение.

КГНП в целом считается доброкачественным состоянием. Соматические мутации, приводящие к КГНП, могут представлять не только точковые замены, но и структурные (т.е. copy number variation), геномные и хромосомные aberrации в ГСК [28]. Однако недавно было показано, что КГНП имеет значительную ассоциацию не только с острым миелоидным лейкозом, но и с формами проявления атеросклероза, такими как инсульт и острый инфаркт миокарда (ИМ) [9, 29–32]. Многие «драйверные» гены вовлечены в формирование различных фенотипов, ассоциированных с аномалиями гемопоэза (рис. 1 Б).

Соматические мутации, приводящие к КГНП, не одинаково увеличивают риск малигнизации [30, 33]. Обнаружено, что величина риска заболеваний обратно пропорциональна частоте соматических мутаций среди лиц с КГНП. Так, мутации в гене *DNMT3A*, встречающиеся в 50% случаев КГНП, повышают риск острых сердечно-сосудистых событий 1,7-кратно, в гене *TET2* (частота 20%) 1,9-кратно и *ASXL1* (частота 5–10%) 2-кратно. Редкие мутации в «драйверных» генах КГНП повышают риск таких событий в 2,2 раза (по медиане). Например, самая редкая мутация p.V617F в гене *JAK2* имеет наиболее строгую ассоциацию с миелопролиферативными неоплазиями. Так, выявлено, что истинная полицитемия в 95% случаев является результатом мутации в гене *JAK2*, и вместе с тем, данная мутация в 2,09 раза увеличивает риск тромбозов и острого ИМ [32, 34].

Существует прямая корреляция между соотношением уровня фракции мутантных клонов (VAF) и риском острого миелоидного лейкоза [30, 32, 33]. Впрочем, имеются и исключения, так, например, соматические мутации в генах *TP53* и *IDH2* приводят к малигнизации вне зависимости от уровня VAF,

к тому же при подобных мутациях наблюдается ранняя манифестация патологии [30]. Существование ряда закономерностей между соматическими мутациями и фенотипом породило гипотезу о неслучайности накопления определенных мутаций в «драйверных» генах (далее «драйверные мутации») [35]. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование 127 близнецовых пар в возрасте свыше 70 лет на предмет наличия одинаковых соматических мутаций [35]. Однако, как оказалось, все соматические мутации в «драйверных» генах КГНП дискордантны, иными словами, «драйверные» мутации при КГНП всё же являются результатом стохастических событий [35].

Не исключается роль и соматических мутаций, не связанных с «драйверными» генами КГНП [9, 10]. Предполагается, что помимо «драйверных» мутаций общая герминативная и соматическая мутационная нагрузка может послужить важным фактором в развитии КГНП и последующего риска клинического исхода. Показано, что одни и те же мутации у разных лиц не одинаково увеличивают риск острого миелоидного лейкоза [26]. Таким образом, считается необходимым учитывать и общую мутационную нагрузку в расчете риска неоплазии и сердечно-сосудистых событий [33]. Однако, ввиду широкой локусной гетерогенности и неопределенности клинической реализации как результата КГНП, рассчитываемый риск пока трудно применить для отдельно взятого индивидуума, и он пока является общепопуляционной оценкой [10].

КГНП — предраковое или прединфарктное состояние?

Прежде всего отметим, что лейкоз, равно как и острый ИМ, не всегда является результатом КГНП. Напротив, КГНП скорее выступает новым маркером клинических исходов. Так, первые исследования показали, что у лиц с КГНП в 12 раз чаще наблюдаются опухолевые заболевания кроветворной системы [31, 32]. Доказательством роли КГНП в риске острого миелоидного лейкоза послужил тот факт, что обнаруженные соматические мутации при КГНП впоследствии сохраняются во всех мутантных клонах и после развития заболевания [27, 32]. При этом структура соматических мутаций не менялась [31, 36].

Известно, что соматические мутации в «драйверных» генах КГНП могут стать причиной миелопролиферативных, миелодиспластических синдромов (МДС) и острого миелоидного лейкоза. КГНП имеет много общего с МДС, т.е. группой клональных заболеваний ГСК, характеризующихся цитопениями, дисплазией миелопоэза, неэффективным гемопоэзом и повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза [37, 38].

Спектр «драйверных» генов КГНП и МДС частично совпадает, а именно гены *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [39]. МДС, как и КГНП, чаще развивается у лиц пожилого возраста, но клинически сопровождается цитопенией, имеет более сложные клинические проявления и соответствующие диагностические критерии [40, 41].

Несмотря на общую между МДС и КГНП генетическую компоненту, имеется и ряд отличий. При МДС «инициирующая» мутация, возникающая в ГСК, не способна вызвать гематологическое заболевание, а возникновение дополнительных мутаций в ГСК либо в миелоидных клетках-предшественниках приводит к их пролиферативному преимуществу и нарушению способности к дифференцировке [42], благодаря чему происходит увеличение числа бластных клеток миелоидного происхождения и цитопения [43]. В случае же, если «инициирующая» мутация в ГСК вызывает селективное преимущество изначально, то это указывает на КГНП [27, 32]. Поэтому в отличие от КГНП, где редко обнаруживаются несколько «драйверных» мутаций, при МДС выявляются множество соматических мутаций в разных генах, включая «драйверные» [44].

Обратной стороной КГНП являются убедительные доказательства его связи с риском клинических проявлений атеросклероза, таких как острый ИМ и инсульт [8, 10, 32, 45]. Крупные метаанализы указывают на высокий риск атеросклероза при наличии КГНП [8, 46]. На модельных животных продемонстрировано, что при КГНП происходит ускорение атеросклеротического поражения артерий [10, 46, 47]. Аналогичные результаты недавно были получены и для человека [10].

Результаты экспериментов указывают, что «драйверные» мутации КГНП могут изменять поведение миелоидных клеток, усиливая тем самым атеросклеротический процесс. Ускорение атерогенеза при КГНП происходит даже при незначительном увеличении VAF. Трансплантация клеток костного мозга, содержащего всего 10% мутантных клонов по гену *Tet2*^{-/-}, мышам с нокаутом по гену *Ldlr*^{-/-}, приводит к явной клональной экспансии [47]. У данных мышей атеросклеротическое поражение аорты было на 60% больше по сравнению с контрольной группой [47]. Спустя 13 нед., ~70% ГСК дифференцировались преимущественно по миелоидному пути. Подобное моделирование КГНП имеет исключительную воспроизводимость [47-49].

Аналогичные результаты были получены и при моделировании КГНП с использованием мутации p.V617F в гене *Jak2*. Данная мутация к тому же увеличивала эритрофагоцитоз в атеросклеротических бляшках, что ускоряло их дестабилизацию [49]. Кроме того, мутация p.V617F *Jak2* связана с высокой частотой тромбообразования в атеросклеротических бляшках [49, 50].

КГНП повышает не только риск гематологических неоплазий и острых сердечно-сосудистых событий, но и риск формирования и тяжесть течения сердечной недостаточности (СН) [51]. Аналогичная работа с трансплантацией 10% *Tet2*^{-/-} клеток костного мозга мышам выявила связь инактивированного «драйверного» гена с высокой частотой развития СН [48]. Детальный транскриптомный анализ тканей сердца показал гиперэкспрессию генов, связанных с NLRP3-инфламмасомой, а также IL1b. Причем использование ингибитора NLRP3 снижало частоту ремоделирования сердца и развития СН у мышей [48, 52, 53]. Таким образом, исследования показывают, что «драйверные» мутации КГНП увеличивают в целом провоспалительную реакцию [52].

Между тем, в недавнем исследовании продемонстрирована, напротив, протективная роль КГНП в отношении болезни Альцгеймера [54]. Выявлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и КГНП снижен риск развития деменции. Причем от 42 до 77% микроглии головного мозга имели те же мутации, что и мутантные клоны ГСК. Предполагается, что мутантные клоны ГСК восполняют сниженную возрастную пролиферативную активность микроглиальной системы головного мозга, тем самым предотвращая деменцию. Современные находки свидетельствуют о неоднозначном эффекте КГНП на организм, что помимо ассоциаций «драйверных» генов КГНП с риском патологических состояний, обнаруживаются и ассоциации с протективным эффектом [55].

Таким образом, КГНП можно назвать и факультативным предраковым и латентным прединфарктным состоянием одновременно, но это не отменяет его доброкачественность и в то же время непредсказуемость. Риск заболеваний при КГНП повышается, но и оценка риска усложняется ввиду неопределенности клинической реализации в результате КГНП. Как оценить, по какому именно сценарию произойдет то или иное событие и произойдет ли в ближайшее время, до конца не ясно (рис. 2). К примеру, сообщается, что персистенция соматических мутаций в «драйверных» генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* после проведения химиотерапии никак не влияет на риск рецидива лейкоза [56]. В ином случае лица с острым миелоидным лейкозом, развившимся на фоне КГНП, напротив, имеют повышенный риск вторичной неоплазии, чем у лиц без КГНП [56]. Мультипотентность КГНП поразительна тем, что может развиваться сначала ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, к которой вскоре присоединится острый миелоидный лейкоз [57].

Темп роста клональной экспансии

Одним из направлений исследования по влиянию длительного пребывания в космическом пространстве, проведенного Национальным управле-

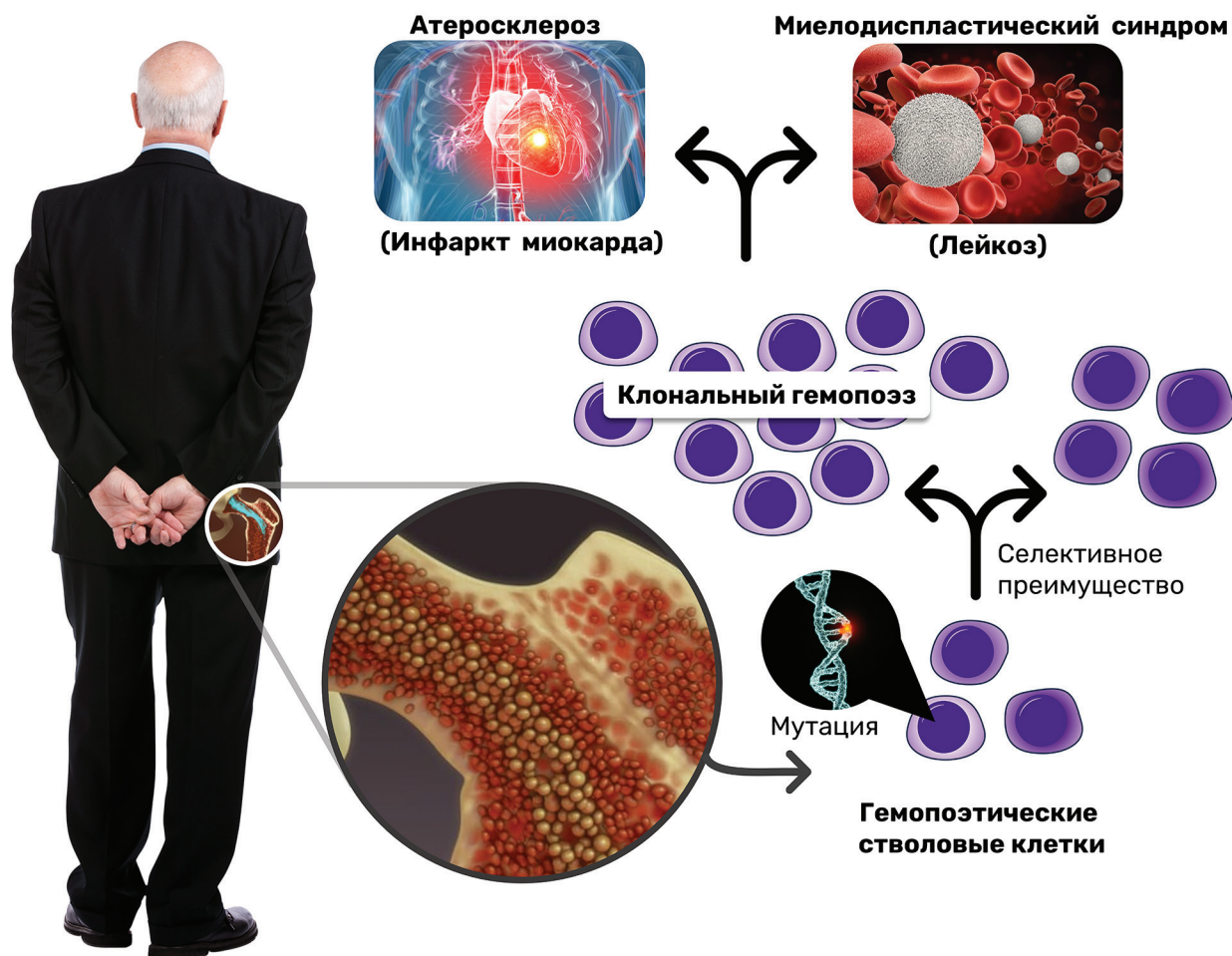


Рис. 2. КГНП.

нием по авиации и исследованию космического пространства (NASA), являлось использование близнецовой пары⁴, когда один из братьев находился на космической станции в космосе, другой — на земле. Это позволило провести сравнительную оценку скорости клональной экспансии у близнецов, находившихся в разных радиационных условиях, но имеющих одинаковую герминативную мутационную нагрузку (генетический фон) [22], т.е. общее количество герминативных (унаследованных) мутаций (изменений), влияющих на риск реализации сложного фенотипа, таким образом ставится в противовес соматической мутационной нагрузке (общее количество приобретенных мутаций в ходе онтогенеза в соматических клетках). Отсюда реализация фенотипа корректируется герминативной мутационной нагрузкой при появлении новых соматических мутаций.

В дополётный период у космонавта в возрасте 50 лет идентифицирована соматическая миссенс-

мутация в гене *TET2* (VAF=4%), а у его брата-близнеца две мутации в гене *DNMT3A* (VAF=2% и 7%). Спустя 3,5 года выявлено, что у брата, находившегося на земле, скорость прироста одного мутантного клона увеличилась с VAF=2% до 5%, а второй мутантный клон остался без изменений, тогда как у экс-космонавта увеличилась доля VAF с 4% до 7% [22].

Схожее, но ретроспективное обследование 14 космонавтов (возраст по медиане 42 года), совершавших полеты с 1998 по 2001гг, выявило у них соматические мутации в 17 «драйверных» генах КГНП, из них чаще всего были затронуты *TP53* и *DNMT3A* [21]. Глубокое секвенирование образцов ДНК периферической крови индивидов, полученных спустя 3 дня после их приземления, показало признаки начального КГ, а также наличие клональных мутаций с низкой частотой (медиана VAF=0,18%, максимальное VAF=1%) в «драйверных» генах КГНП. К сожалению, оценка уровня и структуры КГНП по истечении 20 лет после полета в космос не была проведена [21].

⁴ <https://www.nasa.gov/twins-study>.

Таким образом, мониторинг скорости экспансии мутантных клонов в крови также является важным показателем для определения общего риска онкологических и сердечно-сосудистых событий, а не только одномоментное определение VAF в «драйверных» генах КГНП. Объясняется это тем, что начало и скорость прироста КГ отличается не только между людьми, но и между мутантными клонами [10, 22]. Существует ли закономерность между темпами экспансии мутантных клонов и определенной соматической мутации или это зависит от еще каких-то факторов, предстоит выяснить.

Заключение

Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, вкупе с их прочной связью с КГ, делает КГНП достойным пристального внимания. В особенности, учитывая интерес к мутантным клонам как к мишеням для таргетной терапии [58, 59]. Кроме того, слабая изученность и упущенные детерминантные сигналы клинических исходов КГНП только стимулируют всплеск интереса к проблеме КГНП. Очевидно, клональный компонент в атерогенезе протекает не по стандартному воспалительному поликлональному сценарию, а напротив, по олигоклональному с появлением моноклональных очагов, обладающих значительным преимуществом в пролиферации за счет клональной эволюции с приоб-

ретением способности выживать в токсичной среде атеросклеротической бляшки [60].

Нарушение эпигенетической регуляции является одним из ключевых механизмов КГНП, который может подтолкнуть клетку к клональной экспансии. К примеру, соматические мутации могут приводить к неспособности гемопоэтической клетки точно воспроизвести заложенные эпигенетические маркеры во время деления. Для одних клеток это означает нарушение дальнейшей пролиферации и дифференцировки, а для других, напротив, к повышенной пролиферации, в зависимости от того, какие эпигенетические маркеры были утрачены. Подобные события приводят к клональной эволюции с появлением новых клонов со всё новыми свойствами, главным образом, с пролиферативным преимуществом, своего рода дарвиновского отбора в онтогенезе человека, где активная экспансия клонов является залогом успеха за места в пуле ядродержащих клеток.

Однако на сегодняшний день экспериментально не подтверждена, но и не опровергнута связь между конкретными эпигенетическими изменениями и клональной экспансией. Помимо этого, многие механизмы ассоциации КГНП с риском развития патологий по-прежнему остаются не раскрытыми.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

Литература/References

- Sawai CM, Babovic S, Upadhyaya S, et al. Hematopoietic Stem Cells Are the Major Source of Multilineage Hematopoiesis in Adult Animals. *Immunity*. 2016;45:597-609. doi:10.1016/j.immuni.2016.08.007.
- Lee-Six H, Øbro NF, Shepherd MS, et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature*. 2018;561:473-8. doi:10.1038/s41586-018-0497-0.
- Sun J, Ramos A, Chapman B, et al. Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature*. 2014;514:322-7. doi:10.1038/nature13824.
- Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:303-20. doi:10.1038/s41580-019-0103-9.
- Bellinger DL, Lorton D, Felten SY, et al. Innervation of lymphoid organs and implications in development aging, and autoimmunity. *International Journal of Immunopharmacology*. 1992;14:329-44. doi:10.1016/0192-0561(92)90162-e.
- Beerman I, Bock C, Garrison BS, et al. Proliferation-Dependent Alterations of the DNA Methylation Landscape Underlie Hematopoietic Stem Cell Aging. *Cell Stem Cell*. 2013;12:413-25. doi:10.1016/j.stem.2013.01.017.
- Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell*. 2012;150:264-78. doi:10.1016/j.cell.2012.06.023.
- Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature*. 2020;586:763-8. doi:10.1038/s41586-020-2819-2.
- Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, et al. K. Clonal hematopoiesis with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130:742-52. doi:10.1182/blood-2017-02-769869.
- Heyde A, Rohde D, McAlpine CS, et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell*. 2021;184:1348-61.e22. doi:10.1016/j.cell.2021.01.049.
- Geiger H, de Haan G, Florian MC. The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13:376-89. doi:10.1038/nri3433.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature Immunology*. 2004;5:133-9. doi:10.1038/ni1033.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263-8. doi:10.1182/blood-2004-05-1812.
- Yamamoto R, Wilkinson AC, Oechara J, et al. Large-Scale Clonal Analysis Resolves Aging of the Mouse Hematopoietic Stem Cell Compartment. *Cell Stem Cell*. 2018;22:600-7.e4. doi:10.1016/j.stem.2018.03.013.
- Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res*. 2014;24:733-42. doi:10.1101/gr.162131.113.
- d'Adda di Fagnana F, Reaper PM, Clay-Farrace L, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*. 2003;426:194-8. doi:10.1038/nature02118.
- Wang J, Lu X, Sakik V, et al. Senescence and apoptosis block hematopoietic activation of quiescent hematopoietic stem cells with short telomeres. *Blood*. 2014;124:3237-40. doi:10.1182/blood-2014-04-568055.
- Young AL, Challen GA, Birmann BM, et al. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun*. 2016;7:12484. doi:10.1038/ncomms12484.
- Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496-504. doi:10.1182/blood-2017-07-746453.
- Steensma DP. Clinical Implications of Clonal Hematopoiesis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93:1122-30. doi:10.1016/j.mayocp.2018.04.002.
- Brojakowska A, Kour A, Thel MC, et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts. *Commun Biol*. 2022;5:828. doi:10.1038/s42003-022-03777-z.
- Mencia-Trinchant N, MacKay MJ, Chin C, et al. Clonal Hematopoiesis Before, During, and After Human Spaceflight. *Cell Rep*. 2020;33:108458. doi:10.1016/j.celrep.2020.108458.
- Kar SP, Quiros PM, Gu M, et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2022;54:1155-66. doi:10.1038/s41588-022-01121-z.
- Duncavage EJ, Tandon B. The utility of next-generation sequencing in diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37:115-21. doi:10.1111/ijlh.12361.
- Razavi P, Li BT, Brown DN, et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med*. 2019;25:1928-37. doi:10.1038/s41591-019-0652-7.

26. Silver AJ, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Advances in Cancer Research*. 2019;141:85-128. doi:10.1016/bs.acr.2018.12.003.
27. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747.
28. Loh P-R, Genovese G, Handsaker RE, et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. *Nature*. 2018;559:350-5. doi:10.1038/s41586-018-0321-x.
29. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185:1630-45. doi:10.1016/j.cell.2022.04.004.
30. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nature Medicine*. 2018;24:1015-23. doi:10.1038/s41591-018-0081-z.
31. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:2477-87. doi:10.1056/nejmoa1409405.
32. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:2488-98. doi:10.1056/nejmoa1408617.
33. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559:400-4. doi:10.1038/s41586-018-0317-6.
34. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. 2015;1:97-105. doi:10.1001/jamaoncol.2015.89.
35. Hansen JW, Pedersen DA, Larsen LA, et al. Clonal hematopoiesis in elderly twins: concordance, discordance, and mortality. *Blood*. 2020;135:261-8. doi:10.1182/blood.2019001793.
36. Mitchell RL, Kosche C, Burgess K, et al. Misdiagnosis of Li-Fraumeni Syndrome in a Patient With Clonal Hematopoiesis and a Somatic TP53 Mutation. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16:461-6. doi:10.6004/jnccn.2017.7058.
37. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *N Eng J Med*. 2005;352:536-8. doi:10.1056/NEJMp048266.
38. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-99.
39. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2016;17:5-19. doi:10.1038/nrc.2016.112.
40. Kovrigina AM, Glinkina SA, Baikov VV. Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes. *Klin. Onkogematol*. 2015;8:62-8 (In Russ.) Ковригина А. М., Глинкина С. А., Байков В. В. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. *Клиническая онкогематология*. 2015;8:62-8.
41. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine*. 2012;125:S2-S5. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
42. Veiga CB, Lawrence EM, Murphy AJ, et al. Myelodysplasia Syndrome, Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Cancers*. 2021;13:1968. doi:10.3390/cancers13081968.
43. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 2013;122:4021-34. doi:10.1182/blood-2013-09-381665.
44. Natarajan P, Jaiswal S, Kathiresan S. Clonal Hematopoiesis: Somatic Mutations in Blood Cells and Atherosclerosis. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001926. doi:10.1161/circgen.118.001926.
45. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circulation Research*. 2020;126:1242-59.
46. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:111-21. doi:10.1056/nejmoa1701719.
47. Fuster JJ, Walsh K, Martinod K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis. *Circulation Research*. 2018;122:523-32. doi:10.1161/circresaha.117.312115.
48. Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:875-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.037.
49. Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 V617F Mice. *Circulation Research*. 2018;123:e35-e47. doi:10.1161/circresaha.118.313283.
50. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Science Translational Medicine*. 2018;10:eaa8292. doi:10.1126/scitranslmed.aan8292.
51. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2019;4:32-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.3965.
52. Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis. *Nature*. 2021;592:296-301. doi:10.1038/s41586-021-03341-5.
53. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;18:58-68. doi:10.1038/s41569-020-0431-7.
54. Bouzid H, Belk JA, Jan M, et al. Clonal hematopoiesis is associated with protection from Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2023. doi:10.1038/s41591-023-02397-2.
55. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1189-99. doi:10.1056/nejmoa1716863.
56. Gibson CJ, Steensma DP. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:4633-42. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-3044.
57. Tiacci E, Venanzi A, Ascani S, et al. High-Risk Clonal Hematopoiesis as the Origin of AITL and NPM1-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:981-4. doi:10.1056/nejmc1806413.
58. Hidalgo A, Tall AR. Leducq Transatlantic Network on Clonal Hematopoiesis and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124:481-3. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314677.
59. Nazarenko MS, Sleptcov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Sci Rep*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
60. DiRenzo D, Owens GK, Leeper NJ. "Attack of the Clones": Commonalities Between Cancer and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;120:624-6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310091.



Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

Головенкин С. Е.¹, Никулина С. Ю.¹, Бубнова М. Г.², Шульман В. А.¹, Максимов В. Н.³

Важнейшей задачей при оказании помощи пациентам с инфарктом миокарда является сохранение сократительной способности миокарда. В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генетических особенностей пациентов на заживление инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановления систолической и диастолической функции левого желудочка. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности в единую систему оценки риска, часто называемую полигенной шкалой риска. В рамках статьи рассмотрены последние публикации, посвященные созданию и использованию полигенных шкал риска. Применение генетических методов при обследовании, дальнейший учет индивидуальных особенностей каждого пациента при выборе терапии и назначении курса реабилитации позволит реализовать индивидуальный подход к каждому больному, что в свою очередь должно позитивно сказаться на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность, однонуклеотидный полиморфизм.

Отношения и деятельность. Исследование частично поддержано бюджетным проектом НИИТМП — филиал ИЦиГ СО РАН № 122031700094-5.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Головенкин С. Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской тера-

пии, ORCID: 0000-0002-1968-3476, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gse2008@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВМП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТЛ — длина теломера лейкоцитов, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МР — менделевская рандомизация, мтДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, мРНК — микро РНК, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПШР — полигенная шкала риска, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД2 — сахарный диабет 2 типа, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, KLF-5 — криппел-подобный фактор-5.

Рукопись получена 21.07.2023

Рецензия получена 22.07.2023

Принята к публикации 15.08.2023



Для цитирования: Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Шульман В. А., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5536. doi:10.15829/1560-4071-2023-5536. EDN GHVZWO

Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review

Golovenkin S. E.¹, Nikulina S. Yu.¹, Bubnova M. G.², Shulman V. A.¹, Maksimov V. N.³

The most important task in providing care to patients with myocardial infarction is maintaining myocardial contractility. The article discusses issues related to the influence of genetic characteristics of patients on the repair of infarcted myocardium, the remodeling process, and restoration of left ventricular systolic and diastolic function. One approach to improving the predictive ability of genetic testing is to combine information about many nucleotide sequence variants into a single risk score, often called a polygenic risk score. The article examines recent publications on the creation and use of polygenic risk scores. The use of genetic methods during examination, further consideration of the individual characteristics of each patient when choosing therapy and prescribing a course of rehabilitation will allow for an individual approach to each patient, which in turn should have a positive impact on the disease prognosis.

Keywords: myocardial infarction, genetics, left ventricular systolic function, left ventricular diastolic function, heart failure, single nucleotide polymorphism.

Relationships and Activities. The study was partially supported by the budget project of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics № 122031700094-5.

¹V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Golovenkin S. E.* ORCID: 0000-0003-0320-9312, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 21.07.2023 Revision Received: 22.07.2023 Accepted: 15.08.2023

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Shulman V. A., Maksimov V. N. Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5536. doi:10.15829/1560-4071-2023-5536. EDN GHVZWO

Ключевые моменты

- Молекулярно-генетический анализ позволяет выявлять механизмы, лежащие в основе патологических изменений в организме в результате различных заболеваний. Восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) зависит от генетических особенностей пациента.
- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генетических особенностей пациентов на заживление инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановления сократительной способности сердца у больных ОИМ. Проанализированы последние публикации, посвященные созданию и использованию полигенных шкал риска.
- Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии и программы реабилитации позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному с ОИМ.

Key messages

- Molecular genetic analysis allows us to identify the mechanisms underlying pathological changes in the body as a result of various diseases. Restoration of myocardial contractility after acute myocardial infarction (AMI) depends on the genetic characteristics of the patient.
- The article discusses issues related to the influence of genetic characteristics of patients on the repair of infarcted myocardium, the remodeling process, and restoration of cardiac contractility in patients with AMI. Recent publications on the creation and use of polygenic risk scores are analyzed.
- The use of genetic methods when examining patients and further consideration of individual characteristics when prescribing therapy and rehabilitation programs will allow to implement a personalized approach to each patient with AMI.

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность СН среди взрослого населения составляет 1-2% [1], существенно увеличиваясь с возрастом пациентов. Среди лиц старше 70 лет распространенность СН превышает 10% [2]. Основными причинами развития СН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), причем примерно у половины пациентов наблюдается их сочетание [1-3]. Это заставляет совершенствовать оказание помощи лицам с данной патологией. Очень продуктивным является предотвращение возникновения СН за счет своевременного адекватного лечения и реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В то же время, несмотря на хорошо разработанную систему лечения [4, 5] и реабилитации [6], не у всех удается предотвратить осложнения острой коронарной патологии, в т.ч. и развитие хронической СН (ХСН). Это дает основание для поиска индивидуальных, в т.ч. генетических особенностей, оказывающих влияние на развитие СН после ОИМ.

Несмотря на значительный прогресс, который наблюдается в области биомедицинских исследований и, в частности, в области молекулярных и генетических исследований в кардиологии, вклад вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в риск развития СН выяснен далеко не в полном объеме.

Ведётся много исследований, имеющих разные цели (от фундаментальных до сугубо прикладных), разные инструменты (от классической полимеразной цепной реакции до секвенирования нового поколения), разнообразны и объёмы выборок (от десятков-сотен человек — до сотен тысяч).

Методология поиска

Поиск литературных источников для данного обзора нами проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использовались ключевые слова и их сочетания: “myocardial infarction”, “genetics”, “genetic risk score”, “systolic, diastolic function left ventricle”, “инфаркт миокарда”, “генетика”, “сердечная недостаточность”. Глубина поиска для большинства источников составила 5 лет.

Результаты

Накопление генетической информации существенно может изменить подходы к лечению и профилактике многих ССЗ [7]. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведения каскадного скрининга могут существенно скорректировать лечение, а затем и вторичную профилактику, в т.ч. пациентам с ОИМ.

В отечественной литературе с каждым годом увеличивается количество публикаций, посвященных генетическим исследованиям у пациентов с ОИМ и СН. В последние три-четыре года были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение

ИБС [8-10], доказана связь ряда генотипов с увеличением риска развития ОИМ, у больных ИБС [11, 12], выявлены тенденции влияния ряда генотипов на ремоделирование миокарда [13], получена новая информация по выявлению генетических маркеров фиброза миокарда [14], что в перспективе может стать основой для разработки таргетной терапии у этих пациентов [15, 16].

В 2018г опубликованы результаты двух российских регистровых исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II [17]. Исследователи поставили задачу проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома (ОКС), с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли (*TNF*). В исследование было включено 2012 пациентов из 8 городов Российской Федерации. Было выяснено, что носительство аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* было ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС. Это подчеркивает значимость активации фактора некроза опухоли в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и, возможно, может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства. Кроме того, в рамках ОРАКУЛ I и II Московские кардиологи провели очень интересное подысследование [18], целью которого было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G(-308) А гена *TNF* со структурой и функцией миокарда. В него включили 875 пациентов. Впервые было доказано наличие ассоциации аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* с формированием диастолической и систолической дисфункции миокарда. Эти данные подтверждают возможную роль сигнального пути фактора некроза опухоли альфа в формировании изменений миокарда и создают предпосылки для дальнейших, более крупных исследований.

Важные результаты получены в исследовании Петербургских ученых [19], касающиеся влияния генетических особенностей пациентов с ОИМ на возникновение СН в дальнейшем. В данном исследовании изучались генетические детерминанты, ассоциированные с возникновением постинфарктного ремоделирования и ХСН. Анализировались полиморфные варианты генов *HSPB7* (rs1739843), *FRMD4B* (rs6787362), rs10519210 локуса 15q22 и *MADD* (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов после ОИМ и развитием ХСН в дальнейшем. В исследование включено 506 пациентов. Выявлена наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена *MADD* у пациентов с СН и низкой (<40%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, генотип СС по-

лиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* был ассоциирован с более низкой 3-годовой смертностью у пациентов независимо от ФВ и клинических проявлений ХСН.

В 2022г были опубликованы результаты очень интересного исследования, проведенного совместно кемеровскими и барнаульскими кардиологами [20], которое позволило определить наличие ассоциаций вариативных полиморфизмов генов фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) у пациентов с эпикардиальным ожирением. В исследование было включено >100 пациентов. Генотипирование проводили по семи полиморфизмам (rs17576, rs1800469, rs6796620, rs626750, rs514921, rs4290029, rs2277698), локализованным в генах *MMP9*, *TGFB1*, *MMP3*, *MMP1*, *LOC101927143*, *TIMP2*. Было выявлено, что у пациентов, у которых развилась ДДЛЖ, чаще встречается носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) гена *TGFB1* rs1800469, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и развития ДДЛЖ. К сожалению, в данное исследование включались только пациенты мужского пола, что требует его дальнейшего продолжения для выяснения того, есть ли у женщин ассоциация выявленных полиморфизмов с возникновением ДДЛЖ.

В научных исследованиях зарубежных коллег, посвященных изучению влияния генетических особенностей на возникновение СН, можно выделить следующие направления: изучение влияния генетических особенностей на систолическую и ДДЛЖ [21-24], в т.ч. после перенесенного ОИМ [25], поиск наследственных особенностей, которые могут влиять на эффективность лечения СН лекарственными препаратами [26], выявление генетических маркеров различных патологических процессов (например фиброза миокарда) [27], что в дальнейшем может стать основой для разработки таргетной терапии.

Результаты одного из самых крупных и фундаментальных генетических исследований пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы были опубликованы в 2022г [28]. В него вошли >115 тыс. пациентов основной группы с СН различной этиологии и >1,5 млн пациентов — контрольной. Авторами также был проведен многовариантный полногеномный ассоциативный анализ с данными магнитно-резонансной томографии сердца, который позволил идентифицировать 61 locus риска развития СН. При дальнейшем анализе, включая ко-локализацию и исследования ассоциаций в масштабах всего транскриптома, удалось обнаружить как известные, так и ранее не описанные потенциальные гены-кандидаты патологии миокарда и клеточные процессы, которые были подтверждены с помощью профилирования экспрессии генов в миокарде пациентов с СН и без СН. Благодаря комплексному подходу

(ко-локализация, профилирование экспрессии генов, менделевская рандомизация (МР)) обнаружены доказательства роли *BCKDHA* (branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit alpha) и циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью в генезе СН. Наконец, МР всего протеома позволила идентифицировать 9 циркулирующих белков, связанных с СН или её количественными признаками при визуализации при проведении магнитно-резонансной томографии. Эти результаты подчеркивают сходства и различия между эндофенотипами СН, указывают на общие генетические вариации в патогенезе развития СН и определяют циркулирующие белки, которые могут представлять собой мишени для лечения патологии сердца [28].

Сложность изучения влияния генетических особенностей на возникновение СН отчасти обусловлена разнородностью самого фенотипа. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих ВНП в единую систему оценки риска, часто называемую полигенной шкалой риска (ПШР). Применение новых методов анализа, в т.ч. машинного обучения, может существенно ускорить процесс и улучшить точность прогноза [29]. Banerjee A, et al. [30] использовали 4 метода машинного обучения для идентификации подтипов СН. В модели включали 87 факторов из 645 в каждом наборе данных. В том числе оценивалась применимость полигенной оценки риска СН. Авторы проанализировали 3 когорты с СН (188800, 124262 и 9573 человек) и определили 5 подтипов СН: (1) раннее начало, (2) позднее начало, (3) связанное с фибрилляцией предсердий, (4) метаболическая и (5) кардиометаболическая. При анализе генетической валидности подтип, связанный с фибрилляцией предсердий, показал ассоциации с родственной ПШР. Подтип с поздним началом и кардиометаболический подтип были наиболее сходны и тесно связаны с ПШР при гипертензии, инфаркте миокарда (ИМ) и ожирении ($p < 0,0009$) [30].

В ещё более крупном исследовании, опубликованном в 2023г, авторы [31] объединили данные целого ряда исследований, использующих полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), включив в анализ 207346 человек с СН и 2151210 без СН. Это позволило авторам идентифицировать 176 локусов риска СН. В том числе варианты в генах *TTN*, *MYBPC3*, *LMNA*, *FLNC*, *BAG3*, а также *LPL*, *GIPR*, *GLP1R*. Общий фон в виде ПШР значительно модифицировал риск СН среди носителей патогенных вариантов в гене *TTN*. Эти данные свидетельствуют о том, что существует значительный полигенный компонент СН, который не улавливается используемыми в настоящее время генетическими тестами [31].

Авторы еще одного крупного исследования [32] оценили риск смертности у пациентов с СН с со-

храненной ФВ. В 209 генах, идентифицированных с помощью микрочипового анализа, было отображено 69 независимых вариантов для разработки модели ПШР СН. Эта модель показала наилучшие возможности различения 1-летней смертности от всех причин с AUC 0,852 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,827-0,877), что превзошло оценку клинического риска, состоящую из 10 значимых традиционных факторов риска для 1-летней смертности от всех причин (AUC 0,696, 95% ДИ: 0,658-0,734, $P = 4 \times 10^{-11}$). У лиц со средним и высшим терцилем ПШР СН было почти 5-кратное (отношение рисков (ОР) 5,3, 95% ДИ: 2,4-11,9; $P = 5,6 \times 10^{-5}$) и 30-кратное (ОР 29,8, 95% ДИ: 14,0-63,5; $P = 1,4 \times 10^{-18}$) повышение риска смерти по сравнению с низшим терцилем, соответственно. ПШР СН хорошо себя показала во всех подгруппах, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, пола пациентов, СН в анамнезе [32]. В то же время Tsao NL, et al. [33] не удалось улучшить точность прогноза моделей СН с традиционными факторами риска, добавляя генетические маркеры. Это говорит о том, что результаты исследований относительно улучшения предсказательной способности ПШР СН по сравнению с моделями, включающими только традиционные факторы риска СН, различны. Для объяснения таких различий стоит учитывать, что разработка ПШР требует большой выборки пациентов, необходимого количества ВНП, одинаковой принадлежности пациентов к этнической группе при разработке шкалы и при дальнейшем её использовании. В то же время кратное увеличение точности прогноза делает создание и использование ПШР важным направлением, позволяющим существенно повысить предсказательную способность генетического тестирования.

Ещё одно потенциальное звено в патогенезе ССЗ — дисфункция митохондриальной ДНК (мтДНК), которая напрямую связана с количеством копий мтДНК. Авторы [34] выполнили регрессионный анализ Кокса с поправкой на несколько переменных у 273619 неродственных участников европейского происхождения из Британского биобанка (UKB). На первом этапе был проведен анализ МР с данными из UKB, с использованием взвешенной оценки генетического риска (GRS). Впоследствии был проведен анализ МР с использованием сводных данных из трех общедоступных консорциумов биобанков — одного для ИБС и двух для СН. Анализы МР проводились для каждой базы данных отдельно, а результаты впоследствии подвергались метаанализу с использованием моделей с фиксированными эффектами. В течение среднего периода наблюдения 11,8 лет регрессионный анализ Кокса показал связь между более низким содержанием мтДНК лейкоцитов и более высоким риском ИБС и СН. ОР для участников из самого низкого квинтиля содержания

мтДНК по сравнению с участниками из самого высокого квинтиля составили 1,08 (95% ДИ: 1,03-1,14) и 1,15 (95% ДИ: 1,05-1,24) для ИБС и СН, соответственно. Однако на пулированных данных статистически значимая ассоциация количества копий мтДНК лейкоцитов с СН не получена, хотя с ИБС она сохранилась [34]. Таким образом, получены неоднозначные данные по ассоциации СН с количеством копий мтДНК лейкоцитов периферической крови. Исследователи связывают это с разнородностью фенотипа СН внутри столь обширных когорт.

Активные формы кислорода, получаемые в результате кислородозависимого митохондриального метаболизма, являются важными факторами остановки клеточного цикла кардиомиоцитов у взрослых пациентов. Циркулярные РНК, локализованные в митохондриях (circRNA), играют важную роль в регуляции продукции митохондриальных активных форм кислорода, но их функции в регенерации сердца до сих пор неизвестны. Фактор транскрипции Nrf2 контролирует экспрессию circSamd4, связываясь с промотором гена. CircSamd4 подавляет повышенный митохондриальный окислительный стресс и последующее окислительное повреждение ДНК. Более того, сверхэкспрессия circSamd4 индуцировала пролиферацию кардиомиоцитов и предотвращала их апоптоз, что уменьшало размер фиброзной области и улучшало диастолическую функцию ЛЖ после ИМ. Эти результаты показывают, что circSamd4 может стать новой терапевтической мишенью для предотвращения ДДЛЖ после ОИМ [35].

Длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) — ещё один важный интегральный показатель состояния организма в целом и миокарда в частности. В исследовании [36] показана ассоциация ДТЛ с ИБС: более длинная ДТЛ была связана с пониженным риском ИБС (ОР 0,95, 95% ДИ: 0,92-0,98), но не с СН. Результаты исследования получены с использованием очень большого материала (n=261000), выполненного на базе биобанка Великобритании [36]. В менее масштабном проекте [37] получили ассоциацию ДТЛ со смертностью от всех причин у пациентов с СН. Снижение на стандартное отклонение ДТЛ повышает вероятность смерти в 1,16 раза (95% ДИ: 1,08-1,24; $p=2,66 \times 10^{-5}$), эффект, эквивалентный старению на 4 года. Но при этом не найдено связи между ДТЛ и госпитализациями по поводу усугубления СН, ОР 0,99 (95% ДИ: 0,92-1,07; $p=0,855$) [37].

На больных из польской популяции были исследованы ассоциации с риском СН ВНП rs5051 (A-6G) в гене *AGT*, rs4646994 (I/D) в гене *ACE* и rs5186 (A1166C) в гене *AGTR1* (415 пациентов с диагнозом СН и контрольная группа 152 человека). Не обнаружено связи между I/D *ACE* и СН. Риск СН был значительно выше у гетерозигот AG гена *AGT* (AG vs AA + GG) и у носителей аллеля G гена *AGT*. Однако

риск СН был значительно ниже у носителей хотя бы одного аллеля C гена *AGTR1* (генотипы AC или CC) и у гетерозигот AC гена *AGTR1*. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм A(-6) G *AGT* ассоциирован с СН в польской популяции, а риск СН, по-видимому, модулируется ВНП A1166C *AGTR1* [38]. В другом исследовании была выявлена ассоциация с прогнозом развития СН после ОИМ гена, рецептора-2 интерлейкина-1 (*IL1R2*) и гена нейронального белка-3 с богатыми лейциновыми повторами (*LRRN3*) [39].

Фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) активируется *in vivo* в ишемизированном миокарде человека. Известно, что ВНП влияют на экспрессию *VEGF*. Авторы оценили вклад таких ВНП в клинический исход у пациентов после ОИМ. При разделении больных на 2 группы в зависимости от развития СН после перенесенного ОИМ по данным эхокардиографии (ФВ <40%) распределение частот генотипов rs2010963 существенно различалось ($p=0,016$). В частности, у пациентов с генотипом CC риск развития СН был в 7 раз выше [40].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) имеет высокий риск развития сердечной дисфункции, повышения смертности от ССЗ или госпитализаций по поводу СН. МикроРНК (миРНК) влияют на сердечную функцию при СД2. В анализ были включены 300 пациентов с СД2. Диастолическая функция пациентов с СД2 оказалась ассоциирована с rs8089787 miR-133a-1 и let-7f rs10877887. Значимого влияния miR-133a-2 rs13040413, let-7a-1 rs13293512 и miR-27a rs895819 на диастолическую функцию у пациентов с СД2 не обнаружено. Ни один из этих пяти однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) миРНК не влиял на систолическую функцию ЛЖ пациентов с СД2. Авторы полагают, что полученные данные могут быть полезными при выборе терапевтических целей для предотвращения ДДЛЖ при СД2 [41].

Ген *TREML4* экспрессируется в миелоидных клетках, связан с риском прогрессирования атеросклероза, прогрессирования клинических проявлений ИБС, возникновения ОКС и кальцификации коронарных артерий. Авторы впервые оценили ассоциацию между экспрессией *TREML4* и его полиморфизмами (rs2803495 и rs280396) у пациентов с субклиническим атеросклерозом (n=340) и СН после ОИМ (n=68). Варианты *TREML4* rs2803495 (A>G) и rs2803496 (T>C) и экспрессию миРНК лейкоцитов анализировали с помощью количественной RT-PCR. Аллель G rs2803495 связан с экспрессией *TREML4* (отношение шансов (ОШ) 8,01, ДИ: 3,78-16,99, $p<0,001$). Пациенты, несущие минорный аллель C rs2803496 (генотипы TC/CC) имели более высокие уровни экспрессии *TREML4* (ОШ 4,88, ДИ: 2,35-10,12, $p<0,001$). В то же время ассоциации экспрессии *TREML4* с СН выявлено не было [42].

Ещё одно направление исследований — поиск генетических особенностей пациентов, которые могут влиять на эффективность лечения СН лекарственными препаратами. В исследовании [43], опубликованном в 2023г, оценили влияние дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов на клинические исходы с учётом фармакогенетических особенностей пациентов. Было проанализировано 32360 участников британского биобанка, получавших эти препараты (в возрасте 40-79 лет при первом назначении), с учётом 23 ВНП. Исходами были: ИБС, СН, хроническая болезнь почек, отеки и переход на другой антигипертензивный препарат. Носители аллеля T rs877087 в гене *RYR3* имели повышенный риск развития СН (ОР 1,13; 95% ДИ: 1,02-1,25, $p=0,02$). Авторы подсчитали, что, если бы у носителей аллеля T rs877087 был бы такой же эффект от лечения, как и у неносителей, то частота СН у пациентов, которым назначен дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, снизилась бы на 9,2% (95% ДИ: 3,1-15,4). Пациенты гомозиготы ТТ по rs877087 с ССЗ в анамнезе до назначения блокаторов кальциевых каналов ($n=2296$) имели повышенный риск нового обострения ИБС или развития СН по сравнению с носителями генотипа СС. Носительство редких аллелей rs10898815 в гене *NUMA1* и rs776746 в гене *CYP3A5* повышают вероятность переключения на альтернативный антигипертензивный препарат. Остальные ВНП не были ассоциированы с изучаемыми исходами [43].

Для лечения пациентов с СН широко используется сакубитрил/валсартан, но эффекты лечения значительно различаются. Неприлизин (*NEP*) и карбоксиэстераза-1 (*CES1*) играют важную роль в эффективности и безопасности комбинации сакубитрил/валсартан. Результаты генотипирования 10 ОНП генов *NEP* и *CES1* у 116 пациентов с СН оценили с помощью логистической регрессии [44]. Аллель T rs701109 в гене *NEP* был независимым фактором риска отсутствия клинической эффективности сакубитрил/валсартан, ОШ 3,292 (95% ДИ: 1,287-8,422, $p=0,013$). Не обнаружено связи между ОНП других выбранных генов с эффективностью препаратов у пациентов с СН, а также не наблюдалось связи между ОНП и симптоматической АГ [44]. Ещё в одной работе исследовали влияние кандесартана на заболеваемость и смертность при СН (CHARM) с учётом наследственных особенностей пациентов ($n=2727$) [45]. Авторы проверили генетическую связь с комбинированной конечной точкой: сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по поводу СН у пациентов, получавших кандесартан. Они обнаружили, что аллель А ВНП rs66886237 в 8p21.3 рядом с геном *GFRA2* был связан с комбинированной сердечно-сосудистой конечной точкой у 1029 пациентов с СН с сохранённой ФВ, ОР 1,91,

(95% ДИ: 1,55-2,35, $p=1,7 \times 10^{-9}$). Связь не зависела от лечения кандесартаном, а rs66886237 не был связан с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов со сниженной ФВ. То есть авторам удалось идентифицировать ВНП, потенциально предсказывающий прогрессирование СН у пациентов с сохранённой ФВ. Полученные данные безусловно требуют дополнительной проверки [45].

Помимо, собственно, ИМ на риск развития СН безусловно влияют сопутствующие заболевания, такие как СД2, АГ, эффективность их контроля. В исследование [46] были включены генетические варианты, связанные с АГ, они были получены из британского биобанка ($n=317754$) и метаанализа полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) британского биобанка и Международного консорциума артериального давления ($n=757601$). Сводные данные об ассоциации СН были предоставлены Консорциумом HERMES (47309 случаев с СН и 930014 — контрольных). Для оценки причинно-следственной связи между воздействием и исходом была проведена обратная взвешенная дисперсия (IVW), взвешенная медиана использовалась в качестве анализа чувствительности, а МР — регрессия Эггера использовалась для выявления плеiotропии инструментальных переменных. Многопараметрическая МР (MVMR) применялась для контроля вмешивающихся факторов. Генетически предсказанные систолическое артериальное давление (АД) (САД) и диастолическое АД (ДАД) были связаны с СН (САД: ОШ 1,355, 95% ДИ: 1,201-1,529; ДАД: ОШ 1,348, 95% ДИ: 1,213-1,498) в UK Biobank. Аналогичным образом, в метаанализе GWAS, проведенном UK Biobank и Международным консорциумом артериального давления, наблюдались причинно-следственные связи между САД, ДАД и СН (САД: ОШ 1,237, 95% ДИ: 1,188-1,289; ДАД: ОШ 1,337, 95% ДИ: 1,245-1,437). Генетически детерминированные β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов были связаны с более низким риском возникновения СН (β -блокаторы: ОШ 0,617, 95% ДИ: 0,453-0,839; блокаторы кальциевых каналов: ОШ 0,730, 95% ДИ: 0,625-0,851). Не было обнаружено связи между блокаторами рецепторов ангиотензина и СН (ОШ 1,593, 95% ДИ: 0,647-3,924), с поправкой на курение, алкоголь, физическую активность [46].

Цитохром P450 17A1 (*CYP17A1*) катализирует образование и метаболизм стероидных гормонов. Они участвуют в регуляции АД и в патогенезе гипертрофии ЛЖ. Следовательно, изменённая функция *CYP17A1* из-за генетических вариантов может влиять на АД и массу миокарда ЛЖ. Полногеномные ассоциативные исследования подтвердили роль этого фермента в контроле АД. Авторы [47] исследовали ассоциации между ОНП в гене *CYP17A1* или

вблизи него с АД и массой ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС, получавших лечение в соответствии с рекомендациями. Пациенты ($n=1007$, средний возраст $58,0 \pm 9,8$ года, в исследование были включены 83% мужчин) с АГ и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$. В когорту вошли пациенты с ИБС ($n=823$; 81,7%) и ОИМ ($n=545$; 54,1%) со средней ФВ $59,9 \pm 9,3\%$. Средний индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) составил $52,1 \pm 21,2$ г/м^{2,7}, гипертрофия ЛЖ отмечена у 485 (48,2%) пациентов. Не было обнаружено значимой связи любого исследованного ОНП (rs619824, rs743572, rs1004467, rs11191548, rs17115100) со средним САД или ДАД за 24 ч. Однако носители аллеля С rs11191548 продемонстрировали увеличение ИММЛЖ на 7% (95% ДИ: 1-12%, $p=0,017$) по сравнению с носителями. Полиморфизм *CYP17A1* rs11191548 продемонстрировал достоверную ассоциацию с ИММЛЖ у пациентов с АГ и сохраненной ФВ ЛЖ [47].

Продолжаются исследования натрийуретического пептида С-типа (CNP) в качестве терапевтической мишени для профилактики и лечения ССЗ. В том числе для этого используется подход, основанный на МР. В качестве переменных, имитирующих эффекты фармакологического влияния на CNP, были взяты генетические варианты, расположенные в генах, кодирующих его первичные рецепторы, рецепторы натрийуретического пептида-2 и 3 (*NPR2* и *NPR3*) [48]. Авторы провели анализ МР и ко-локализации, чтобы исследовать влияние передачи сигналов *NPR2* и функции *NPR3* на исходы ССЗ и факторы риска. Генетически обусловленное снижение функции *NPR3* оказалось связано с более низким риском развития ССЗ, с ОШ 0,74 на стандартное отклонение (95% ДИ: 0,64-0,86). Для ИБС ОШ 0,75, инсульта ОШ 0,69 и СН ОШ 0,77. Рассмотрение факторов риска ССЗ выявило САД как потенциальный медиатор снижения риска ССЗ, связанного с *NPR3*. Оценка МР для *NPR3* была больше по величине, чем можно было бы объяснить только генетически предсказанным эффектом САД. Авторы считают, что проведенный анализ подтверждает кардиопротективный эффект фармакологического ингибирования функции рецептора *NPR3*, который лишь частично опосредован влиянием на АД [48].

Галектин-3 — это ещё один маркер, активно исследуемый на связь с СН. Согласно последним данным rs4040064, rs11628437 и rs7159490 покрывают 82% его генетической дисперсии. Обнаружено, что гаплотип TGC может оказывать защитное действие против ИМ (скорректированное ОШ 0,19 [0,05; 0,72], $p=0,015$), а носители гаплотипа GAC имеют значительно более высокие концентрации галектина-3 по сравнению с референтным гаплотипом GGC. А более высокий уровень галектина-3 в плазме был связан с более высоким классом NYHA и систолической дисфункцией [49].

Фиброзное ремоделирование является важным аспектом развития СН. В небольшом исследовании, выполненном на 100 китайских пациентах, перенёвших ИМ, показали взаимодействие между miR-205-3p и TGF- $\beta 1$ с определением уровня *Col1a1* и *Col3a1* с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR). TGF- $\beta 1$ является жизненно важным регулятором развития фиброза тканей. Сверхэкспрессия miR-205-3p значительно снижает уровень TGF- $\beta 1$, что снижает экспрессию *Col1a1* и *Col3a1*, и как следствие снижает развитие фиброза сердечной мышцы после ИМ, улучшая ДДЛЖ [50]. Еще в одной работе доказано влияние каллестатина на развитие фиброза с последующим развитием СН после ОИМ [51]. В большом исследовании ($n=440328$) с использованием МР было показано, что генетически детерминированная более высокая концентрация миелопероксидазы в плазме ассоциирована с повышенным риском развития СН (ОШ на одно стандартное отклонение 1,05; 95% ДИ: 1,02-1,07; $P=0,001$) [52].

Крипл-подобный фактор 5 (KLF5) регулирует окисление сердечных жирных кислот. СН связана с измененным окислением жирных кислот, поэтому была исследована роль KLF5 в метаболизме липидов и патофизиологии СН ишемической этиологии на модели ИМ мышей и ткани сердца пациентов с ишемической СН. Уровни мРНК и белка KLF5 были выше в образцах пациентов с ишемической СН и в моделях на грызунах через 24 ч, 2 нед. и 4 нед. после постоянной перевязки левой коронарной артерии. KLF5 синтезируется при развитии ишемической СН у человека и мышей и стимулирует биосинтез церамидов. Генетическое или фармакологическое ингибирование KLF5 у мышей с моделированным ИМ предотвращает накопление церамидов, уменьшает эксцентрическое ремоделирование и увеличивает ФВ. Таким образом, KLF5 может стать новой терапевтической мишенью для лечения СН ишемической этиологии [53].

Заключение

Предотвращение возникновения систолической и диастолической дисфункции после перенесенного ОИМ является важнейшей задачей во время лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Результаты проанализированных нами исследований позволяют сделать вывод, что генетические особенности пациентов оказывают влияние на сохранение систолической и диастолической функции больных, перенесших ИМ. Кроме того, выявленные наследственные особенности могут влиять на эффективность лечения СН некоторыми группами лекарственных препаратов, что должно учитываться при назначении медикаментозной терапии. Выявление генетических маркеров патологических процессов, таких, напри-

мер, как фиброз миокарда, в перспективе может стать основой для разработки таргетной терапии у этих больных. Таким образом, применение генетических методов при обследовании пациентов, использование ПШР и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждо-

му больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий у этой категории больных.

Отношения и деятельность. Исследование частично поддержано бюджетным проектом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН № 122031700094-5.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456. EDN LKSHVP.
- McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. EDN SJMIKK.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4418. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. *Russian clinical guidelines*. *CardioSomatica*. 2014;S1:5-41. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. *CardioSomatica*. 2014;S1:5-41. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
- Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):463-6. (In Russ.) Затеищиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):463-6. doi:10.26442/00403660.2022.04.201467.
- Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM.
- Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4968. (In Russ.) Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN DJEULB.
- Yakhontov DA, Ostanina YuO, Kononchuk VV, et al. MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5224. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Конончук В.В. и др. Уровень микроРНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;10(86-90). (In Russ.) Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2019;10(86-90). doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90.
- Ponassenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, et al. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with IL18RAP and IL18R1 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3977. (In Russ.) Понасенко А.В., Цепоккина А.В., Хуторная М.В. и др. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов IL18RAP и IL18R1 и риском развития инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977.
- Vakhrushev YuA, Kuular AA, Lebedeva VK, et al. 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. (In Russ.) Вахрушев Ю.А., Куулар А.А., Лебедева В.К. и др. 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.
- Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
- Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res*. 2019;209:121-37. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.
- Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
- Brazhnik VA, Minushkina LO, Averkova AO, et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;10(22-7). (In Russ.) Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О. и др. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2018;10(22-7). doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Minushkina LO, Brazhnik VA, Selezneva ND, et al. Left ventricular hypertrophy of arterial hypertension in patients with CHD is associated with polymorphism of the tumor necrosis factor gene. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2019;1:69-74. (In Russ.) Минушкина Л.О., Бражник В.А., Селезнева Н.Д. и др. Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;1:69-74. doi:10.26269/d6gp-4110.
- Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM. Genetic determinants associated with the development and prognosis of post-infarction remodeling and chronic heart failure. *Translational Medicine*. 2018;5(1):15-24. (In Russ.) Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2018;5(1):15-24. doi:10.15829/1560-51812-2018-58.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, et al. Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5208. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В. и др. Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNYCA.
- Feng AF, Liu ZH, Zhou SL, et al. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jul 3;17(1):174. doi:10.1186/s12872-017-0608-0. PMID: 28673246; PMCID: PMC5496365.
- Hung CL, Chang SC, Chang SH, et al.; MAGNET Study Investigator. Genetic Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes and Alcohol Consumption are Associated With Asymptomatic Cardiac Remodeling and Subclinical Systolic Dysfunction in Large Community-Dwelling Asians. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(6):638-46. doi:10.1093/alcal/agx049.

23. Strutyński RB, Voronkov LG, Nagibin VS, et al. Changes of the echocardiographic parameters in chronic heart failure patients with Ile337Val, Glu231lys, and Ser1369Ala polymorphisms of genes encoding the ATP-sensitive potassium channels subunits in the Ukrainian population. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):272-9. doi:10.1111/ahg.12250.
24. Andersson C, Lin H, Liu C, et al. Integrated Multiomics Approach to Identify Genetic Underpinnings of Heart Failure and Its Echocardiographic Precursors: Framingham Heart Study. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(12):e002489. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002489. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31703168.
25. Naman T, Abuduhaliq R, Abudouwayiti A, et al. Development and validation of a novel nomogram to predict the impact of the polymorphism of the ICAM-1 gene on the prognosis of ischemic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2023;104(3):313-23. doi:10.1111/cge.14385.
26. Ramalingam S, Radhakrishnan S, Kaliappan T, et al. The genetics of cardiac failure: Role of a G protein-coupled receptor polymorphism in therapeutic response in an Indian population. *J Clin Transl Res.* 2021;7(4):501-10.
27. Ye L, Su L, Wang C, et al. Truncations of the titin Z-disc predispose to a heart failure with preserved ejection phenotype in the context of pressure overload. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201498. doi:10.1371/journal.pone.0201498.
28. Levin MG, Tsao NL, Singhal P, et al.; Regeneron Genetics Center. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun.* 2022;13(1):6914. doi:10.1038/s41467-022-34216-6.
29. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
30. Banerjee A, Dashtban A, Chen S, et al. Identifying subtypes of heart failure from three electronic health record sources with machine learning: an external, prognostic, and genetic validation study. *Lancet Digit Health.* 2023;5(6):e370-e379. doi:10.1016/S2589-7500(23)00065-1.
31. Lee DSM, DePaolo JS, Aragam KG, et al. Common- and rare-variant genetic architecture of heart failure across the allele frequency spectrum. *medRxiv [Preprint].* 2023:2023.07.16.23292724. doi:10.1101/2023.07.16.23292724.
32. Han Y, Lu J, Chen B, et al. A novel polygenic risk score improves prognostic prediction of heart failure with preserved ejection fraction in the Chinese Han population. *Eur J Prev Cardiol.* 2023:zwad209. doi:10.1093/eurjpc/zwad209. Epub ahead of print.
33. Tsao NL, Judy R, Levin MG, et al. Evaluation of the Performance of the RECODE Equation with the Addition of Polygenic Risk Scores for Adverse Cardiovascular Outcomes in Individuals with Type II Diabetes. *medRxiv [Preprint].* 2023:2023.05.03.23289457. doi:10.1101/2023.05.03.23289457.
34. Luo J, Noordam R, Jukema JW, et al. Low leukocyte mitochondrial DNA abundance drives atherosclerotic cardiovascular diseases: a cohort and Mendelian randomization study. *Cardiovasc Res.* 2023;119(4):998-1007. doi:10.1093/cvr/cvac182.
35. Zheng H, Huang S, Wei G, et al. CircRNA Samd4 induces cardiac repair after myocardial infarction by blocking mitochondria-derived ROS output. *Mol Ther.* 2022;30(11):3477-98. doi:10.1016/j.ymthe.2022.06.016.
36. Kuo CL, Pilling LC, Kuchel GA, et al. Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13017.
37. Romaine SPR, Denniff M, Codd V, et al. Telomere length is independently associated with all-cause mortality in chronic heart failure. *Heart.* 2022;108(2):124-9. doi:10.1136/heartjnl-2020-318654.
38. Gorący I, Gorący A, Kaczmarczyk M, et al. The Genetic Variants in the Renin-Angiotensin System and the Risk of Heart Failure in Polish Patients. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1257. doi:10.3390/genes13071257.
39. Yu C, Zhou W. Peripheral neutrophils and naive CD4 T cells predict the development of heart failure following acute myocardial infarction: A bioinformatic study. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021;40(11):839-47. doi:10.1016/j.repcce.2021.11.002.
40. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology.* 2009;114(1):11-8. doi:10.1159/000210189.
41. Sun D, Zhu Z, Zhang Y, et al. Relation of genetic polymorphisms in microRNAs with diastolic and systolic function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(12):2877-82. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.002.
42. Duarte VHR, Cruz MS, Bertolami A, et al. TREML4 polymorphisms increase the mRNA in blood leukocytes in the progression of atherosclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18612. doi:10.1038/s41598-022-22040-3.
43. Türkmen D, Masoli JAH, Delgado J, et al. Calcium-channel blockers: Clinical outcome associations with reported pharmacogenetics variants in 32000 patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(2):853-64. doi:10.1111/bcp.15541.
44. Luo HY, Gao LC, Long HZ, et al. Association between the NEP rs701109 polymorphism and the clinical efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Chinese patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):663-70. doi:10.1007/s00228-023-03484-6.
45. Dubé MP, Chazara O, Lemaçon A, et al. Pharmacogenomic study of heart failure and candesartan response from the CHARM programme. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2997-3008. doi:10.1002/ehf2.14026.
46. Lian J, Shi X, Jia X, et al. Genetically predicted blood pressure, antihypertensive drugs and risk of heart failure: a Mendelian randomization study. *J Hypertens.* 2023;41(1):44-50. doi:10.1097/HJH.0000000000003297.
47. Huber M, Lezius S, Reibis R, et al. A Single Nucleotide Polymorphism near the CYP17A1 Gene Is Associated with Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients under Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17456-68. doi:10.3390/ijms160817456.
48. Cronjé HT, Karhunen V, Hovingh GK, et al. Genetic evidence implicating natriuretic peptide receptor-3 in cardiovascular disease risk: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):158. doi:10.1186/s12916-023-02867-x.
49. Djordjevic A, Zivkovic M, Boskovic M, et al. Variants Tagging LGALS-3 Haplotype Block in Association with First Myocardial Infarction and Plasma Galectin-3 Six Months after the Acute Event. *Genes (Basel).* 2022;14(1):109. doi:10.3390/genes14010109.
50. Qiao P, Xu J, Liu X, Li X. Tanshinone IIA Improves Ventricular Remodeling following Cardiac Infarction by Regulating miR-205-3p. *Dis Markers.* 2021;2021:8740831. doi:10.1155/2021/8740831.
51. Ji JJ, Qian LL, Zhu Y, et al. Kallistatin/Serpina3c inhibits cardiac fibrosis after myocardial infarction by regulating glycolysis via Nr4a1 activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(9):166441. doi:10.1016/j.bbadis.2022.166441.
52. Wang Y, Jia Y, Xu Q, et al. Association between myeloperoxidase and the risks of ischemic stroke, heart failure, and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(1):210-8. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.027.
53. Hoffman M, Palioura D, Kyriazis ID, et al. Cardiomyocyte Krüppel-Like Factor 5 Promotes De Novo Ceramide Biosynthesis and Contributes to Eccentric Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(11):1139-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047420.

Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов

Карпов Ю. А.¹, Логунова Н. А.², Квасников Б. Б.², Хомицкая Ю. В.²

Цель. Описание антигипертензивной эффективности терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла и оценка предикторов ее эффективности у молодых пациентов (<50 лет).

Материал и методы. Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) — наблюдательное проспективное исследование (n=1247), продемонстрировавшее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Данный подгрупповой анализ был выполнен на 199 пациентах в возрасте моложе 50 лет (16% от общей популяции), группу сравнения составили 925 пациентов (82,3% от общей популяции) в возрасте 50 лет и старше.

Результаты. У молодых пациентов на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла отмечалась положительная динамика снижения артериального давления (АД) по сравнению с исходным уровнем: среднее снижение АД через 12 нед. составило 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) мм рт.ст. (p<0,0001), сопоставимое с пациентами старше 50 лет по снижению уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) через 2, 4 и 12 нед. наблюдения. Снижения АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. терапии достигли большее количество молодых пациентов, по сравнению с пациентами 50 лет и старше (49,7% vs 38,8%, p=0,004), а АД ≤130/80 мм рт.ст. — через 4 и 12 нед. наблюдения (51,3% vs 43,5% (p=0,041) и 74,9% vs 67,5% (p=0,038), соответственно). Гипертрофия левого желудочка являлась значимым негативным предиктором снижения САД к 12 нед. терапии, а наличие 2 степени (ст.) артериальной гипертензии (АГ) и прием статинов, наоборот — позитивными предикторами изменения САД к концу наблюдения. Более приверженные молодые пациенты имели значимо больше шансов к снижению ДАД к 12 нед. наблюдения. Кроме того, у молодых пациентов мужской пол и наличие дислипидемии значимо повышали шансы контроля АД к концу наблюдения, а окружность талии, индекс массы тела, 2 ст. АГ были негативными предикторами достижения целевого уровня АД.

Заключение. Таким образом, у пациентов молодого возраста отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, сопоставимая по степени снижения АД с более старшей возрастной группой 50 лет и старше.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодые пациенты, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл.

Отношения и деятельность. Исследование и анализ финансировались компанией "Сервье". Автор Карпов Ю. А. сообщил о том, что являлся нацио-

нальными координаторами в данном исследовании. Авторы Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. сообщили, что являются сотрудниками компании "Сервье".

¹ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²Компания "Сервье", Москва, Россия.

Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Логунова Н. А.* — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0001-5683-5902, Квасников Б. Б. — к.м.н., менеджер медицинской группы, ORCID: 0000-0002-0806-7061, Хомицкая Ю. В. — к.м.н., медицинский директор, ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalya.logunova@servier.com

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЦУ — целевой уровень, ФК — фиксированная комбинация, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Рукопись получена 04.09.2023

Рецензия получена 09.10.2023

Принята к публикации 10.10.2023



Для цитирования: Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560-4071-2023-5597. EDN AJWOU

New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients

Karpov Yu. A.¹, Logunova N. A.², Kvasnikov B. B.², Khomitskaya Yu. V.²

Aim. To describe the antihypertensive efficacy of triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril and assess the predictors of efficacy in young patients (<50 years).

Material and methods. The TRICOLOR study (NCT03722524) is an observational prospective study (n=1247) that demonstrated high antihypertensive effectiveness and good tolerability of the triple single-pill combination (SPC) of amlodipine/indapamide/perindopril. This subgroup analysis was performed on 199 patients aged <50 years (16% of the total population), and the comparison group consisted of 925 patients (82,3% of the total population) aged 50 years or older.

Results. In young patients, during triple therapy with SPC amlodipine/indapamide/perindopril, a positive trend in blood pressure (BP) reduction was observed compared to the baseline: an average decrease in BP after 12 weeks was 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) mm Hg (p<0,0001), comparable to patients over 50 years of age in terms of reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after 2, 4 and 12 weeks of follow-up. A greater number of young patients achieved a reduction in blood pressure <140/90 mm Hg after 2 weeks of therapy compared to patients 50 years of age and older (49,7% vs 38,8%, p=0,004), and blood pressure <130/80 mm Hg — after 4 and 12 weeks (51,3%

vs 43,5% ($p=0,041$) and 74,9% vs 67,5% ($p=0,038$), respectively). Left ventricular hypertrophy was a significant negative predictor of SBP reduction by 12 weeks of therapy, and the presence of grade 2 hypertension (HTN) and statin use, on the contrary, were positive predictors of changes in SBP by the end of observation. More adherent younger patients were significantly more likely to have a decrease in DBP by 12 weeks of follow-up. In addition, in young patients, male sex and the presence of dyslipidemia significantly increased the chances of blood pressure control at the end of observation. Waist circumference, body mass index, and grade 2 HTN were negative predictors of achieving the target blood pressure level. **Conclusion.** Thus, in young patients, good antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril was observed, comparable in the degree of blood pressure reduction with the older age group of 50 years and older.

Keywords: arterial hypertension, young patients, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

Relationships and Activities. The research and analysis were funded by Servier. The author, Yu. A. Karpov, reported that he was the national coordinator for this study. The authors Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. reported that they are employees of the Servier company.

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Servier company, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Logunova N. A.* ORCID: 0000-0001-5683-5902, Kvasnikov B. B. ORCID: 0000-0002-0806-7061, Khomitskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-3228-2714.

*Corresponding author:
natalya.logunova@servier.com

Received: 04.09.2023 **Revision Received:** 09.10.2023 **Accepted:** 10.10.2023

For citation: Karpov Yu. A., Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560-4071-2023-5597. EDN AJWIOU

Ключевые моменты

- В последние десятилетия наблюдается рост числа лиц молодого возраста с повышением артериального давления (АД). Наличие артериальной гипертензии (АГ) в молодом возрасте увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в среднем и более старшем возрасте.
- Молодые пациенты с АГ имеют более низкую осведомленность, более низкий уровень диагностики и плохой контроль АД, чем люди старшего возраста, а врачи недооценивают молодых пациентов с АГ, считая их пациентами низкого риска.
- Данные проведенного субанализа исследования ТРИКОЛОР у пациентов молодого возраста (<50 лет) продемонстрировали хорошую антигипертензивную эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла, сопоставимую по степени снижения АД с более старшей возрастной группой от 50 лет.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, являясь причиной 7,7-10,4 млн преждевременных смертей ежегодно [1, 2]. Объединенный анализ 1479 популяционных измерений, охватывающих более 19 млн участников за четыре десятилетия, показал, что число взрослых с АГ увеличилось с 594 млн в 1975г до 1,13 млрд в 2015г [3].

В последние десятилетия наблюдается рост числа лиц молодого возраста с повышением артериального давления (АД) [4]. Имеются данные, что каждый восьмой взрослый в возрасте от 20 до 40 лет страдает АГ [5].

Key messages

- In recent decades, there has been an increase in the number of young people with increased blood pressure (BP). The presence of hypertension (HTN) at younger age increases the risk of cardiovascular events in middle and older age.
- Young hypertensive patients have lower awareness, lower diagnostic rates, and poorer BP control than older people, and physicians underestimate young patients' cardiovascular risk considering it as low.
- Data from a subanalysis of the TRICOLOR study in young patients (<50 years) demonstrated meaningful antihypertensive effectiveness of the triple single pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril, comparable in the degree of blood pressure reduction with the older age group ≥ 50 years.

Наличие АГ в молодом возрасте увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в среднем и более старшем возрасте [5]. В краткосрочной перспективе повышение АД связано с более высокими показателями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [6] и изменениями объема мозга и гиперинтенсивности белого вещества, предполагая, что АГ у молодых людей может оказывать влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы и головного мозга [7, 8]. Исследование Strong Heart показало, что у лиц с предгипертензией (АД 120-139/80-89 мм рт.ст.) и АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или применение антигипертензивных препаратов (АГП)) в возрасте от 14 до 39 лет наблюдались более высокие показатели ГЛЖ, чем у лиц с нормальным АД того же возраста [6]. В долгосрочной перспективе многочисленные исследования продемонстрировали увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди молодых людей с АГ по сравне-

нию с лицами с повышенным АД в более позднем возрасте [9]. Исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults) продемонстрировало вклад факторов риска у молодых в развитие ишемической болезни сердца [10].

Важно также отметить, что молодые люди имеют более низкую осведомленность, более низкий уровень диагностики и плохой контроль АД, чем люди старшего возраста [11–13]. Помимо этого, недавнее исследование выявило широкий спектр препятствий на пути контроля АД у молодых людей (психоэмоциональные проблемы, связанные с новым диагнозом АГ, преимуществами и рисками лечения, большая вариабельность АД, имеющиеся гендерные различия и т.п.) [14]. Сами врачи зачастую недооценивают молодых пациентов с АГ, считая их пациентами низкого риска, которым не требуется такая же эффективная терапия, как пожилым пациентам.

С целью проведения подгруппового анализа из общей популяции исследования ТРИКОЛОР была выделена группа пациентов моложе 50 лет, которые считаются молодыми согласно определению этой категории пациентов в действующих на момент проведения анализа Европейских и Российских рекомендациях по АГ [15, 16], для описания антигипертензивной эффективности и переносимости тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла, а также оценке возможных предикторов эффективности терапии в этой популяции пациентов.

Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) — наблюдательное проспективное исследование, проведенное на большой выборке амбулаторных пациентов (n=1247), первичной конечной точкой которого являлось изменение уровня АД через 3 мес. наблюдения. Материал и методы исследования ТРИКОЛОР подробно представлены в ранее опубликованной статье [17].

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/периндоприла 1 раз в день в трех различных дозировках (5/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг). В ходе 12 нед. наблюдения продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Через 12 нед. наблюдения отмечено значимое снижение уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно ($p<0,001$). Целевого уровня (ЦУ) АД $<140/90$ мм рт.ст. через 3 мес. наблюдения достигли подавляю-

щее большинство (93,4%) пациентов, а новых, более жестких целей по контролю АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. достигли 67,8% пациентов [17].

В ходе проведения данного подгруппового анализа для описания основных исходных характеристик в указанной популяции использовались методы описательной статистики. Для описания количественных переменных рассчитывались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего (95% ДИ), медиана (Me). Описание качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона). Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика САД и ДАД оценивались в выборке пациентов, начавших лечение. При проведении сравнительного анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно, использовался критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

Оценка предикторов антигипертензивной эффективности осуществлялась с помощью построения одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей. Для оценки статистической взаимосвязи между независимой количественной переменной и исходом использовали критерий хи-квадрат Пирсона, для категориальных переменных — точный критерий Фишера.

Следующие исходные характеристики пациентов были использованы в качестве независимых переменных при построении регрессионных моделей: пол, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), курение, дислипидемия, ГЛЖ, степень АГ (2 ст.), наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульта/транзиторной ишемической атаки, сахарного диабета, хронической болезни почек, прием сахароснижающих препаратов, статинов, бета-блокаторов, наличие высокой/умеренной приверженности терапии. Величина статистической значимости для одномерного анализа была установлена на уровне $p<0,05$. Далее проводился многомерный линейный регрессионный анализ, в который включали все значимые предикторы, выявленные в ходе одномерного анализа.

Результаты

Проведенный анализ был выполнен на данных 199 пациентов (16,0% от общей популяции) в возрас-

Таблица 1

**Основные исходные демографические и клинические характеристики в подгруппах пациентов
моложе 50 лет и 50 лет и старше**

Характеристики	Пациенты моложе 50 лет (n=199)	Пациенты 50 лет и старше (n=925)	Значение p
Демографические характеристики			
Возраст — лет, среднее (SD)	42,5 (6,0)	62,8 (7,3)	<0,0001
Мужчины, n (%)	111 (55,8)	336 (36,3)	<0,0001
Масса тела — кг, среднее (SD)	84,5 (17,8)	83,0 (13,4)	0,9233
Окружность талии — см, среднее (SD)	92,8 (15,5)	93,7 (12,2)	0,4950
Индекс массы тела — кг/м ² , среднее (SD)	28,1 (5,5)	29,3 (4,4)	0,0002
Клинические характеристики			
Степень артериальной гипертензии — n (%)			
1 степень	40 (20,1)	51 (5,5)	<0,0001
2 степень	154 (77,4)	857 (92,6)	<0,0001
Длительность АГ — лет, среднее (SD)	5,3 (4,4)	11,6 (7,2)	<0,0001
Курение, n (%)			
Курят в настоящее время	80 (40,2)	174 (18,8)	<0,0001
Курили в прошлом	29 (14,6)	129 (13,9)	<0,0001
ИБС, n (%)	9 (4,5)	271 (29,3)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (2,5)	76 (8,2)	0,0069
ХСН I-II ФК по НУНА, n (%)	25 (12,6)	344 (37,2)	<0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	7 (3,5)	46 (5,0)	0,4800
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	116 (58,3)	775 (83,8)	<0,0001
Ранний анамнез сердечно-сосудистой патологии, n (%)	72 (36,2)	273 (29,5)	0,2065
Дислипидемия, n (%)	86 (43,2)	631 (68,2)	<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	20 (10,1)	180 (19,5)	0,0011
Сахарный диабет, n (%)	9 (4,5)	97 (10,5)	0,0127
ХБП, n (%)	26 (13,1)	96 (10,4)	0,0941
САД — мм рт.ст., медиана (Q1;Q3)	158,0 (150,0; 165,0)	160,0 (153,0; 167,0)	0,0019
ДАД — мм рт.ст., медиана (Q1;Q3)	90,0 (89,0; 97,0)	90,0 (87,0; 98,0)	1,0000
ЧСС — уд./мин, медиана (Q1;Q3)	74,0 (70,0; 81,0)	72,0 (68,0; 78,0)	0,0041

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, Q1, Q3 — первый и третий квартили.

те моложе 50 лет, согласно определению этой категории пациентов с АГ в Европейских и Российских рекомендациях по АГ [15, 16]. Группу сравнения составили 925 пациентов (82,3% от общей популяции), включенных в исследование ТРИКОЛОР, в возрасте 50 лет и старше. В подгруппе больных моложе 50 лет было значительно больше мужчин (55,8% vs 36,3%, $p<0,0001$). У подгруппы молодых пациентов отмечались меньший ИМТ (28,1 кг/м² vs 29,3 кг/м², $p=0,0002$), меньшая длительность течения АГ (5,3±4,4 лет vs 11,6±7,2 лет, $p<0,0001$), большая частота распространенности 1 ст. АГ (20,1% vs 5,5%, $p<0,0001$) и курения (40,2% vs 18,8%, $p<0,0001$). В этой популяции реже встречались признаки поражения органов мишеней, в частности, ГЛЖ (58,2% vs 83,8%, $p<0,0001$), а также дислипидемия (43,2% vs 68,2%, $p<0,0001$) и сахарный диабет (4,5% vs 10,5%, $p=0,0127$). Медиана исходного САД была значительно ниже в группе пациентов моложе 50 лет (158,0 мм рт.ст. vs 160,0 мм рт.ст., $p=0,0019$), а медиана частоты

сердечных сокращений — значительно выше (74,0 уд./мин vs 72 уд./мин, $p=0,0041$). Основные исходные демографические и клинические характеристики анализируемой популяции представлены в таблице 1.

У молодых пациентов на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла отмечалась положительная динамика снижения АД по сравнению с исходным уровнем: среднее снижение АД через 2 нед. составило 19,6 (10,8)/8,9 (8,4) мм рт.ст., через 4 нед. — 28,0 (11,1)/12,8 (8,7) мм рт.ст., через 12 нед. — 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) мм рт.ст. ($p<0,0001$) (табл. 2). В подгруппе пациентов 50 лет и старше на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла также отмечалось значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем: среднее снижение АД через 2 нед. составило 19,1 (11,2)/8,2 (7,5) мм рт.ст., через 4 нед. — 27,8 (11,9)/11,9 (8,3) мм рт.ст., через 12 нед. — 33,6 (11,8)/14,3 (8,7) мм рт.ст. ($p<0,0001$) (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели эффективности в подгруппах пациентов моложе 50 лет и 50 лет и старше

Параметры	Пациенты <50 лет (n=199)	Пациенты 50 лет и старше (n=925)	Значение p для сравнения между группами
САД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	156,8 (10,9)	159,1 (11,3)	0,0025
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	137,2 (11,1)	140,1 (10,6)	0,0038
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	128,7 (9,6)	131,4 (9,2)	0,0002
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	124,1 (6,6)	125,6 (7,0)	0,0143
ΔСАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-19,6 (-10,8)	-19,1 (-11,2)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-28,0 (-11,1)	-27,8 (-11,9)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-32,6 (-11,0)	-33,6 (-11,8)	0,6348
ДАД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	91,5 (7,1)	91,2 (8,0)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	82,7 (7,3)	83,1 (6,8)	0,8914
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	78,8 (6,4)	79,5 (6,3)	0,3720
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	76,9 (5,4)	77,1 (5,8)	0,7574
ΔДАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-8,9 (-8,4)	-8,2 (-7,5)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-12,8 (-8,7)	-11,9 (-8,3)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-14,8 (-8,5)	-14,3 (-8,7)	0,6348
Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст., n (%)			
Через 2 нед. (V2)	99 (49,7)	359 (38,8)	0,0044
Через 4 нед. (V3)	158 (79,4)	685 (74,1)	0,0885
Через 12 нед. (V4)	187 (94,0)	845 (91,4)	0,2414
Достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст., n (%)			
Через 2 нед. (V2)	24 (12,1)	157 (17,0)	0,1970
Через 4 нед. (V3)	102 (51,3)	402 (43,5)	0,0413
Через 12 нед. (V4)	149 (74,9)	624 (67,5)	0,0376

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ΔДАД — изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ΔСАД — изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ЦУ — целевой уровень, V1 — визит 1 (включения), V2 — визит 2, V3 — визит 3, V4 — визит 4; SD — стандартное отклонение.

ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. терапии в подгруппе молодых пациентов достигла почти половина пациентов (49,7%), что было больше по сравнению с 38,8% пациентов 50 лет и старше ($p=0,0044$). При этом через 4 и 12 нед. между группами сравнения не отмечалось значимой разницы в частоте достижения ЦУ АД ($p=0,0885$ и $p=0,2414$, соответственно). Через 4 и 12 нед. наблюдения большее количество молодых пациентов достигало более жестких значений АД (ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами 50 лет и старше (51,3% vs 43,5% ($p=0,041$), 74,9% vs 67,5% ($p=0,038$), соответственно) (табл. 2).

В ходе регрессионного анализа было проанализировано большое количество различных клинико-демографических параметров, которые описаны в разделе «Материал и методы». В статье остановимся только на тех, которые продемонстрировали значимое влияние на эффективность и контроль терапии.

В популяции молодых пациентов наличие ГЛЖ (верифицированное по данным электрокардиограммы и/или эхокардиографии) являлось негативным предиктором снижения САД к 12 нед. терапии, т.е. у паци-

ентов с наличием ГЛЖ снижение САД к 12 нед. наблюдения было на 3,9 мм рт.ст. менее выраженным по сравнению с лицами с его отсутствием ($p=0,016$). В то же время наличие 2 ст. АГ и прием статинов, наоборот, являлись положительными предикторами изменения САД к концу наблюдения, т.е. у пациентов со 2 ст. АГ или принимавших исходно статины в качестве гиполипидемической терапии, прием ФК амлодипина/индапамида/периндоприла сопровождался статистически более выраженным снижением САД к 12 нед. наблюдения на 5,1 ($p=0,010$) и 4,9 ($p=0,014$) мм рт.ст., соответственно, по сравнению с лицами с 1 ст. АГ и не принимавшими статины исходно (табл. 3).

При этом при построении многомерной линейной регрессии для оценки совокупного влияния предикторов (ГЛЖ, степень АГ и прием статинов), продемонстрировавших значимое влияние на САД к 12 нед. терапии в одномерных регрессионных моделях, ни один из них не продемонстрировал статистически значимого эффекта, т.е. сочетание этих трех параметров не оказывало значимого влияния на динамику САД (рис. 1).

Таблица 3

Значимые предикторы эффективности терапии к 12-ой нед. в подгруппе молодых пациентов.
Сводная таблица по одномерным моделям

Параметры	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы изменения САД к 12 нед.		
Гипертрофия левого желудочка (есть)	3,947 (0,762; 7,132)	0,0161
Степень АГ (2 ст.)	-5,141 (-9,016; -1,266)	0,0101
Статины (есть)	-4,877 (-8,743; -1,011)	0,0143
Значимые предикторы изменения ДАД к 12 нед.		
Высокая/умеренная приверженность терапии (есть)	-7,187 (-13,532; -0,842)	0,0276
Параметры	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы достижения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. к 12 нед.		
Окружность талии, см	0,94 (0,90; 0,99)	0,0221
Значимые предикторы достижения ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст. к 12 нед.		
Мужской пол	2,80 (1,57; 5,10)	0,0063
Дислипидемия (есть)	2,11 (1,17; 3,86)	0,0142
ИМТ	0,94 (0,89; 1,00)	0,0396
Окружность талии, см	0,98 (0,96; 0,99)	0,0147
Степень АГ (2 ст.)	0,27 (0,12; 0,58)	0,0011

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЦУ — целевой уровень.

Что касается изменения ДАД к 12 нед. терапии, то пациенты с умеренной/высокой приверженностью терапии — имели более выраженное снижение этого показателя (на 7,2 мм рт.ст., $p=0,028$) к концу наблюдения по сравнению с неприверженными терапии пациентами (табл. 3).

Интересным представляется анализ взаимосвязи между различными исходными характеристиками пациентов и достижением ЦУ АД. Так, в частности, ОТ являлась значимым негативным предиктором достижения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. (отношение шансов (ОШ) 0,94; 95% ДИ: 0,90-0,99; $p=0,022$), увеличение ОТ на 1 см снижало шансы пациента на достижение ЦУ АД на 6% (табл. 3).

Если мы говорим о более жестком контроле АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.), то проведенный нами одномерный регрессионный анализ выявил больше исходных клиничско-демографических характеристик популяции, которые ассоциировались со значимым положительным или отрицательным влиянием на вероятность достижения упомянутого ЦУ АД. Так, значимыми положительными предикторами достижения ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. являлись мужской пол (ОШ 2,80; 95% ДИ: 1,57-5,10; $p=0,006$), а также наличие дислипидемии (ОШ 2,11; 95% ДИ: 1,17-3,86, $p=0,014$).

В то же время негативными предикторами являлись ОТ (ОШ 0,98; 95% ДИ: 0,96-0,99; $p=0,015$), ИМТ (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,89-1,00; $p=0,04$), 2 ст. АГ (ОШ 0,27; 95% ДИ: 0,12-0,58; $p=0,001$).

Однако при анализе вышеуказанных значимых предикторов (мужской пол, ИМТ, ОТ, дислипидемия и 2 ст. АГ) в рамках многомерного логистического ре-

грессионного анализа, направленность их влияния на достижение ЦУ АД осталась прежней, при этом, только мужской пол все еще демонстрировал статистически значимое положительное влияние на вероятность достижения ЦУ АД, т.е. мужчины имели в 2,24 раза выше шансы на достижение ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. по сравнению с женщинами (рис. 2).

Обсуждение

Подгруппа молодых пациентов (до 50 лет) исходно имела более низкие значения медианы САД (158,0 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами 50 лет и старше (160,0 мм рт.ст.) ($p=0,0019$), что объяснимо с учетом меньшей длительности АГ у молодых. С учетом более низких значений медианы САД исходно у молодых пациентов, на последующих визитах в этой группе отмечались значимо более низкие значения САД по сравнению с лицами 50 лет и старше, что демонстрирует сопоставимую антигипертензивную эффективность тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл как у молодых пациентов, так и у лиц более старшего возраста.

Как было отмечено выше, значимые различия в достижении целевых значений АД <140/90 мм рт.ст. между группами были показаны в ранний временной интервал, а именно через 2 нед. наблюдения. При этом различие по более жестким целям ($\leq 130/80$ мм рт.ст.) отмечено только через 4 нед. Полученные результаты в отношении достижения целевых значений АД можно объяснить более быстрым ответом на терапию у молодых пациентов, более низким уровнем САД исходно и меньшей продолжительностью течения АГ у данной категории пациентов.

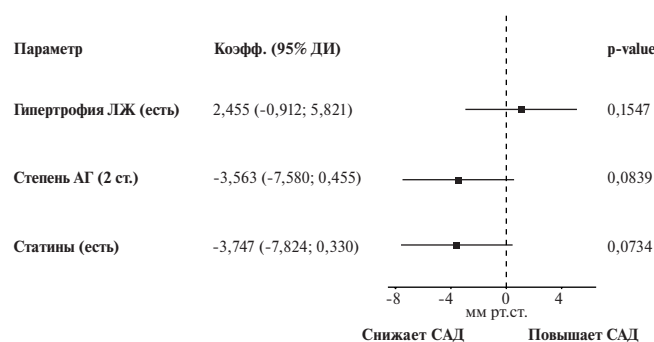


Рис. 1. Взаимосвязь изменения САД к 12 нед. и характеристик пациента в подгруппе молодых пациентов. Многомерная линейная регрессия.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление.

При анализе предикторов эффективности у молодых пациентов наличие ГЛЖ являлось фактором, отрицательно ассоциировавшимся со снижением САД к 12 нед. терапии, что тоже объяснимо, т.к. наличие поражения органов мишеней говорит о более тяжелом течении АГ. ГЛЖ является частым доклиническим проявлением сердечно-сосудистых заболеваний и значимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [18]. Имеются ограниченные научные данные о взаимосвязи ГЛЖ и контроля АД. Так, в наблюдательном исследовании China Stroke Primary Prevention Trial [19] у 17312 китайских пациентов с АГ показано, что в группе пациентов с наличием электрокардиографических признаков ГЛЖ отмечалась значимо большая частота неудовлетворительного контроля АД (ОШ 1,42; 95% ДИ: 1,26-1,61, $p < 0,001$), по сравнению с группой с отсутствием ГЛЖ, что согласуется с нашими результатами, полученными в группе молодых пациентов.

Вторая степень АГ и прием статинов являлись факторами, оказывавшими положительное влияние на изменения САД к концу наблюдения. Их наличие ассоциировалось со значимо более выраженным снижением САД к 12 нед. наблюдения на 5,1 и 4,9 мм рт.ст., соответственно, по сравнению с лицами с 1 ст. АГ или теми, кто не принимал статины исходно.

Вопрос влияния приема статинов на уровень АД изучался в ряде метаанализов. Так, метаанализ Strazzullo P, et al. (2007) [20], включавший 20 рандомизированных контролируемых исследований у 828 пациентов, получавших антигипертензивное и гиполипидемическое лечение, САД было значимо ниже в подгруппе пациентов, принимавших статин, чем у пациентов, принимавших плацебо или контрольный гиполипидемический препарат (средняя разница: -1,9 мм рт.ст.; 95% ДИ: от -3,8 до -0,1). Эффект проявился сильнее, когда анализ был ограничен исследованиями с исходным САД > 130 мм рт.ст. (Δ САД: -4,0; 95% ДИ: от -5,8 до -2,2 мм рт.ст.). Наблюдалась тенденция к снижению ДАД у пациентов, получавших терапию статинами, по сравнению с контро-

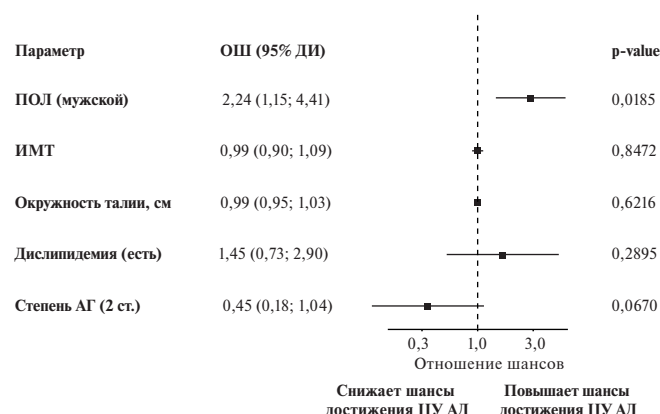


Рис. 2. Взаимосвязь достижения целевого АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. и характеристик пациента в подгруппе молодых пациентов. Многомерная логистическая модель.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ЦУ — целевой уровень.

лем: -0,9 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,0 до 0,2) в целом и -1,2 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,6 до 0,1) в исследованиях с исходным ДАД > 80 мм рт.ст. Резюмируя, можно сказать, что чем выше исходное АД, тем выше влияние статинов на его снижение ($p = 0,066$ для САД и $p = 0,023$ для ДАД). Эффект статинов на АД не был связан с возрастом, изменениями уровня холестерина в сыворотке или продолжительностью исследования. В другом недавнем крупном метаанализе Liu НТ, et al. (2022) [21], включавшем 49 рандомизированных контролируемых исследований с участием 45173 пациентов, рандомизированных для получения статинов или плацебо, средневзвешенная разница для САД составила -1,42 (95% ДИ: -2,38, -0,46; $p = 0,004$), а для ДАД -0,82 (95% ДИ: -1,28, -0,36; $p = 0,0005$), т.е. отмечалось снижение как САД, так и ДАД.

Интересными представляются данные недавно опубликованного небольшого исследования [22], в которое было включено 99 пациентов с АГ без сопутствующего сахарного диабета, оценивавшим влияние приема статинов в дополнение к назначенной двойной или тройной фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) на артериальную жесткость. Не отмечалось значимых различий в снижении АД между группой, получавшей только АГТ в виде ФК, и группой, получавшей АГП + статины. Через 6 мес. наблюдения в группе без лечения статинами отмечался значимый прирост сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении жесткости артериальной стенки, в то время как в группе с добавлением статинов индекс CAVI оставался без изменений ($p > 0,05$). Авторы делают вывод, что добавление статина к назначенной АГТ в виде ФК может уменьшить прогрессирование артериальной жесткости у пациентов с АГ.

В проведенном нами подгрупповом анализе в популяции молодых пациентов мужской пол повышал

шансы более жесткого контроля АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.) к концу наблюдения.

Вопрос пола как предиктора контроля АД является неоднозначным. Исследования показали противоречивые результаты, определяя мужской пол как предиктор лучшего или худшего контроля, или даже как незначимый предиктор. Так, Cushman WC, et al. [23] проанализировали данные 33357 пациентов с АГ, принимавших участие в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), и обнаружили, что мужской пол был ассоциирован с повышением на 10% (ОШ 1,10; 95% ДИ: 1,03-1,18, $p < 0,05$) шансов на контроль АД на третьем году наблюдения по сравнению с женщинами. Подобный вывод был подтвержден Borghi C, et al. [24], который оценивал предикторы плохого контроля АД у 2691 пациента с АГ в исследовании EURICA. В другом исследовании Costa F, et al. [25] у 43647 пациентов, получавших АГТ, мужчины имели на 32% более низкие шансы иметь контролируемое АД.

Как переменная, пол по своей природе связан с различным поведением (например, повышенным спросом на медицинскую помощь, разными показателями приверженности лечению и потребления алкоголя) и факторами риска (например, абдоминальное ожирение, метаболический синдром), которые могут влиять на контроль АД. Эти переменные не были одинаково проанализированы во всех исследованиях и могут объяснить эти противоречивые результаты. В данной работе пол и влияние мужского пола на достижение ЦУ АД также были оценены в многомерной модели, включающей ряд упомянутых пол-ассоциированных факторов (например, метаболические параметры), и мужской пол продолжал оставаться значимо ассоциированным с двукратным увеличением вероятности достижения ЦУ по сравнению с женщинами [26].

В нашем исследовании наличие таких исходных характеристик пациентов, как повышенные ОТ, ИМТ, 2 ст. АГ, исходно были связаны с более низкими шансами контроля АД к концу наблюдения.

Хорошо известно, что с увеличением ОТ растёт риск развития АГ [27]. Кроме того, имеются данные, что повышенная ОТ является предиктором плохого контроля АД. Об этом свидетельствуют данные анализа 750 иранских пациентов с АГ, показывающие,

что ИМТ > 5 кг/м² (ОШ 1,51; 95% ДИ: 1,05-2,78) и ОТ ≥ 90 см (ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,2-2,42; $p = 0,003$) являются предикторами плохого контроля АД [24], что совпадает с полученными нами данными по ОТ как негативному предиктору контроля АД.

Полученный результат в отношении таких негативных предикторов достижения ЦУ АД, как 2 ст. АГ и дислипидемия, можно объяснить, вероятно, тем, что данное сочетание факторов в нашем исследовании имело место у более тяжелых больных с АГ, имеющих больший стаж течения АГ и наличие коморбидной патологии, очевидно, влияющих на приверженность в этой группе пациентов.

Заключение

У пациентов молодого возраста отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, сопоставимая по степени снижения АД с более старшей возрастной группой. При этом большее количество молодых пациентов достигало контроля терапии на более ранних этапах терапии, по сравнению с лицами более старшего возраста, что подтверждает более быстрый ответ на терапию и необходимость ранней интенсификации терапии у молодых пациентов.

Положительными предикторами эффективности терапии (снижения САД и ДАД) у молодых пациентов являлись 2 ст. АГ, прием статинов, наличие высокой/умеренной приверженности лечению. На достижение ЦУ АД (контроль АД) позитивное влияние оказывало наличие мужского пола в исходных характеристиках пациента, а негативное — повышенные ОТ, ИМТ, АГ 2 ст. исходно. Данные о клинко-демографических характеристиках молодых пациентов с АГ, которые явились значимыми предикторами эффективности и достижения контроля АД, могут помочь практикующему врачу при назначении и дальнейшем контроле эффективности АГТ с ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у таких пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование и анализ финансировались компанией «Сервье». Автор Карпов Ю.А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. сообщили, что являются сотрудниками компании «Сервье».

Литература/References

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Mensah G. (2018-12). Epidemiology and global burden of hypertension. In ESC CardioMed. Oxford, UK: Oxford University Press. Retrieved 1 Aug. 2021. doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001.
4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank J, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039.
5. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? *Hypertension.* 2020;75(1):16-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.11913820.

6. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2007;115:221-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.66892.
7. Williamson W, Lewandowski AJ, Forkert ND, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with MRI indices of cerebrovascular structure and function and white matter hyperintensities in young adults. *JAMA*. 2018;320:665-73. doi:10.1001/jama.2018.11498.
8. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol*. 2019;18:942-52. doi:10.1016/S1474-4422(19)30228-5.
9. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adult-hood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117:3171-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366.
10. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2013-20. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.009.
11. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V and Gu Q. Hypertension among adults in the United States: national health and nutrition examination survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2013;1-8.
12. Gooding HC, McGinty S, Richmond TK, et al. Hypertension awareness and control among young adults in the national longitudinal study of adolescent health. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1098-104. doi:10.1007/s11606-014-2809-x.
13. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens*. 2014;32:65-74. doi:10.1097/HJH.0000000000000008.
14. Johnson HM, Warner RC, Bartels CM, LaMantia JN. "They're younger... it's harder." Primary providers' perspectives on hypertension management in young adults: a multicenter qualitative study. *BMC Res Notes*. 2017;10:9. doi:10.1186/s13104-016-2332-8.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
16. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Капнов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
18. Bang CN, Soliman EZ, Simpson LM, and for the ALLHAT Collaborative Research Group. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(9):doi:10.1093/ajh/hpx067.
19. Wang Z, Zhang C, Bao H, et al. Value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy as a predictor of poor blood pressure control. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(44):e12966. doi:10.1097/MD.00000000000012966.
20. Strazzullo P, Sally M, Kerry S, et al. Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*. 2007;49:792-8. doi:10.1161/01.HYP.0000259737.43916.42.
21. Liu HT, Deng NH, Wu ZF, et al. Statin's role on blood pressure levels: Meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(3):238-50. doi:10.1111/jch.14645.
22. Sirenko Yu, Rekovets O. The impact of statins adding to the fixed combination antihypertensive therapy on the arterial stiffness in patients with moderate and severe hypertension. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200190. doi:10.1016/j.ijcrp.2023.200190.
23. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404. doi:10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
24. Borghi C, Tubach F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: results from the EURIKA study. *Int J Cardiol*. 2016;218:83-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
25. Costa Filho FF, Timmerman A, Saraiva JFK, et al. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil. *J Clin Hypertens*. 2018;20:125-32. doi:10.1111/jch.13139.
26. Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, et al. Large waist circumference and risk of hypertension. *International Journal of Obesity* 2001;25:1360-4. doi:10.1038/sj.ijo.0801722.
27. Jahangiry L, Ghanbari J, Abbasalizad Farhangi M, et al. Predictors of poor blood pressure control among Iranian hypertensive patients. *BMC Res Notes*. 2017;10:668. doi:10.1186/s13104-017-2971-4.



Современные алгоритмы терапии статинами

Сусеков А. В.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) — ключевой класс препаратов для лечения и профилактики атеросклероза и его осложнений. Эти препараты с высоким классом доказательности прочно вошли в российские и международные рекомендации. Вместе с тем использование этих препаратов в рутинной клинической практике пока не оптимально, значительная часть пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, принимая начальные дозы статинов, не достигают целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности. Статья посвящена анализу международных и российских рекомендаций для оптимизации монотерапии статинов, включая их назначение в первичной профилактике с использованием реклассификаторов сердечно-сосудистого риска, значений коронарного кальция, ультразвуковой доплерографии сонных артерий и уровня липопротеина (а).

Ключевые слова: ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, статины, аторвастатин, розувастатин, рекомендации, алгоритмы, коронарный кальций, атеросклероз сонных артерий, липопротеин (а).

Отношения и деятельность: нет.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Сусеков А. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0003-3158-286X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
asus99@mail.ru

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, КА — каротидный атеросклероз, КИ — кальциевый индекс, Лп(а) — липопротеин (а), РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, RR — относительный риск.

Рукопись получена 25.08.2023

Рецензия получена 26.09.2023

Принята к публикации 29.09.2023



Для цитирования: Сусеков А. В. Современные алгоритмы терапии статинами. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5594. doi:10.15829/1560-4071-2023-5594. EDN AVMAYP

Modern algorithms for statin therapy

Susekov A. V.

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are a key class of drugs for the treatment and prevention of atherosclerosis and its complications. This class of drugs has become firmly established in Russian and international guidelines with a high level of evidence. However, the use of these drugs in practice is not yet optimal. A significant proportion of patients at very high cardiovascular risk, taking initial doses of statins, do not achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol. The article is devoted to the analysis of international and Russian guidelines for statin monotherapy optimization, including their prescription in primary prevention using cardiovascular risk reclassification, coronary calcium score, carotid Doppler ultrasound and lipoprotein(a) levels.

Keywords: HMG-CoA reductase inhibitors, statins, atorvastatin, rosuvastatin, guidelines, algorithms, coronary calcium, carotid atherosclerosis, lipoprotein(a).

Relationships and Activities: none.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Susekov A. V. ORCID: 0000-0003-3158-286X.

Corresponding author: asus99@mail.ru

Received: 25.08.2023 **Revision Received:** 26.09.2023 **Accepted:** 29.09.2023

For citation: Susekov A. V. Modern algorithms for statin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5594. doi:10.15829/1560-4071-2023-5594. EDN AVMAYP

Введение

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) прочно вошли в повседневную клиническую практику и являются основой для эффективной первичной и вторичной профилактики атеросклероза и его осложнений [1-5]. За последние 40 с лишним лет применения этого класса препаратов накоплен большой опыт по эффективности статинотерапии [6-9], возможности стабилизации/регрессии атеросклероза [10-14], а также широкого использования статинов в комбинированной терапии [15-20]. Положительные

результаты контролируемых исследований с эзетимибом [15] и кумабами [16, 17] позволили снизить целевые уровни холестерина (ХС) <1,4 ммоль/л во всем мире. Основные принципы комбинированной терапии изложены в отдельных Рекомендациях EAS [18]. Однако в Российской Федерации (РФ) и во всем мире остаются проблемы достижения целевых уровней липидов, интенсификации монотерапии статинами и широкого внедрения комбинированной липидснижающей терапии. В 2023г вышла новая версия российских рекомендаций по

Ключевые моменты

- Лечение статинами — первая и обязательная линия терапии пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).
- Из-за неадекватной статинотерапии начальными дозами большинство больных в Российской Федерации не достигают целевых уровней липидов.
- Знание и применение реклассификаторов ССР, определение коронарного кальция, наличия бляшек в сонных артериях по данным ультразвуковой доплерографии и уровня липопротеинов (а) позволяет оптимизировать назначение статинов лицам умеренного ССР.
- В статье предложен новый алгоритм назначения умеренных/высоких доз статинов с учетом процента снижения и достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, безопасности, переносимости и перехода на комбинированную гиполипидемическую терапию.

Key messages

- Statins are the first line of therapy for patients at high and very high cardiovascular risk (CVR).
- Due to inadequate initial doses of statin therapy, most Russian patients do not achieve target lipid levels.
- Use of CVR reclassifiers, coronary calcium assessment, carotid Doppler ultrasound and lipoprotein(a) determination makes it possible to optimize statin therapy in patients with moderate CVR.
- The article proposes a novel algorithm for prescribing moderate/high doses of statins, taking into account the percentage of reduction and achievement of target levels of low-density lipoprotein cholesterol, safety, tolerability and transition to combination lipid-lowering therapy.

липидам, в основу которой легли Европейские рекомендации 2019 [2]. В них отражено много новых положений, включая диагностику и управление наследственной гиперхолестеринемией, принципы комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб, кумабы и инклисиран) и т.д. [4]. Но, к сожалению, в них нет четкого алгоритма монотерапии статинами, особенно, в первичной профилактике, нет информации по реклассификаторам сердечно-сосудистого риска (ССР), которые необходимы для переоценки тактики лечения у лиц низкого/умеренного ССР и др. [4]. В настоящей публикации представлен обзор новых международных и российских рекомендаций по липидснижающей терапии с акцентом на монотерапию статинами. Обсуждается новый европейский алгоритм SCORE2 в контексте стратификации ССР в первичной профилактике, представлен анализ реклассификации ССР с использованием клинических, лабораторных параметров — липопротеина (а) (Лп(а)), а также современные аспекты использования инструментальных реклассификаторов — коронарного кальция и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий. Представлен возможный алгоритм монотерапии статинами умеренными/высокими дозами с акцентом на первичную профилактику у лиц низкого/умеренного и высокого ССР, с учетом российских рекомендаций по липидам/УЗДГ диагностике каротидного атеросклероза (КА) и некоторых международных рекомендаций 2021–2023 гг.

Категория низкого и умеренного ССР. Реклассификаторы ССР

Пациенты низкого ССР — это преимущественно лица молодого и среднего возраста обоего пола с нормальным артериальным давлением (АД), некурящие, без выраженной гиперхолестеринемии, у которых 10-летний риск фатальных/нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по алгоритму SCORE2 не превышает 2,5% (для лиц до 50 лет), ниже 5% для пациентов 50–69 лет и не превышает 7,5% для возрастной группы ≥70 лет [3]. По алгоритму SCORE2, **все** мужчины в РФ старше 40 лет, **независимо** от уровня липидов, АД, статуса по курению — относятся к категории высокого/очень высокого ССР и являются потенциальными кандидатами для старта статинотерапии с целевым уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,8 ммоль/л. В международных [1–3] и отчасти в российских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике [5] предложено использовать дополнительные реклассификаторы/усилители ССР (табл. 1). В рекомендациях ESC 2021 по сердечно-сосудистой профилактике (SCORE2) категория низкого/умеренного ССР объединена и актуальна только для некурящих женщин 40–44 лет без АГ с уровнем ХС-нЛВП ≤5,9 ммоль/л [3].

Роль коронарного кальция при оценке ССР и старте терапии статинами

Процесс кальцификации коронарных артерий, который начинается с апоптоза макрофагов и образования содержащих кальций пузырьков в матриксе сосудов — естественный процесс эволюции

Таблица 1

Реклассификаторы ССР (адаптировано из российских и международных рекомендаций [1-5])

Клинические реклассификаторы: первичная (наследственная) гиперхолестеринемия;отягощенный семейный анамнез (м <55 лет, ж <65 лет); метаболический синдром; ожирение; низкая физическая активность; психосоциальный стресс; большие психиатрические расстройства; мерцательная аритмия; социальная депривация; хрупкое телосложение (у пожилых); гипертрофия левого желудочка; генетика (индекс полигенного риска, Polygenic Score); кальциевый индекс (индекс Агатсона >100); лодыжечно-плечевой индекс <0,9; хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м ²); стеноз в сонных артериях ≥50%; хроническое воспаление (псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ВИЧ/СПИД); преэклампсия при родах; преждевременная менопауза.
Лабораторные реклассификаторы: постоянное повышение уровня триглицеридов ≥2 ммоль/л; повышение высокочувствительного С-реактивного белка ≥2,0 мг/л; липопротеин (а) ≥50 мг/дл или ≥125 нмоль/л; повышение уровня апоВ ≥130 мг/дл.

Сокращения: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита.

сосудистой стенки, является важным морфологическим субстратом при развитии сердечно-сосудистого заболевания [19]. Степень кальциноза коронарных артерий (определяемый как индекс Агатсона или кальциевый индекс (КИ)) [20] прямо коррелирует с частотой больших ССО атеросклеротической этиологии и его величина тесно связана как со стартом, так и с интенсификацией терапии статинами [1-5, 21, 22]. Значение КИ, равное 0 у лиц умеренного ССР с ХС-ЛНП 1,8-4,9 ммоль/л является основанием к отсрочке назначения статинов, по крайней мере, на 3 года [23, 24]. Если значение КИ 1-99 и <75 перцентиля для данного пола и расы, но возраст больного старше 55 лет, рекомендовано начать терапию статинами (IIaB) [1]. Почти во всех рекомендациях [1-3, 5, 23], если КИ >100 ЕД (а для рекомендаций National Lipid Association USA (NLA) еще и КИ ≥75 перцентиля), то статины назначаются обязательно (например, Крестор 10-20 мг/сут. или аторвастатин 20-40 мг/сут.) (степень доказательности IIaB). Интенсификация терапии статинами показана (консенсус NLA 2021), если КИ ≥300, и особенно ≥1000, что требует 50% и достижения/поддержания целевого уровня «плохого холестерина» <2,6 ммоль/л [23]. Помимо абсолютных значений КИ, для обоснования назначения статинов можно использовать показатели >75 перцентиля КИ для данного пола/возраста/расовой принадлежности [23]. В российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике коронарный кальций считается модификатором ССР для лиц умеренного ССР, у которых риски находятся в пограничных значениях для принятия терапевтических решений (IIbB) [5]. При исследовании на коронарный кальций пациент получает небольшую дозу радиации (0,74-1,27 мSv), что сопоставимо с дозой, получаемой при маммографии.

Атеросклеротические бляшки в сонных артериях (по данным УЗДГ) как реклассификатор ССР

Согласно результатам российских и зарубежных исследований, распространенность бессимптомного нестенозирующего КА велика и варьирует в широких пределах, увеличиваясь с возрастом [25-28]. Так, по данным исследования в неорганизованной по-

пуляции г. Томска, встречаемость КА у мужчин составила 36% и 24% у женщин [25]. В другой работе (обследование популяции в 40-67 лет Ивановской области) показано, что распространенность КА (≥1 атеросклеротическая бляшка (АСБ)) была весьма значимой и составила 76% у мужчин и 59% у женщин, феморального атеросклероза — 55% и 28%, соответственно [28]. В этой выборке у 42% лиц возрасте 40-44 года уже могут быть выявлены АСБ [28]. Во многих международных и российских рекомендациях наличие АСБ в некоронарных (главным образом, сонных) артериях — валидированный инструментальный реклассификатор ССР, преимущественно в сторону его повышения (умеренный/высокий ССР) [1-5, 29-31]. Как отмечено в российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [5], измерение толщины комплекса интима-медиа больше не является маркером/реклассификатором ССР, в то время как наличие АСБ в сонных артериях 25-49% указывает на высокий, а наличие АСБ в некоронарных артериях ≥50% — на очень высокий ССР и требует ежегодного проведения дуплексного сканирования с оценкой эхогенности [31]. Помимо процента стеноза в сонных артериях в российском консенсусе по фокусированному ультразвуковому исследованию сосудов рекомендовано оценивать высоту АСБ [31]. Определение максимального стеноза <25% при высоте АСБ ≥1,5 мм реклассифицирует пациента в категорию высокого ССР, аналогично при стенозе в 25% но <50% и высоте АСБ или <50% и высоте ≥2,5 мм — пациент также относится к категории высокого ССР [31]. При стенозе в сонных артериях ≥50% больной относится к категории очень высокого ССР, что коррелирует с другими российскими рекомендациями по сонным артериям [30]. Заслуживает внимания точка зрения в Американских Рекомендациях USPSTF, что проведение УЗДГ сонных артерий у бессимптомных пациентов (без анамнеза инсульта и неврологических симптомов транзиторной ишемической атаки) в общей популяции не оправдано, т.к. при таком подходе вред перевешивает пользу из-за ложноположительных результатов теста [32]. К плюсам использования УЗДГ сонных артерий у бессимптомных больных относят: 1) отсутствие ра-



ОРИГИНАЛЬНЫЙ
РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

КРЕСТОР — первый статин*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³

AstraZeneca



*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])

1. Ridker P et al. N Eng J Med 2008;359:2195-2207

2. Simes J. et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215

3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Lancet 2003 Apr 5;361 (9364): 1149-58

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасыотикалз», Россия 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14.

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

Cre-RU-17610. Дата согласования: 24-07-23, дата истечения: 24-07-25

◀ КРЕСТОР: инструкция по медицинскому применению П N015644/01.


КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

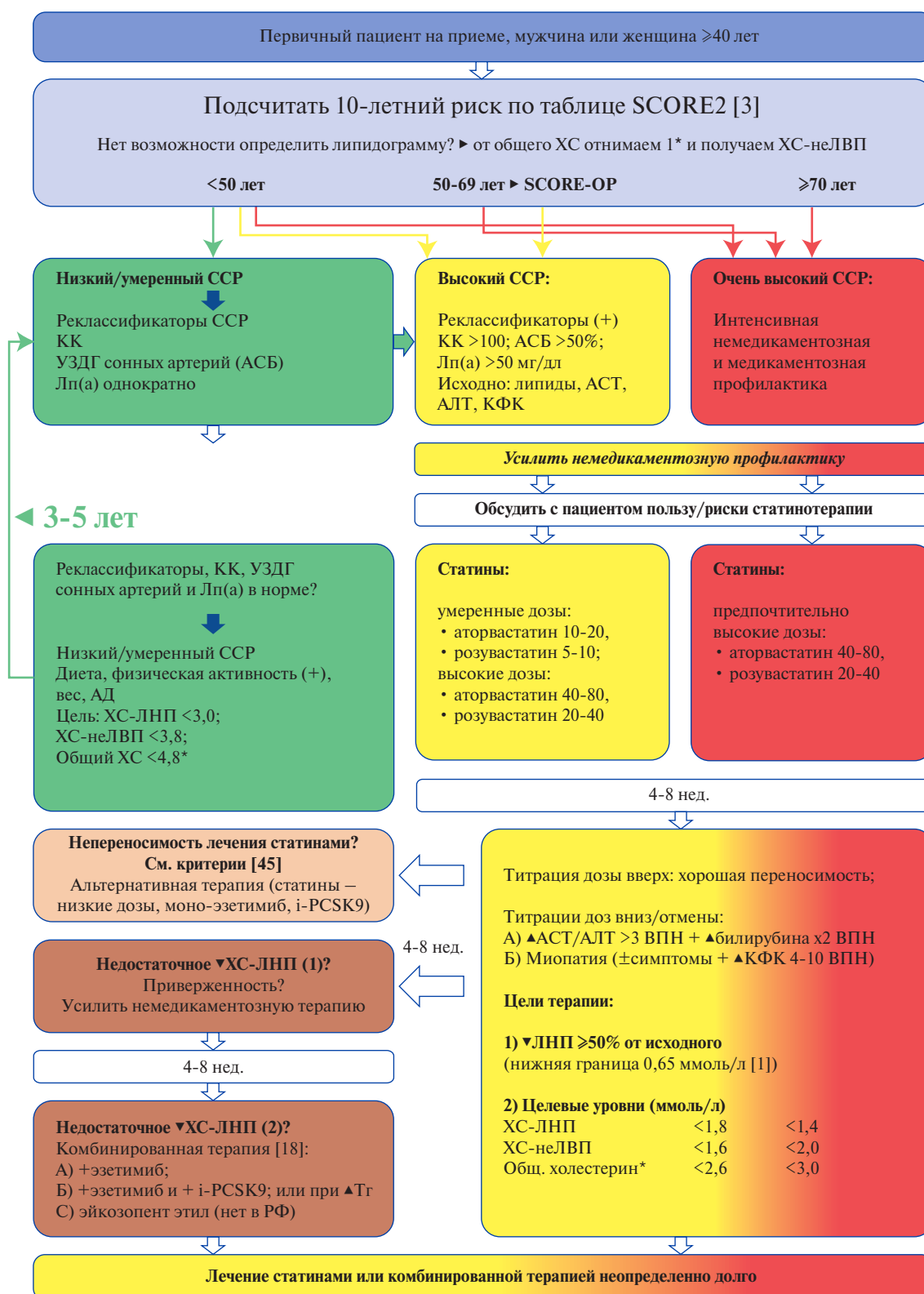


Рис. 1. Алгоритм терапии статинами у больных низкого, умеренного и высокого ССР (адаптировано из [1-5, 30, 31, 34-37, 45]).

Примечание: * — при невозможности в лаборатории определить липидограмму подсчитать ХС-нелВП можно (с некоторыми допущениями) по формуле: ХС-нелВП = Общий ХС — 1 (средний уровень ХС-ЛВП примерно 1 ммоль/л). Неприменимо при СД 2 типа и выраженной гипертриглицеридемии с Тг $>5,6$ ммоль/л.

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВПН — верхний предел нормы, КК — коронарный кальций, КФК — креатинфосфокиназа, Лп(а) — липопротеин (а), РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нелНП — холестерин не-липопротеидов низкой плотности.

диационной нагрузки; 2) тесную связь с риском ишемического инсульта; 3) развитие АСБ в сонных артериях и аорты [33]. К недостаткам этого теста относятся: 1) отсутствие стандартизации определения “burden score” — индекса бремени атеросклероза; 2) меньшая специфичность для КА; 3) зависимость от оператора, выполняющего это исследование [33]. Автор придерживается точки зрения, изложенной в российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике, что из инструментальных тестов — реклассификаторов риска приоритет нужно отдавать определению КИ, а тест УЗДГ сонных артерий носит вспомогательный характер [5]. Наличие стенозов в сонных артериях $\geq 50\%$ использовать как эквивалент ишемической болезни сердца (очень высокий ССР). Наличие у пациента некоронарной АСБ $\geq 50\%$ — это хороший мотиватор для повышения приверженности терапии статинами и аспиринотерапии у больных, имеющих к этому показания.

Повышение уровня Лп(а) в плазме крови как реклассификатор ССР

Из лабораторных реклассификаторов ССР в рекомендациях больше всего внимания уделяется повышению уровня Лп(а) [1–5]. Высокий уровень Лп(а) (>50 мг/дл) — независимый фактор ССР, атеросклероза и риска развития стеноза аортального клапана [34–37]. Насчитывается >40 изоформ апо(а), что связано со значительной вариабельностью молекулярного веса апо(а) (275–800 килодальтон). Скорость синтеза апо(а) в гепатоцитах обратно коррелирует с размером апо(а), поэтому у лиц с низким молекулярным весом изоформ апо(а) концентрация Лп(а) обычно выше. В клинической практике принято измерять Лп(а) в мг/дл (масса всей частицы апо(а), апоВ-100, ХС, эфиры 18 ХС, фосфолипиды, триглицериды). Для стандартизации рекомендуют более точный тест — измерение Лп(а) в нмоль/л, значения Лп(а) в нмоль/л не зависят от количества изоформ этого липопротеина [34]. В российских Рекомендациях по липидам и кардиоваскулярной профилактике указано о необходимости измерять Лп(а) у любого взрослого хотя бы раз в жизни и ССР при его уровне >180 эквивалентен таковому семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии [4, 5]. В этих же Рекомендациях есть указание, что если у больных с семейной гиперхолестеринемией Лп(а) >50 мг/дл, то это является показанием для плазмафереза или ЛНП-афереза, однако не указано, является ли повышение Лп(а) показанием для интенсификации липидснижающей терапии. В рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2022г нет указаний для использования уровня Лп(а) как реклассификатора ССР при решении вопроса о терапии статинами, более того, другие биомаркеры крови или мочи также не реко-

мендованы для рутинного использования в клинике (уровень/степень доказательности IIIb) [5]. В рекомендациях АСС/АНА 2018г указано, что нет специфических указаний для скрининга [1]. Повышенный уровень Лп(а) (≥ 50 мг/дл или 125 нмоль/л) — «усилитель» ССР в пользу статинотерапии для лиц 40–75 лет без сахарного диабета (СД) с 10-летним ССР >5 –19,9% [1]. В консенсусе EAS по Лп(а) 2022г подчеркивается причинно-следственная связь между Лп(а) и ССР, стенозом аортального клапана даже при сниженном уровне ХС-ЛНП, но не подтверждается связь гипер Лп(а) с венозной тромбоэмболией и нарушением фибринолиза [37]. Низкий уровень Лп(а) в течение всей жизни связан с риском развития СД 2 типа. С учетом положения этого консенсуса, уровни Лп(а) включены в таблицу абсолютного риска больших ССО со значениями в 10, 30, 50, 75 и 100 мг/дл [37]. Соответственно, терапия статинами в первичной профилактике может быть начата у лиц умеренного риска (по старому алгоритму SCORE ≥ 1 — $<5\%$) и уровнем Лп(а) от 50–75 мг/дл, а у лиц высокого ССР (≥ 5 — <10 по SCORE) при Лп(а) 30–50 мг/дл. У больных очень высокого ССР решение об интенсивной терапии статинами принимается безотносительно уровня Лп(а), с достижением целевых уровней ХС-ЛНП по принципу «чем меньше «плохой» ХС, тем лучше» с нижней границей в 0,65 ммоль/л [1]. В европейском консенсусе по Лп(а) представлена таблица интенсификации снижения ХС-ЛНП при различных значениях Лп(а) (от 50 до 300 нмоль/л) для того, чтобы снизить пожизненный ССР [37].

Возможный алгоритм статинотерапии как основа для снижения ССР и первая ступень для комбинированной гиполипидемической терапии

В идеале при оценке риска серьезных ССО в первичной профилактике необходимо оценивать абсолютный риск. При относительном риске (RR) ССО в 10% он кажется высоким, но если частота сердечно-сосудистых событий в референсной группе может стремиться к 0, следовательно, $RR = 10$ все еще значительно ниже абсолютного риска [38]. Как обсуждалось ранее, доля пациентов низкого/умеренного ССР в РФ достаточно мала (SCORE2) — это некурящие женщины не старше 44 лет, с нормальным АД и уровнем ХС-нЛВП <6 ммоль/л [3]. Де-факто за исключением пациентов с семейной гиперхолестеринемией первичную профилактику статинами можно рассматривать **всем** женщинам старше 44 лет безотносительно курения, липидов и АД и **всем** мужчинам старше 40 лет. Конечно, широко-масштабное назначение статинов всем лицам старше 40 лет невозможно по многим причинам, прежде всего по категории стоимость-эффективность и большой нагрузки на систему здравоохранения. Согласно таблице SCORE2 для стран очень высо-

кого ССР, подавляющее большинство пациентов относится к тем, которым показана терапия статинами умеренными или высокими дозами. Если попытаться использовать «туннельный подход» с постепенным сужением количества больных на каждом этапе, которым действительно нужны статины, с учетом последних рекомендаций по липидам необходимо ориентироваться на: 1) желание пациента; 2) максимальные стартовые и (важно!) продолжающиеся усилия по немедикаментозной профилактике; 3) 95-й перцентиль распределения ХС-ЛНП в популяции для данного пола и возраста; 4) использование реклассификаторов или усилителей ССР (табл. 1). Далее при необходимости можно провести исследования на КИ, УЗДГ сонных артерий с определением % стеноза, высоты и экзогенности АСБ и определить уровень Лп(а). Если взять данные лаборатории *in vitro* с большой выборкой тестов на общий ХС у мужчин ($n=25284$) и у женщин ($n=26751$) [39], и, условно, уровни ХС-ЛВП в 1 ммоль/л, то для 40-летнего некурящего мужчины с систолическим АД 120-140 мм рт.ст. медиана общего ХС будет 5,64 ммоль/л, расчетный уровень ХС-нЛВП — 4,6 ммоль/л и риск SCORE2 — 5% (высокий ССР). Для 40-летней некурящей женщины с систолическим АД <140 мм рт.ст. медиана общего ХС по данным *in vitro* — 5,42 ммоль/л, рассчитанный уровень ХС-нЛВП — 4,2 ммоль/л и SCORE2 — 3% [3]. Оба этих гипотетических пациента требуют старта статинотерапии из-за высокого ССР. В реальной практике таких пациентов практически не бывает и при осмотре и лабораторном/инструментальном обследовании обязательно найдутся реклассификаторы, повышающие ССР в рамках высокого или даже очень высокого. По данным различных российских наблюдательных исследований, достижение целевых уровней ХС-ЛНП у больных высокого/очень высокого ССР далеко от идеального [40-42]. По данным Ipsos Prindex (2019) только 2% кардиологов в 14 российских городах назначали розувастатин 40 мг/сут., а аторвастатин 80 мг/сут. назначался лишь в 1% случаев. Согласно данным российского ретроспективно-проспективного исследования РЕГИОН-ИМ ($n=3620$), практически всем пациентам (95%) с острым инфарктом миокарда были назначены статины (эквивалентные аторвастатину 40 и 80 мг/сут.), чтобы добиться достижения целевого уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л через 6 мес. наблюдения ($n=218$) [43]. Основные выводы исследования РЕГИОН-ИМ: большинство больных с инфарктом миокарда в РФ требуют терапию ингибиторами PCSK9. Исходный уровень ХС-ЛНП на средних дозах статинов в исследовании FOURIER был 2,4 ммоль/л [16], в ODYSSEY OUTCOMES (преимущественно высокие дозы статинов) — 2,3 ммоль/л [17], т.е. значительно ниже, чем у больных в регистре РЕГИОН-

ИМ. Возможно, в этом регистре были получены ложноотрицательные результаты из-за того, что высокие медианы ХС-ЛНП на статинах были «вытянуты вверх» включением больных с выраженной гиперхолестеринемией [43]. Внедрение принципов трехступенчатой комбинированной терапии (статины + эзетимиб + кумабы) должно проводиться в соответствии с рекомендациями [1-5], за исключением случаев реальной непереносимости статинов, которая встречается нечасто. Мнимая непереносимость статинов в клинической практике статинов нередко является серьезным барьером в адекватной терапии. Реальная частота отмены статинов по данным исследования USAGE была 7,5% [44], а встречаемость фармакологических (не общих) случаев статин-ассоциированной миопатии составляет лишь 1-2% (0,5-4%) [45], а вовсе не 10,5%, как сообщалось в высокоцитируемом исследовании PRIMO 2005г [46]. Другой тезис, который активно продвигается в практическом здравоохранении как основание для старта комбинированной гиполипидемической терапии: статины в высоких дозах недостаточно снижают уровень ХС-ЛНП. По данным завершенных исследований, монотерапия оригинальным аторвастатином позволяет снижать уровень ХС-ЛНП от 45% до 50%, а Крестором 40 мг/сут. — от 50 до 55% [47]. Оригинальный розувастатин (Крестор) по результатам завершенных исследований программы Галактика и исследований Юпитер и ВОЯЖЕР — обладает максимальным эффектом снижения на уровень ХС-ЛНП вплоть до 55% (мг/сут.) в исследовании STELLAR. Максимальный процент снижения ХС-ЛНП у пациентов очень высокого ССР в исследовании ODYSSEY LONG-TERM с алирокумабом составил 62%, при этом 46% больных получали максимально переносимую терапию статинами высокими дозами [48]. В другом проекте с алирокумабом ODYSSEY ALTERNATIVE, где участвовали пациенты с непереносимостью статинов, эффект на уровень ХС-ЛНП был значительно ниже: -52% к 8 нед., и -54% к 24 нед. [49]. Аналогично в исследованиях ORION-10 и 11 среднее снижение уровня ХС-ЛНП при инъекциях инклисирана 300 мг/1 раз в полгода составило -54% [50], а в повседневной практике в Германии ($n=79$, 9 мес.) — только 26,5% [50]. Вместе с тем анализ мировой литературы показывает, что в западных и восточных/азиатских популяциях в основе доказательной терапии лежит монотерапия статинами с пропорцией интенсивной терапии в 11-42% [51-54]. Возможный алгоритм применения статинов у пациентов низкого/умеренного или высокого/очень высокого ССР представлен на рисунке 1. Он основан на анализе последних российских и международных рекомендаций 2021-2023 [1-5, 30, 31, 34-37, 45] и отражает точку зрения автора, степень доказательности Д.

Заключение

Таким образом, монотерапия статинами является основной первичной и вторичной профилактики атеросклероза, обеспечивая в адекватных дозах до 50–55% снижения уровня ХС-ЛНП, что достаточно для большинства пациентов высокого ССР. Повышение стартовых и средних доз статинов в повседневной клинической практике, а также увеличение пропорции больных

высокого ССР, получающих интенсивную статинотерапию — основа для современной комбинированной терапии и, пожалуй, единственный путь для снижения сердечно-сосудистой смертности в нашей стране.

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

Литература/References

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
2. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
3. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
5. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
7. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;11(1);380(9841):581-90.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
9. Canon C, Steinberg A, Murphy SA. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;3;291(9):1071-80.
11. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110:1061-8.
12. Underhill HR, Yuan C, Zhao X-Q, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis The ASTEROID Trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
14. Nicholls S, Ballantyne C, Barter PH, et al. Effects of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
17. Schwartz GG, Steg GP, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
18. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021;325:99-109.
19. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology*. 2014;34(4):724-36.
20. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827.
21. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):434-47.
22. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, et al. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. NLA Scientific Statement. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021;15(1):33-60.
23. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the BioImage Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):881-91.
24. Saltykova MM, Urazalina S W, Balakhonova TV, et al. The frequency of detection of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in men and women with low and moderate risk on the SCORE scale in different age groups. *Cardiological Bulletin*. 2011;2:16-20. (In Russ.) Салтыкова М.М., Уразалина С.Ж., Балахонова Т.В. и др. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным СС риском по шкале SCORE в разных возрастных группах. *Кардиологический вестник*. 2011;2:16-20.
25. Balakhonova TV, Zherakova YuV, Koveshnikov VS, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in the unorganized population of Tomsk. *Systemic hypertension*. 2014;4(11):37-42. (In Russ.) Балахонова Т.В., Жернакова Ю.В., Кавешников В.С. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;4(11):37-42.
26. Golovina A E, Katamadze NO, Bondareva EV, et al. The role of ultrasound imaging of subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in predicting cardiovascular risk in the framework of primary cardiovascular prevention. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;1:5-16. (In Russ.) Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.В. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;1:5-16.
27. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
28. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1177-84.
29. Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Янишевский С.Н., и др. Российский Консенсус по диагностике и лечению сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
30. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В., и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
31. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(5):476-81. doi:10.1001/jama.2020.26988.

32. Razavi AC, Mehta A, Sperling LS. Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: Pros. *Atherosclerosis*. 2022;356:41-5.
33. Cegla J, France M, Marcovina SM, et al. Lp(a): When and how to measure it? *Annals of Clinical Biochemistry*. 2021;58(1):16-21.
34. Catapano A, Daccord M, Damato E, et al. How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? *Atherosclerosis*. 2022;349:136-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.013.
35. Reines-Soffer G, Ginsberg G, Berglund L, et al. Lipoprotein (a): a genetically determined, causal and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
36. Kronenberg F, Mora S, Stroes E, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43:3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
37. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Smith SC, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *JACC*. 2019;73(24):3153-67.
38. Igonina NA, Zhuravleva EA, Kondrasheva EA, et al. Analysis of data from a mass study of cholesterol in the population (on the question of reference values of cholesterol). *Clinical laboratory diagnostics*. 2013;1:11-7. (In Russ.) Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А. и др. Анализ данных массового исследования холестерина у населения (к вопросу о референсных значениях холестерина). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:11-7.
39. Oganov RG, Kukharchuk BB, Arutyunov GP, et al. Persistent violations of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia receiving statins in real clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):1-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):1-10.
40. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient clinical practice (according to the REQUASE register). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):612-6.
41. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015;11(3):252-9. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):252-9.
42. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-IM. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2022;62(7):12-22. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2051.
43. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidology*. 2012;3(3):208-15.
44. Warden B, Guyton JR, Covacs AC, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023;17:19-39.
45. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients — The PRIMO Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2005;19:403-14.
46. Susekov AV. Hypolipidemic efficacy and safety profile of high doses of atorvastatin and rosuvastatin. *Kardiologiya*. 2023;63(2):59-67. (In Russ.) Сусеков А.В. Гиполипидемическая эффективность и профиль безопасности высоких доз atorvastatina и розувастатина. *Кардиология*. 2023;63(2):59-67. doi:10.18087/cardio.2023.2.n2407.
47. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N England J Med*. 2015;372(16):1489-99.
48. Moriarty PM, Write RS, Kallend D, et al. for the Odyssey Alternative Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY Alternative randomized trial. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9:758-69.
49. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
50. Makhmudova U, Schatz U, Perakasis N, et al.; German Inclisiran Network (GIN). High interindividual variability in LDLcholesterol reductions after inclisiran administration in a realworld multicenter setting in Germany. *Clin Res Cardiol* (2023). doi:10.1007/s00392-023-02247-8.
51. Vrablik MV, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021;334:66-75.
52. Barrios V, Soronan J, Carter AM, et al. Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(12):2049-59. doi:10.1080/03007995.2021.1973396.
53. Gavina C, Carvalho DS, Afonso-Silva M, et al. Cardiovascular Risk Profile and Lipid Management in the Population-Based Cohort Study LATINO: 20 Years of Real-World Data. *J. Clin. Med*. 2022;11:6825. doi:10.3390/jcm1122682.
54. Pinto L, Farghaly M, Nunna S, et al. Lipid-lowering therapy patterns and the risk of cardiovascular events in the 1 year after acute myocardial infarction in United Arab Emirates. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0268709. doi:10.1371/journal.pone.0268709.



Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов

Шляхто Е. В.¹, Беленков Ю. Н.², Бойцов С. А.³, Виллевалде С. В.¹, Галявич А. С.⁴, Глезер М. Г.², Звартау Н. Э.¹, Кобалава Ж. Д.⁵, Лопатин Ю. М.⁶, Мареев В. Ю.⁷, Терещенко С. Н.³, Фомин И. В.⁸, Барбараш О. Л.⁹, Виноградова Н. Г.⁷, Дупляков Д. В.¹⁰, Жиров И. В.³, Космачева Е. Д.¹¹, Невзорова В. А.¹², Рейтблат О. М.¹³, Соловьева А. Е.¹, Зорина Е. А.¹⁴

Цель. Описать демографические и клинично-лабораторные особенности, сопутствующие заболевания и лекарственную терапию пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на амбулаторном этапе в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Выполнен промежуточный анализ проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации ("ПРИОРИТЕТ-ХСН"). В исследование включали амбулаторных пациентов с СН, наблюдающихся у врача-терапевта или кардиолога.

Результаты. Проанализированы данные 6255 пациентов (31,3% от объема выборки исследования, медиана возраста 65 лет, мужчины 65%). СН с низкой фракцией выброса (СННФВ) диагностирована у 42,4%, СН с сохраненной ФВ — у 31,9%. 57,4% пациентов характеризовались II функциональным классом (ФК) по Нью-Йоркской классификации (ФК NYHA). Наиболее частыми причинами СН были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция или трепетание предсердий. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто при СН врачи сообщали о хронической болезни почек (ХБП) (43,2%), ожирении (37,8%) и сахарном диабете (26,7%).

Заключение. В РФ среди амбулаторных пациентов с СН преобладают мужчины, фенотип СННФВ, II ФК NYHA. Относительно молодой средний возраст и частые ассоциации СН с сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями подчеркивают значимость своевременных профилактических инициатив. Особого внимания и отдельного анализа требует выявленная высокая доля пациентов с ХБП. Несмотря на относительно высокую частоту использования отдельных классов болезней-модифицирующей терапии СН, назначение оптимальной квадротерапии и электрофизиологических методов лечения при СННФВ недостаточное.

Ключевые слова: регистр, сердечная недостаточность, фенотипы, фракция выброса, коморбидность, лечение.

Отношения и деятельность. Исследование проводится при поддержке компании АстраЗенека.

Благодарности. Авторы благодарят всех врачей-исследователей и пациентов, принимающих участие в исследовании, а также руководителей медицинских организаций за содействие в организации и проведении исследования.

ID исследования: ClinicalTrials.gov — NCT04709263.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Казань; ⁵ФГАОУ ВО РУДН, Москва; ⁶ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ⁷ФГБОУ ВО МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ⁸ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород; ⁹ФГБНУ КПССЗ, Кемерово; ¹⁰ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ¹¹ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ¹²ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток; ¹³ГБУЗ ТО ОКБ № 1 Минздрава России, Тюмень; ¹⁴ООО "АстраЗенекаФармасытикалз", Москва, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Беленков Ю. Н. — д.м.н., академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129,

Бойцов С. А. — д.м.н., академик РАН, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Виллевалде С. В.* — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. Генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Мареев В. Ю. — д.м.н., профессор, зам. проректора, ORCID: 0000-0002-7285-2048, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Фомин И. В. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Дупляков Д. В. — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Рейтблат О. М. — к.м.н., начальник Регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-9407-5497, Соловьева А. Е. — к.м.н., зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения управления по реализации федеральных проектов, доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Зорина Е. А. — руководитель терапевтического направления, ORCID: нет.

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

АГ — артериальная гипертензия, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИНГТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, РБМТ — рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП/ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 15.09.2023

Рецензия получена 13.09.2023

Принята к публикации 20.09.2023



Для цитирования: Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Вилле-вальде С. В., Галевич А. С., Глезер М. Г., Звартан Н. Э., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Терешченко С. Н., Фомин И. В., Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Космачева Е. Д., Невзорова В. А., Рейтлат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А. Результаты промежуточного

анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "PRIORITET-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN AMDHTV

Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients

Shlyakhto E. V.¹, Belenkov Yu. N.⁵, Boytsov S. A.³, Villevalde S. V.¹, Galyavich A. S.⁴, Glezer M. G.², Zvartau N. E.¹, Kobalava Zh. D.⁵, Lopatin Yu. M.⁶, Mareev V. Yu.⁷, Tereshchenko S. N.³, Fomin I. V.⁸, Barbarash O. L.⁹, Vinogradova N. G.⁷, Duplyakov D. V.¹⁰, Zhirov I. V.³, Kosmacheva E. D.¹¹, Nevzorova V. A.¹², Reitlat O. M.¹³, Solovieva A. E.¹, Zorina E. A.¹⁴

Aim. To describe demographic and clinical laboratory characteristics, concomitant diseases and drug therapy of outpatients with heart failure (HF) in the Russian Federation.

Material and methods. An interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation ("PRIORITET-CHF") was performed. The study included outpatients with HF followed by a general practitioner or cardiologist.

Results. Data from 6255 patients were analyzed (31,3% of the study sample; median age, 65 years; men, 65%). HF with reduced ejection fraction (HFrEF) was diagnosed in 42,4%, HF with preserved EF — in 31,9%. In addition, 57,4% of patients were characterized by NYHA class II HF. The most common causes of HF were hypertension, coronary artery disease, and atrial fibrillation or flutter. Of the concomitant diseases, doctors most often reported chronic kidney disease (CKD) (43,2%), obesity (37,8%) and diabetes (26,7%) in HF.

Conclusion. In the Russian Federation, among outpatients with HF, there was domination of men, HFrEF phenotype, NYHA class II. The relatively young mean age and frequent associations of HF with cardiovascular risk factors and diseases underscore the importance of timely prevention initiatives. The identified high proportion of patients with CKD requires special attention and separate analysis. Despite the relatively high prescription rate of certain classes of disease-modifying therapy for HF, the prescription of optimal quadruple therapy and electrophysiological treatments for HFrEF is insufficient.

Keywords: registry, heart failure, phenotypes, ejection fraction, comorbidity, treatment.

Relationships and Activities. The study is supported by AstraZeneca.

Acknowledgments. The authors are grateful to all the research physicians and patients participating in the study, as well as the heads of medical organizations for their assistance in organizing and conducting the study.

Trial ID: ClinicalTrials.gov — NCT04709263.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Kursk State Medical University, Kazan; ⁵Peoples'

Friendship University of Russia, Moscow; ⁶Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁷Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁸Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ¹⁰Samara State Medical University, Samara; ¹¹S. V. Ochapovsky Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ¹²Vladivostok State Medical University, Vladivostok; ¹³Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen; ¹⁴OOO AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Villevalde S. V.* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Mareev V. Yu. ORCID: 0000-0002-7285-2048, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Reitlat O. M. ORCID: 0000-0002-9407-5497, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zorina E. A. ORCID: none.

*Corresponding author:
villevaldes@mail.ru

Received: 05.09.2023 **Revision Received:** 13.09.2023 **Accepted:** 20.09.2023

For citation: Shlyakhto E. V., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Zvartau N. E., Kobalava Zh. D., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Barbarash O. L., Vinogradova N. G., Duplyakov D. V., Zhirov I. V., Kosmacheva E. D., Nevzorova V. A., Reitlat O. M., Solovieva A. E., Zorina E. A. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN AMDHTV

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой глобальную проблему современной медицины. Несмотря на последние достижения в области профилактики и лечения, СН по-прежнему характеризуется высокой заболеваемостью, смертностью и частыми повторными госпитализациями [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) может проживать свыше 12 млн пациентов с СН, причем среднегодовой уровень смертности пациентов с СН десятикрат-

но превышает уровень смертности в общей популяции [2]. Показано, что с СН ассоциированы высокие экономические потери и нагрузка на систему здравоохранения, в особенности на стационарное звено и службу скорой медицинской помощи [3, 4].

Улучшение прогноза пациентов и уменьшение бремени СН требует разработки и проведения целевых мероприятий, основанных на объективных статистических данных, в особенности о клинических

Ключевые моменты

- Выполнен промежуточный анализ данных 6500 пациентов, первыми включенных в исследование "ПРИОРИТЕТ-ХСН" в 125 исследовательских центрах из 63 населенных пунктов Российской Федерации.
- Амбулаторные пациенты с сердечной недостаточностью (СН) на амбулаторном этапе в Российской Федерации чаще мужчины среднего возраста, с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и II функционального класса, с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией и/или трепетанием предсердий в качестве основных причин СН, с высокой долей некардиальных сопутствующих заболеваний.
- Частота использования отдельных классов болезнь-модифицирующей терапии СН высокая, однако квадротерапия и электрофизиологические методы лечения при СНнФВ используются недостаточно.

Key messages

- An interim analysis of data from 6500 patients who were the first to be included in the PRIORITET-CHF study was performed in 125 research centers from 63 cities of the Russian Federation.
- Outpatients with heart failure (HF) are more often middle-aged men with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) and NYHA class II, with hypertension, coronary artery disease, atrial fibrillation and/or atrial flutter as main causes of heart failure, with a high proportion of non-cardiac comorbidities.
- The prescription rate of disease-modifying therapy for HF is high, but quadruple therapy and electrophysiological treatments for HFrEF are underutilized.

вание "ПРИОРИТЕТ-ХСН", описать демографические и клиничко-лабораторные особенности, сопутствующие заболевания и лекарственную терапию на амбулаторном этапе лечения СН в РФ.

характеристиках пациентов с СН, частоте назначения рекомендованной болезнь-модифицирующей терапии (РБМТ) с доказанным снижением риска госпитализации с СН и смерти, а также структуре коморбидных состояний, усугубляющих течение СН и требующих ведения в мультидисциплинарной команде специалистов. В РФ крупные исследования, посвященные оценке характеристик пациентов с СН в реальной амбулаторной клинической практике, немногочисленны [2, 5-7]. Опубликованные работы характеризовались относительно небольшим объемом выборки [8, 9], проводились несколько лет назад и только в одном [7] или нескольких регионах [2, 5, 6, 8, 9], включали в т.ч. госпитализированных пациентов [2, 5] или только пациентов, удовлетворяющих предустановленным критериям включения [5, 8, 9], и отсутствием проспективного наблюдения [5, 7]. С целью получения качественных данных об особенностях современной российской популяции пациентов с хронической СН Российским кардиологическим обществом при поддержке компании "АстраЗенека" инициировано и проводится крупнейшее всероссийское проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН" [10] с включением 20000 пациентов и их наблюдением в течение 12 мес.

Цель: по данным промежуточного анализа данных первых 6500 пациентов, включенных в исследо-

Материал и методы

Дизайн и участники исследования

"ПРИОРИТЕТ-ХСН" — проспективное наблюдательное исследование амбулаторных пациентов с хронической СН. Подробно дизайн исследования был описан ранее [10]. Для необходимого набора репрезентативной выборки на территории 50 субъектов 8 федеральных округов РФ был инициирован 141 исследовательский центр. Центры-участники отбирались с учетом участия в ведении пациентов с СН на амбулаторном этапе, уровня медицинской организации и ее территориального расположения. В исследование последовательно включали взрослых пациентов с СН, находящихся под наблюдением врача-терапевта или врача-кардиолога. СН диагностировали в соответствии с действующими на момент инициации исследования клиническими рекомендациями [11]. Вмешательств в тактику ведения включенных пациентов не предполагается; объем обследования и проводимого лечения полностью определяются врачом-исследователем. Период наблюдения в исследовании составляет 12 (до 15) мес., в течение которого запланировано два дополнительных визита в исследовательский центр через 6 и 12 мес.

Представлен промежуточный анализ электронной базы данных первых 6500 пациентов, включенных в исследование.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Все участ-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с СН (N=6255)

Показатель	Вся группа, n=6255	СНнФВ, n=2757 (44,1%)	СНунФВ, n=1497 (23,9%)	СНсФВ, n=2001 (31,9%)	Нет данных*
Возраст, лет	65 (58; 72)	63 (56; 70)	65 (58; 72)	69 (62; 74)	35 (0,6%)
Мужчины	4072 (65,0%)	2122 (76,9%)	1072 (71,6%)	878 (43,9%)	3 (0,05%)
Курение					32 (0,5%)
— в настоящее время	839 (12,9%)	431 (15,6%)	199 (13,3%)	180 (9%)	
— в прошлом	1038 (16,0%)	576 (20,9%)	244 (16,3%)	180 (9%)	
— никогда не курил	4589 (70,6%)	1728 (62,7%)	1050 (70,1%)	1635 (81,7%)	
Злоупотребление алкоголем					32 (0,5%)
— в настоящее время	56 (0,9%)	27 (1,0%)	15 (1%)	14 (0,7%)	
— в прошлом	300 (4,6%)	182 (6,6%)	75 (5,0%)	37 (1,9%)	
— никогда не злоупотреблял алкоголем	6110 (94,0%)	2,526 (91,6%)	1403 (93,7%)	1944 (97,2%)	
ИМТ, кг/м ²	29,1 (25,8; 33,1)	28,4 (25,1; 32,3)	29,0 (25,9; 32,8)	30,3 (26,7; 34,4)	334 (5,3%)
ИМТ, кг/м ²					334 (5,3%)
>30	2584 (41,3%)	1005 (36,5%)	596 (39,8%)	983 (49,1%)	
>25 и ≤30	2143 (34,3%)	964 (35,0%)	564 (37,7%)	615 (30,7%)	
≤25	1194 (19,1%)	634 (23,0%)	261 (17,4%)	299 (14,9%)	
САД, мм рт.ст.	120 (110; 136)	120 (110; 130)	120 (110; 135)	130 (118; 140)	13 (0,2%)
САД, мм рт.ст.					13 (0,2%)
≥140	1491 (23,8%)	523 (19,0%)	350 (23,4%)	618 (30,9%)	
120-139	2509 (40,1%)	999 (36,2%)	638 (42,6%)	872 (43,6%)	
100-119	1993 (31,9%)	1057 (38,3%)	463 (30,9%)	473 (23,6%)	
90-99	220 (3,5%)	149 (5,4%)	37 (2,5%)	34 (1,7%)	
<90	29 (0,5%)	24 (0,9%)	4 (0,3%)	1 (0,0%)	
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 80)	75 (70; 80)	80 (70; 80)	80 (70; 80)	13 (0,2%)
ДАД ≥90 мм рт.ст.	954 (15,3%)	406 (14,7%)	221 (14,8%)	327 (16,3%)	13 (0,2%)
ЧСС, уд./мин	72 (66; 82)	75 (67; 86)	71 (65; 80)	70 (65; 79)	21 (0,3%)
Сердечный ритм					328 (5,2%)
Синусовый	3906 (62,4%)	1706 (61,9%)	946 (63,2%)	1254 (62,7%)	
ФП/ТП	1684 (26,9%)	754 (27,3%)	395 (26,4%)	535 (26,7%)	
ЭКС	337 (5,4%)	191 (6,9%)	58 (3,9%)	88 (4,4%)	
ФВ, %	42 (35; 54)	34 (29; 37)	45 (42; 47)	58 (54; 62)	0 (0%)
Функциональный класс, NYHA					7 (0,1%)
I	643 (10,3%)	180 (6,5%)	170 (11,4%)	293 (14,6%)	
II	3237 (51,8%)	1233 (44,7%)	855 (57,1%)	1149 (57,4%)	
III	2263 (36,2%)	1265 (45,9%)	453 (30,3%)	545 (27,2%)	
IV	105 (1,7%)	74 (2,7%)	19 (1,3%)	12 (0,6%)	
Функциональный класс, ШОКС					110 (1,8%)
I	1532 (24,5%)	520 (18,9%)	394 (26,3%)	618 (30,9%)	
II	2951 (47,2%)	1225 (44,4%)	709 (47,4%)	1017 (50,8%)	
III	1513 (24,2%)	850 (30,8%)	336 (22,4%)	327 (16,3%)	
IV	149 (2,4%)	110 (4,0%)	21 (1,4%)	18 (0,9%)	
NT-proBNP, пг/мл	653 (319; 1449)	1093 (564; 2078)	710 (371; 1625)	492 (255; 1103)	4433 (70,9%)
BNP, пг/мл	374 (177; 1029)	367 (155; 807)	329 (176; 1086)	406,5 (213; 1188)	6021 (96,3%)

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана и 25 и 75 перцентили для количественных параметров и n (%) — для качественных; * — значение показателя отсутствовало в электронной базе данных на момент первой выгрузки данных для промежуточного анализа.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП/ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — Шкала оценки клинического состояния, ЭКС — электрокардиостимулятор, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

ники до включения в исследование дали письменное информированное согласие.

Сбор первичных данных об участниках исследования

Представленное исследование основано на проспективном сборе и анализе первичных данных, полученных в ходе реальной амбулаторной клини-

ческой практики. Для этих целей разработана и используется электронная индивидуальная регистрационная карта, доступ к которой предоставлен индивидуально всем врачам-исследователям. На этапе включения пациента допускали внесение лабораторных и инструментальных данных по результатам

Таблица 2

Этиологическая структура СН

	Вся группа, n=6255	СНнФВ, n=2757	СНунФВ, n=1497	СНсФВ, n=2001
Артериальная гипертензия	4740 (75,8%)	1836 (66,6%)	1141 (76,2%)	1763 (88,1%)
Ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда	3032 (48,5%)	1549 (56,2%)	946 (63,2%)	537 (26,8%)
Ишемическая болезнь сердца	2712 (43,4%)	1059 (38,4%)	638 (42,6%)	1015 (50,7%)
Фибрилляция или трепетание предсердий	2468 (39,5%)	1019 (37,0%)	577 (38,5%)	872 (43,6%)
Сахарный диабет 2 типа	1378 (22,0%)	503 (18,2%)	325 (21,7%)	550 (27,5%)
Недостаточность митрального клапана	1007 (16,1%)	487 (17,7%)	204 (13,6%)	316 (15,8%)
Дилатационная кардиомиопатия	920 (14,7%)	668 (24,2%)	161 (10,8%)	91 (4,5%)
Желудочковые тахикардии	594 (9,5%)	376 (13,6%)	127 (8,5%)	91 (4,5%)
Недостаточность аортального клапана	379 (6,1%)	134 (4,9%)	93 (6,2%)	152 (7,6%)
Стеноз аортального клапана	313 (5,0%)	102 (3,7%)	71 (4,7%)	140 (7,0%)
Миокардит	224 (3,6%)	163 (5,9%)	41 (2,7%)	20 (1,0%)
Другие эндокринные заболевания (например, феохромоцитома, заболевание щитовидной железы)	214 (3,4%)	74 (2,7%)	28 (1,9%)	112 (5,6%)
Другие наджелудочковые тахикардии	193 (3,1%)	47 (1,7%)	44 (2,9%)	102 (5,1%)
Другие пороки клапанов сердца	178 (2,8%)	79 (2,9%)	36 (2,4%)	63 (3,1%)
Атриовентрикулярная блокада	145 (2,3%)	41 (1,5%)	40 (2,7%)	64 (3,2%)
Стеноз митрального клапана	122 (2,0%)	32 (1,2%)	22 (1,5%)	68 (3,4%)
Врожденные пороки сердца	94 (1,5%)	24 (0,9%)	15 (1,0%)	55 (2,7%)
Химиотерапия или лучевая терапия по поводу злокачественного новообразования	86 (1,4%)	36 (1,3%)	16 (1,1%)	34 (1,7%)
Гипертрофическая кардиомиопатия	74 (1,2%)	25 (0,9%)	13 (0,9%)	36 (1,8%)
Другие брадикардии	74 (1,2%)	18 (0,7%)	21 (1,4%)	35 (1,7%)
Инфекционный эндокардит	28 (0,4%)	12 (0,4%)	2 (0,1%)	14 (0,7%)
Заболевание перикарда (перикардит)	17 (0,3%)	3 (0,1%)	3 (0,2%)	11 (0,5%)
Перипартальная кардиомиопатия	6 (0,1%)	4 (0,1%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)
Амилоидоз	5 (0,1%)	1 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (0,2%)
Другая семейная кардиомиопатия	5 (0,1%)	5 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Другие инфильтративные кардиомиопатии	5 (0,1%)	4 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Другое	576 (9,2%)	228 (8,3%)	119 (7,9%)	229 (11,4%)
Неизвестно	7 (0,1%)	6 (0,2%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

обследования в течение 6 мес. (и более для натрий-уретических пептидов), предшествующих визиту 1. Качество получаемых в ходе исследования данных обеспечивается программируемой проверкой пропусков и выбросов значений, а также системой мониторинга и валидации данных специалистами привлекаемой профессиональной контрактной исследовательской организации.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SAS, версия 9.4 (SAS Institute, США) и R, версия 4.2.2 (The R Foundation, США). Количественные показатели представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей с учетом ненормального распределения данных. Нормальность распределения проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Качественные показатели представляли как число и частоту. Данные анализировали для всей когорты из промежуточной выгрузки, а так-

же в зависимости от значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Фенотипы СН в зависимости от ФВ определяли согласно действующим на момент инициации исследования российским клиническим рекомендациям: при ФВ <40% диагностировали СН с низкой ФВ (СНнФВ), 40–49% — СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ), ≥50% — СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) [11].

Результаты

Общая характеристика пациентов

Первые 6500 пациентов были включены в период с 21.12.2020 по 21.01.2022 в 125 исследовательских центрах из 63 населенных пунктов РФ. В представленный промежуточный анализ вошло 6255 участников (31,3% от объема выборки исследования) с введенным на момент анализа данных значением ФВ. Характеристика демографических, клинических параметров и особенностей СН представлена в таблице 1. Медиана возраста участников исследова-

Таблица 3

Сопутствующие заболевания и состояния в общей группе и подгруппах в зависимости от ФВ

	Вся группа, n=6255	СНнФВ, n=2757	СНунФВ, n=1497	СНсФВ, n=2001
Артериальная гипертензия	4989 (79,8%)	2013 (73,0%)	1203 (80,4%)	1773 (88,6%)
Ишемическая болезнь сердца	3343 (53,4%)	1364 (49,5%)	832 (55,6%)	1147 (57,3%)
Инфаркт миокарда	922 (14,7%)	462 (16,8%)	286 (19,1%)	174 (8,7%)
Чрескожное коронарное вмешательство	1673 (26,7%)	752 (27,3%)	510 (34,1%)	411 (20,5%)
Трансплантация сердца	13 (0,2%)	4 (0,1%)	2 (0,1%)	7 (0,3%)
Аортокоронарное шунтирование	679 (10,9%)	325 (11,8%)	206 (13,8%)	148 (7,4%)
Имплантация внутрисердечных устройств	637 (10,2%)	411 (14,9%)	98 (6,5%)	128 (6,4%)
Оперативное вмешательство на клапанах сердца	303 (4,8%)	124 (4,5%)	72 (4,8%)	107 (5,3%)
Хроническая болезнь почек	2703 (43,2%)	1042 (37,8%)	652 (43,6%)	1009 (50,4%)
Фибрилляция или трепетание предсердий	2429 (38,8%)	1021 (37,0%)	561 (37,5%)	847 (42,3%)
Ожирение	2362 (37,8%)	915 (33,2%)	534 (35,7%)	913 (45,6%)
Дислипидемия	1702 (27,2%)	558 (20,2%)	422 (28,2%)	722 (36,1%)
Сахарный диабет	1671 (26,7%)	658 (23,9%)	382 (25,5%)	631 (31,5%)
Желудочковые аритмии	847 (13,5%)	518 (18,8%)	192 (12,8%)	137 (6,8%)
Заболевание периферических артерий	508 (8,1%)	210 (7,6%)	114 (7,6%)	184 (9,2%)
Цереброваскулярная болезнь	475 (7,6%)	185 (6,7%)	118 (7,9%)	172 (8,6%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	378 (6,0%)	207 (7,5%)	74 (4,9%)	97 (4,8%)
Бронхиальная астма	160 (2,6%)	43 (1,6%)	35 (2,3%)	82 (4,1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	108 (1,7%)	38 (1,4%)	35 (2,3%)	35 (1,7%)
Транзиторная ишемическая атака	22 (0,4%)	5 (0,2%)	7 (0,5%)	10 (0,5%)

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

ния составила 65 (58; 72) лет (среднее значение возраста $64,4 \pm 11,1$ лет), преобладали мужчины (65%), большинство характеризовались СНнФВ (44,1%) и II функциональным классом (ФК) СН (51,8% — согласно классификации NYHA и 47,2% согласно Шкале оценки клинического состояния).

Медиана значений ФВ в общей группе составила 42%, в подгруппе СНнФВ — 34%, СНунФВ — 45%, СНсФВ — 58%. Уровни натрийуретических пептидов были определены всего у 2056 (32,9%) пациентов. Чаще исследовали N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, медиана значений которого в общей группе составила 653 (319; 1449) пг/мл, и была выше в подгруппе СНнФВ — 1093 (564; 2078) пг/мл.

Синусовый ритм на визите 1 зарегистрирован у 62,4% пациентов. У 23,8% пациентов выявлена неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), артериальная гипотония встречалась редко (0,5%). У 81 пациента отмечалась избыточная масса тела или ожирение.

Этиология СН и сопутствующие заболевания

В таблице 2 представлены этиологические факторы СН в общей группе и в подгруппах по ФВ. Ведущее место среди причин СН вне зависимости от ФВ занимала АГ (75,8%), частота которой при СНсФВ составила 88,6%. Другими наиболее частыми причинами СН врачи-исследователи указали ишемическую болезнь сердца (ИБС) (с перенесен-

ным инфарктом миокарда — 48,5%) и фибрилляция или трепетание предсердий (ФП/ТП) (39,5%). Реже развитие СН было обусловлено недостаточностью митрального клапана (16,1%) и дилатационной кардиомиопатией (14,7%). У 9,5% пациентов в качестве причины СН указаны желудочковые нарушения ритма, у 6,1% — недостаточность аортального клапана. У одного пациента могло быть указано несколько этиологических факторов СН.

Отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний (табл. 3). В общей группе из некардиальной патологии наиболее часто сопутствовали СН хроническая болезнь почек (ХБП) (43,2%), ожирение (37,8%) и сахарный диабет (26,7%), частота которых была наибольшей у пациентов с СНсФВ.

Лекарственная терапия и электрофизиологические методы лечения СН

Отмечена исходно высокая частота назначения РБМТ (табл. 4): бета-адреноблокаторы (ББ) получали 81,0% пациентов, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II) либо ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) — 80,2%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) — 64,4%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГТ2) — 16,9% пациентов. После визита 1 в рамках исследования отмечен прирост частоты назначения большинства классов

Таблица 4

Лекарственная терапия до включения в исследование и после первого визита

	Вся группа, n=6255		СНнФВ, n=2757		СНунФВ, n=1497		СНсФВ, n=2001	
	Исходно	После визита 1	Исходно	После визита 1	Исходно	После визита 1	Исходно	После визита 1
иАПФ	2417 (38,6%)	883 (32,0%)	899 (32,6%)	687 (45,9%)	686 (45,8%)	859 (42,9%)	832 (41,6%)	2429 (38,8%)
БРА	1265 (20,2%)	334 (12,1%)	325 (11,8%)	265 (17,7%)	262 (17,5%)	701 (35,0%)	678 (33,9%)	1300 (20,8%)
АРНИ	1341 (21,4%)	1140 (41,3%)	968 (35,1%)	307 (20,5%)	272 (18,2%)	110 (5,5%)	101 (5,0%)	1557 (24,9%)
Бета-блокаторы	5067 (81,0%)	2365 (85,8%)	2278 (82,6%)	1253 (83,7%)	1235 (82,5%)	1577 (78,8%)	1554 (77,7%)	5195 (83,1%)
АМР	4029 (64,4%)	2192 (79,5%)	2065 (74,9%)	1035 (69,1%)	973 (65,0%)	1086 (54,3%)	991 (49,5%)	4313 (69,0%)
иНГТ2	1054 (16,9%)	898 (32,6%)	594 (21,5%)	349 (23,3%)	246 (16,4%)	293 (14,6%)	214 (10,7%)	1540 (24,6%)
Ивабрадин	243 (3,9%)	137 (5,0%)	121 (4,4%)	76 (5,1%)	72 (4,8%)	56 (2,8%)	50 (2,5%)	269 (4,3%)
Дигоксин	627 (10,0%)	351 (12,7%)	337 (12,2%)	149 (10,0%)	146 (9,8%)	152 (7,6%)	144 (7,2%)	652 (10,4%)
Петлевые диуретики	2175 (34,8%)	1239 (44,9%)	1165 (42,3%)	495 (33,1%)	463 (30,9%)	660 (33,0%)	547 (27,3%)	2394 (38,3%)
Тиазидные диуретики	385 (6,2%)	116 (4,2%)	114 (4,1%)	60 (4,0%)	57 (3,8%)	198 (9,9%)	214 (10,7%)	374 (6,0%)
Антикоагулянты	782 (12,5%)	375 (13,6%)	332 (12,0%)	176 (11,8%)	170 (11,4%)	294 (14,7%)	280 (14,0%)	845 (13,5%)
Антиаритмические препараты	247 (3,9%)	137 (5,0%)	131 (4,8%)	48 (3,2%)	46 (3,1%)	72 (3,6%)	70 (3,5%)	257 (4,1%)
Антиангинальные препараты	75 (1,2%)	44 (1,6%)	31 (1,1%)	28 (1,9%)	18 (1,2%)	93 (4,6%)	26 (1,3%)	165 (2,6%)
Омега-3 ПНЖК	45 (0,7%)	36 (1,3%)	28 (1,0%)	11 (0,7%)	9 (0,6%)	10 (0,5%)	8 (0,4%)	57 (0,9%)
Изосорбида динитрат	21 (0,3%)	10 (0,4%)	10 (0,4%)	6 (0,4%)	6 (0,4%)	5 (0,2%)	5 (0,2%)	21 (0,3%)

Сокращения: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

РБМТ, в особенности иНГТ2. Наиболее выраженный прирост наблюдается в подгруппе СНнФВ (табл. 4).

Исходно и после визита 1 большая часть пациентов получала тройную комбинацию классов РБМТ (44,3% и 46,2%), квадротерапия была назначена 11,8% и 17% пациентов, соответственно. Монотерапия выявлена в 8,2% и 6,3% случаев (рис. 1) и наряду с двойной комбинацией чаще применялась в подгруппе СНсФВ. Особенности использования классов РБМТ в подгруппах пациентов, получающих моно, двойную, тройную терапию, исходно и после визита 1, представлены на рисунке 1. Наиболее распространенной монотерапией была терапия ББ, двойной комбинацией — терапия ББ и иРААС, тройной комбинацией — терапия ББ, иРААС и АМР (рис. 1).

Импантируемый кардиовертер-дефибриллятор и устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора и без нее были имплантированы 6,1% пациентов, закономерно чаще при СНнФВ (рис. 2).

Обсуждение

В представленном исследовании реальной амбулаторной клинической практики впервые в РФ в крупной репрезентативной современной выборке пациентов с СН выполнен анализ клинικο-демографических характеристик, частоты сопутствующих заболеваний, использования медикаментозной терапии и электрофизиологических методов лечения

в целом и в подгруппах в зависимости от значения ФВ. Установлено, что на амбулаторном этапе средний возраст пациентов с СН составляет 65 лет, преобладают мужчины (65%), доминирует СНнФВ (44,1%) и П ФК NYHA (51,8%), часто наблюдаются ожирение (37,8%) и неконтролируемая АГ (23,8%). Показано, что АГ, ИБС и ФП/ТП служат ведущими причинами СН вне зависимости от значения ФВ. Установлена высокая частота некардиальных сопутствующих заболеваний и состояний, из которых особый интерес представляет высокая репортируемая частота ХБП. Продemonстрировано частое назначение отдельных классов РБМТ, но недостаточное использование оптимальной квадротерапии и электрофизиологических методов лечения при СНнФВ.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют об увеличении возраста пациентов с СН, что может быть обусловлено улучшением качества профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и дожитием до развития СН в более пожилом возрасте. По данным исследований ЭПОХА-ХСН [12] средний возраст пациентов с СН в РФ с 1998 по 2004гг увеличился с 64 до 70 лет [12]. В представленном исследовании участники исследования были моложе (в популяционных исследованиях в развитых странах возраст пациентов с СН превышает 70 лет: 72 года в Дании и 76 лет Швеции [13, 14]). Выявленная медиана возраста 65 лет сопоставима с возрастом участников зарубежных исследований,

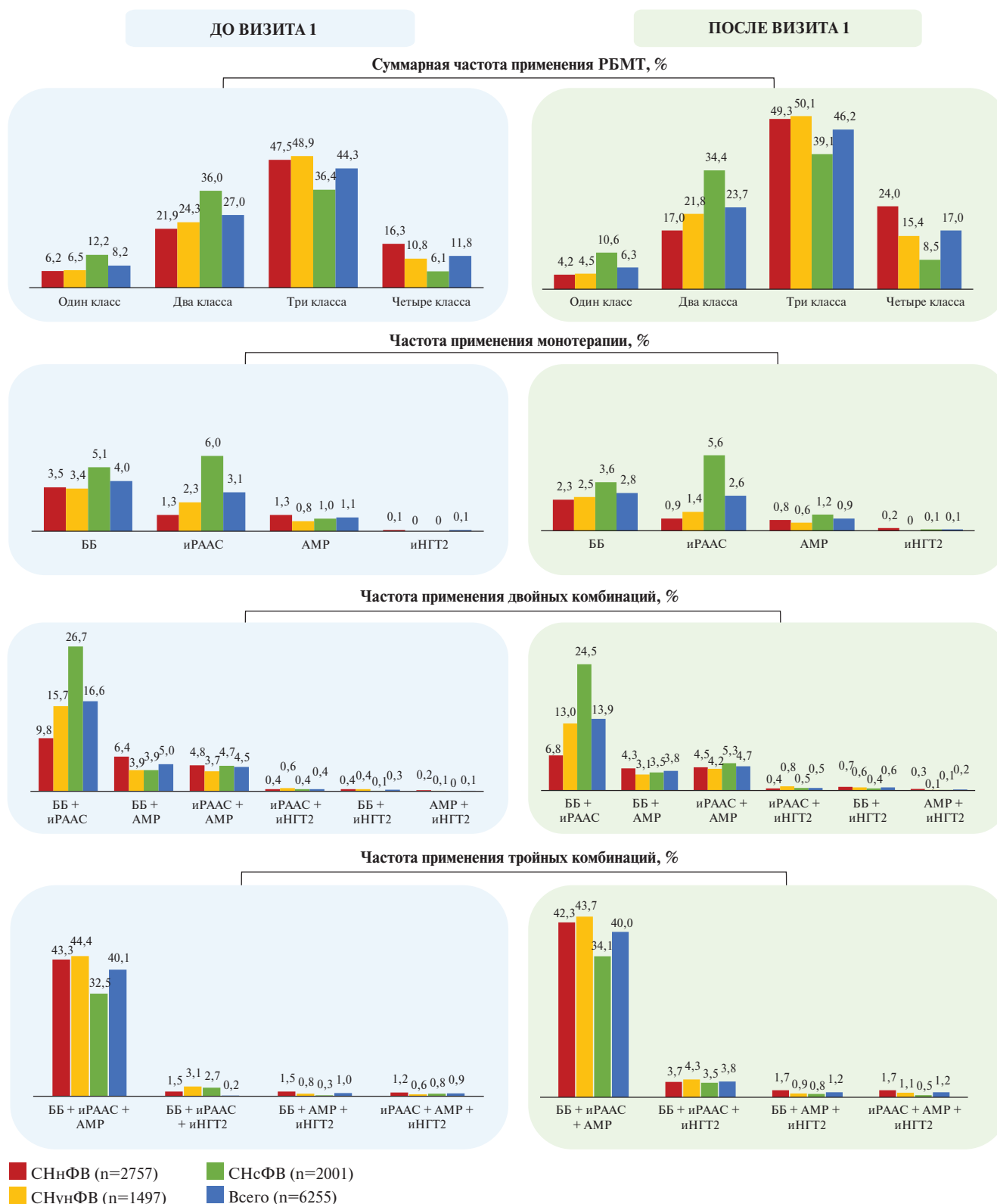


Рис. 1. Частота назначения различных классов РБМТ СН и их комбинаций среди пациентов, получающих монотерапию, двойную и тройную терапию, во всей группе и в подгруппах в зависимости от ФВ до (слева) и после визита 1 (справа).

Сокращения: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-блокаторы, иНГТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, РБМТ — рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

выполненных 10 лет назад — крупного многонационального регистра СН Европейского общества кардиологов 2011–2013гг [15] и популяционного исследования NHANES в США в 2013–2014гг [16]. Более молодой возраст пациентов в данном исследовании может отражать особенности пациентов, активно наблюдающихся у врачей первичного звена (в то время как пожилые пациенты могут преимущественно использовать службу патронажа на дому), и быть причиной возможной систематической ошибки отбора. С другой стороны, более молодой возраст может в действительности характеризовать реальный портрет амбулаторного пациента с СН в РФ.

Выполненный ранее анализ данных клинической практики свидетельствует о недостаточной эффективности мероприятий первичной и вторичной профилактики [17], что опосредует ранние сердечно-сосудистые события и преждевременное развитие клинически явной СН в более молодом возрасте. Действительно, ведущими этиологическими факторами СН в РФ на протяжении многих лет остаются АГ и ИБС [12] — состояния, для которых широко доступны множественные действенные стратегии профилактики. В мировой практике их вклад в этиологию СН существенно ниже — АГ до 30% и ИБС ~40% [1]. В структуре некардиальной сопутствующей патологии в исследованной выборке преобладали заболевания с хорошо известным вкладом в увеличение риска сердечно-сосудистых событий и смерти — ХБП, ожирение, сахарный диабет, и часто наблюдались сердечно-сосудистые факторы риска, такие как неконтролируемая АГ, курение, дислипидемия. Полученные данные подчеркивают приоритет "сдвига влево" для РФ — смещение акцента на состояния, характеризующиеся риском развития СН в отсутствие явных клинических проявлений, акцент на интенсивную коррекцию факторов риска в амбулаторном звене, раннее информирование пациентов о неблагоприятном прогнозе в случае развития СН и их активное вовлечение в процесс проактивного управления заболеванием [18]. Высокая репортируемая частота ХБП в представленном анализе требует отдельного анализа, в т.ч. проверки корректности диагноза и причин развития, что имеет значение для внедрения нефропротективных стратегий.

Исследуемая когорта характеризовалась преобладанием СНнФВ (44,1%), в то время как СНсФВ и СНунФВ встречались реже (у 23,9% и 31,9% пациентов, соответственно). Более высокая частота СНнФВ также наблюдалась в крупном шведском регистре пациентов с СН (доли СНнФВ, СНунФВ и СНсФВ — 53,5, 22,8 и 23,8%, соответственно) [14]. В представленном исследовании высокая доля пациентов с ФВ <50% (76%), для которых доступен широкий спектр медикаментозных препаратов, позволяющих при использовании в комбинации более

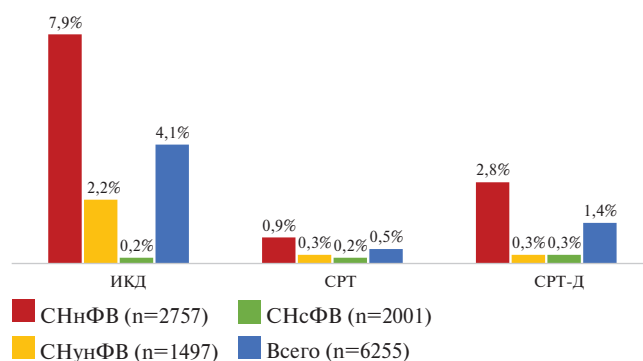


Рис. 2. Доля пациентов с имплантированными внутрисердечными устройствами во всей группе и в подгруппах в зависимости от ФВ.

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора.

чем двукратно снизить общую смертность [19], представляет существенную возможность для улучшения прогноза пациентов с СН и увеличения продолжительности жизни на уровне регионов и РФ в целом. В представленном исследовании на старте наблюдения наблюдалась высокая доля пациентов, получавших ББ, иРААС, АМР и иНГТ2 (81,0%, 80,2%, 64,4%, 16,9%, соответственно), превышающая таковые по данным ранее опубликованных отечественных [7, 8, 20] и зарубежных исследований (для АМР и АРНИ) [13, 14]. В исследовании национальной базы данных Дании из 26779 пациентов с СНнФВ терапию ББ, иРААС и АМР получали 80,8%, 76,5% (плюс 2,1% АРНИ) и 30,1% пациентов [13]. В шведском регистре среди всех пациентов с СН частота назначения ББ и иРААС была выше (88,1% и 87,2%), но АМР использовались существенно реже, чем в представленной работе (36,3%) [14].

Кроме того, нами показано, что в динамике после визита 1 отмечалось уменьшение доли пациентов, получающих одно- и двухкомпонентную терапию, и увеличение доли пациентов, получающих тройную и квадротерапию ХСН. Тем не менее в когорте пациентов с СНнФВ только 24% после визита 1 получали рекомендованную квадротерапию. Действительно, несмотря на существенный прирост терапии иНГТ2 после визита 1, по сравнению с современными данными в региональных центрах СН [6] частота назначения данного класса препаратов в представленном исследовании была низкая. Недостаточное использование современной комбинированной РБМТ СН в реальной клинической практике наблюдается и в других странах [13, 14]. Изучение барьеров в назначении оптимальной терапии СН и использование доказанных методов увеличения охвата РБМТ [21], непрерывные образовательные мероприятия могут

позволить уменьшить существующий разрыв между научными достижениями и практической деятельностью и быстрее внедрить стратегии с доказанной эффективностью в клиническую практику.

Ограничения исследования. Исследование "ПРИОРИТЕТ-ХСН" специально спланировано с целью получения данных о клинико-демографических характеристиках амбулаторных пациентов с СН в РФ и рутинной терапии и оценке соответствия лечения СНнФВ действующим клиническим рекомендациям. Представленный промежуточный анализ имеет ряд ограничений. Данные, полученные при первичном анализе информации для первых включенных 6500 пациентов, могут отличаться от данных, которые будут получены при анализе всей когорты исследования (20000 пациентов). Действительно, для ряда параметров информация отсутствовала в базе данных на момент выполнения данного анализа.

В исследование включались только пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, что предполагает возможные отличия от генеральной совокупности амбулаторных пациентов с СН в РФ. Выполненный анализ различий пациентов, включенных в шведский регистр, по сравнению с не включенными пациентами с СН из национальной базы данных Швеции, демонстрирует существенные различия в клинико-демографических характеристиках, проводимой терапии и исходах [22].

Также наблюдение у врача предполагает активное посещение медицинской организации, в то время как тяжелые пациенты могут зачастую быть лишены физической возможности активного наблюдения и исключены из потенциальных участников исследования. Тем не менее на этапе инициации центров-участников и индивидуального инструктирования

врачей-исследователей подчеркивалась важность последовательного набора всех наблюдающихся пациентов с СН.

Недавнее время набора и большой объем выборки делает представленный промежуточный анализ наиболее полномасштабным и современным исследованием реальной амбулаторной практики ведения СН в РФ и потому ценным с точки зрения валидных данных и предпринимаемых на их основе управленческих решений.

Заключение

Анализ характеристик крупной амбулаторной когорты пациентов с СН демонстрирует относительно молодой возраст, преобладание мужчин, фенотипа СНнФВ и II ФК, частые ассоциации развития заболевания с АГ, ИБС и ФП/ТП, высокую долю пациентов с некардиальными коморбидными состояниями. Выявленная высокая распространенность ХБП требует особого внимания и отдельного анализа. Несмотря на частое использование отдельных классов РБМТ, недостаточное назначение оптимальной квадротерапии и электрофизиологических методов лечения при СНнФВ подчеркивает важность разработки и внедрения стратегий улучшения качества медицинской помощи для улучшения прогноза пациентов.

Благодарности. Авторы благодарят всех врачей-исследователей и пациентов, принимающих участие в исследовании, а также руководителей медицинских организаций за содействие в организации и проведении исследования.

Отношения и деятельность. Исследование проводится при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Soloveva AE, Endubaeva GV, Avdonina NG, et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S3):4621. (In Russ.) Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В., Авдонина Н. Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S3):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621.
4. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
5. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satiykova DF, Tereshchenko SN. The First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Kardiologia.* 2015;55(5):22-8. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2015;55(5):22-8. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28.
6. Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, et al. The first results of advanced medical care for chronic heart failure in different regions of the Russian Federation. Part II: Application of the main drugs for chronic heart failure and dynamics of hospitalizations. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(2):29-34. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Свирида О. Н. и др. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в различных регионах Российской Федерации. Часть II. Частота применения основных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и динамика количества госпитализаций. *Кардиологический вестник.* 2023;18(2):29-34. doi:10.17116/Cardiobulletin20231802129.
7. Gilyarevsky SR, Gavrilov DV, Gusev AV. Retrospective analysis of electronic health records of patients with heart failure: the first Russian experience. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4502. (In Russ.) Гиляревский С. Р., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4502. doi:10.15829/1560-4071-2021-4502.
8. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения

- пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
9. Sitnikova MY, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. *Kardiologiya*. 2015;55(10):5-13. (In Russ.). Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):5-13. doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
 10. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456. EDN LKSHVP.
 11. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 12. 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.
 13. Johansen ND, Vaduganathan M, Zahir D, et al. A Composite Score Summarizing Use and Dosing of Evidence-Based Medical Therapies in Heart Failure: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2023;16(2):e009729. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009729.
 14. Stolfo D, Lund LH, Benson L, et al. Persistent High Burden of Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum in a Nationwide Setting. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(22):e026708. doi:10.1161/JAHA.122.026708.
 15. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84. doi:10.1093/eurjhf/hft134.
 16. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, et al. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013-2014 epidemiological follow-up study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(1):15-20. doi:10.1080/20009666.2016.1264696.
 17. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
 18. Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351.
 19. Tromp J, Ouwkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84. doi:10.1016/j.jchf.2021.09.004. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2022;10(4):295-6.
 20. Fomin IV, Polyakov DS, Vaisberg AR. 25 years of chronic heart failure treatment in clinical practice in the Russian Federation — are we doing everything right in 2022? *Medical Almanac*. 2022;(4):27-37. (In Russ.) Фомин И.В., Поляков Д.С., Вайсберг А.Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ — все ли мы правильно делаем в 2022 году? *Медицинский альманах*. 2022;(4):27-37.
 21. Van Spall HGC, Fonarow GC, Mamas MA. Underutilization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure: Can Digital Health Technologies PROMPT Change? *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(22):2214-8. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.351.
 22. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, et al. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1107-16. doi:10.1002/ejhf.762.



Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД), Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), Всероссийской общественной организации "Ассоциация детских кардиологов России"

Сопредседатели: Дроздов Д. В.* (Москва), Макаров Л. М. (Москва).

Члены Рабочей группы: Баркан В. С. (Чита), Газашвили Т. М. (Москва), Ефимова В. П. (Москва), Жук М. Ю. (Москва), Иртыга О. Б. (Санкт-Петербург), Калинин Л. А. (Москва), Ковалёв И. А. (Москва), Комолятова В. Н. (Москва), Пармон Е. В. (Санкт-Петербург), Рогоза А. Н. (Москва), Стручков П. В. (Москва), Татаринова А. А. (Санкт-Петербург), Терегулов Ю. Э. (Казань), Трешкур Т. В. (Санкт-Петербург), Шутов Д. В. (Москва).

Все члены Рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке методических рекомендаций.

Ключевые слова: электрокардиограмма, регистрация, отведения, фильтрация.

Благодарности. Члены Рабочей группы выражают признательность всем коллегам, участвовавшим в обсуждении проекта на всех стадиях его подготовки.

Выражаем признательность Зиминной Анне Михайловне за подготовку иллюстраций в методических рекомендациях.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Дмитрий Владимирович Дроздов, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории ЭКГ ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова" Минздрава РФ, член Совета Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики" (РАСФД), cardioexp@gmail.com.

Рукопись получена 11.09.2023

Принята к публикации 29.09.2023



Для цитирования: Дроздов Д. В., Макаров Л. М., Баркан В. С., Газашвили Т. М., Ефимова В. П., Жук М. Ю., Иртыга О. Б., Калинин Л. А., Ковалёв И. А., Комолятова В. Н., Пармон Е. В., Рогоза А. Н., Стручков П. В., Татаринова А. А., Терегулов Ю. Э., Трешкур Т. В., Шутов Д. В. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5631. doi:10.15829/1560-4071-2023-5631. EDN JAVUJL

Resting 12-lead electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines

Russian Society of Cardiology (RSC)

Developed with the special contribution of the Russian Functional Diagnostics Association, Russian Holter Monitoring and Non-invasive Electrophysiology Society, Russian Pediatric Cardiology Association.

Co-Chairpersons: Drozdov D. V.* (Moscow), Makarov L. M. (Moscow).

Task Force Members: Barkan V. S. (Chita), Gazashvili T. M. (Moscow), Efimova V. P. (Moscow), Zhuk M. Yu. (Moscow), Irtyuga O. B. (St. Petersburg), Kalinin L. A. (Moscow), Kovalev I. A. (Moscow), Komolyatova V. N. (Moscow), Parmon E. V. (St. Petersburg), Rogozha A. N. (Moscow), Struchkov P. V. (Moscow), Tatarinova A. A. (St. Petersburg), Teregulov Yu. E. (Kazan), Treshkur T. V. (St. Petersburg), Shutov D. V. (Moscow).

All Task Force members declare no conflict of interest in the preparation of guidelines.

Keywords: electrocardiography, recording, leads, filtering.

Acknowledgments. Task Force members are grateful to all colleagues who participated in the discussion of the project at all preparation stages. We are grateful to Anna Mikhailovna Zimina for preparing the figures in the guidelines.

*Corresponding author: cardioexp@gmail.com

Received: 11.09.2023 **Accepted:** 29.09.2023

For citation: Drozdov D. V., Makarov L. M., Barkan V. S., Gazashvili T. M., Efimova V. P., Zhuk M. Yu., Irtyuga O. B., Kalinin L. A., Kovalev I. A., Komolyatova V. N., Parmon E. V., Rogozha A. N., Struchkov P. V., Tatarinova A. A., Teregulov Yu. E., Treshkur T. V., Shutov D. V. Resting 12-lead electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5631. doi:10.15829/1560-4071-2023-5631. EDN JAVUJL

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	107
Введение	107
Термины и определения	107
Безопасность пациента и персонала	108
Квалификация медицинского персонала	109
Условия регистрации ЭКГ	109
Минимальные требования к аппарату ЭКГ	110
Выполнение регистрации ЭКГ	111
Предотвращение артефактов записи, использование фильтрации сигналов	118
Требования к печатной копии ЭКГ	120
Действия при выявлении на ЭКГ потенциально опасных изменений	121
Регистрация ЭКГ покоя в педиатрической практике	122
Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях	123
Литература/References	125
Приложение А1. Состав Рабочей группы	126
Приложение А2. Методология разработки методических рекомендаций	127
Приложение Б. Алгоритм действий медицинского работника при регистрации ЭКГ покоя в 12 отведениях	128
Приложение В. Пример информации для пациента	129

Список сокращений и условных обозначений

МР — методические рекомендации
СОП — стандартная операционная процедура
СЛР — сердечно-легочная реанимация
УДД — уровень достоверности доказательств

УУР — уровень убедительности рекомендаций
ЧСЖ — частота сокращений желудочков
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография

Введение

Методические рекомендации (МР) устанавливают требования к регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в общепринятой системе 12 отведений и направлены на унификацию процедуры регистрации ЭКГ с целью получения сопоставимых по качеству и условиям регистрации ЭКГ во всех медицинских организациях.

Код и название медицинской услуги¹: А05.10.006 Регистрация электрокардиограммы².

В данных МР представлена информация для всех медицинских работников (среднего медицинского персонала и врачей), которые регистрируют ЭКГ в состоянии покоя у взрослых и детей в рамках своих обязанностей вне зависимости от дальнейшего способа обработки записи (на бумажном носителе, в медицинской информационной системе, с использованием телемедицинских систем и т.п.).

Данные МР не устанавливают требований и условий регистрации ЭКГ во время нагрузочного или другого функционального тестирования, амбулаторного (холтеровского) мониторирования ЭКГ, ЭКГ с дополнительными методами обработки сигнала (например, ЭКГ высокого разрешения, анализ поздних потенциалов, векторкардиография и др.), ЭКГ-синхронизации при получении и анализе медицинских изображений, длительному мониторированию ЭКГ, в т.ч. с использованием телеметрии и при мониторировании жизненно важных параметров организма, самостоятельную регистрацию ЭКГ пациентами в любых условиях.

Данные МР не устанавливают требований к анализу и описанию (аннотации) зарегистрированных ЭКГ². Эти процедуры являются отдельными медицинскими услугами и должны выполняться по правилам соответствующих регламентирующих документов³, рекомендациям профильных организаций

специалистов и отражены в отдельных методических и клинических рекомендациях.

Термины и определения⁴

Электрокардиограмма (ЭКГ) — зависимость разности(ей) потенциалов, отражающих электрическую активность сердца, от времени⁵ [1], и ее(их) графическое представление.

Регистрация ЭКГ — процесс получения данных об электрической активности сердца в аналоговой или цифровой форме для отображения ЭКГ на бумажном носителе или на графическом дисплее, обеспечения обработки этих данных, их хранения и передачи, в т.ч. в медицинские информационные системы⁵.

Отведение ЭКГ — зафиксированная разность потенциалов между двумя или более электродами, сформированная по определенным правилам⁵.

Общепринятые отведения — набор из 12 отведений ЭКГ, регистрируемых в настоящее время в большинстве случаев. Эти отведения анализируются врачом в совокупности. Включают в себя отведения от конечностей (I, II, III, aVR, aVL, aVF) и грудные отведения (с V₁ по V₆)⁵ [1].

Дополнительные отведения — отведения ЭКГ, регистрируемые со специальными целями, например, отведения по Небу, по Слапаку-Партильи, высокие и низкие грудные, ортогональные отведения и т.п. Данные МР не устанавливают требований к регистрации дополнительных отведений и рекомендаций по их применению [1].

Отведение (канал) ритма — отведение ЭКГ, выбранное для регистрации с продолжительностью, превышающей таковую в других отведениях, используемое преимущественно для анализа нарушений ритма и проводимости сердца.

Электрокардиограф — автономный прибор с сетевым или внутренним источником питания для регистрации ЭКГ, как минимум 12 общепринятых отведений, и вывода зарегистрированной ЭКГ на

¹ Код в проекте новой номенклатуры медицинских услуг: 05.НТА.04.002.999.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017г № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (с изменениями на 24 сентября 2020г). <https://base.garant.ru/71805302/>. Дата обращения 25.07.2022.

³ Приказ Минздрава России от 30.11.1993 № 283 "О совершенствовании службы функциональной диагностики в учреждениях здравоохранения Российской Федерации" Электронный ресурс: <https://login.consultant.ru/link/?req=doc&demo=2&base=EXP&n=427821&dst=1000000001>. Дата обращения 25.07.2022.

⁴ Упорядочены в порядке упоминания в данном разделе.

⁵ ГОСТ ИЕС 60601-2-51-2011 Изделия медицинские электрические. Часть 2-51. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к регистрирующим и анализирующим одноканальным и многоканальным электрокардиографам; ГОСТ Р МЭК 60601-2-25-2016 Изделия медицинские электрические. Часть 2-25. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к электрокардиографам.

бумажный носитель [2, 3]. Может оснащаться дисплеем, автоматическим анализом ЭКГ, портами для передачи данных во внешние информационные системы и другими функциональными блоками. Любой электрокардиограф должен обеспечивать печать ЭКГ на бумажном носителе в масштабе 10 мм/мВ и скоростями развертки 25 или 50 мм/с по выбору пользователя⁵.

Электрокардиорегистратор — прибор для получения как минимум 12 общепринятых отведений ЭКГ и передачи зарегистрированного сигнала во внешние отображающие или вычислительные устройства (компьютер, планшет и т.п.). Отображение ЭКГ осуществляется установленным на вычислительном устройстве программным обеспечением, которое должно обеспечивать отображение ЭКГ в масштабе 10 мм/мВ и скоростями развертки 25 и 50 мм/с по выбору пользователя. Программное обеспечение может проводить автоматический анализ ЭКГ, но это требование не обязательно.

Аппарат ЭКГ — собирательный термин, объединяющий электрокардиографы и электрокардиорегистраторы, последние — подключенные к необходимым для их правильного применения внешним вычислительным устройствам, устройствам отображения и печати зарегистрированных ЭКГ.

Синхронная регистрация ЭКГ — синхронизированная по времени регистрация всех 12 общепринятых отведений ЭКГ.

Последовательная регистрация ЭКГ — каждое отведение ЭКГ или группа отведений регистрируется в разное время.

Скорость развертки — скорость носителя записи в электрокардиографах, измеряемая в мм/с, или эквивалентная по физическому смыслу величина при выводе ЭКГ на принтер или дисплей⁵ (шкала времени).

Масштаб (коэффициент усиления) — отношение графически представленной амплитуды выходного сигнала (на бумаге или на дисплее) к величине входного сигнала, измеренного в милливольт, выражается в мм/мВ⁵.

Маркировка ЭКГ — нанесение дополнительной информации об особенностях или условиях регистрации данной ЭКГ на бумажный носитель или внесение аналогичных данных в медицинскую информационную систему.

Идентификация ЭКГ — нанесение данных пациента на ЭКГ на бумажном носителе, на специальной бланке, к которому ЭКГ приклеивается, или внесение этих сведений в электронную запись, включающую ЭКГ, медицинской информационной системы.

Диспозиция (перемещение) электродов — сознательное, необходимое в данной клинической ситуации, маркированное изменение расположения лю-

бого числа электродов при регистрации ЭКГ относительно мест их расположения в обычных случаях.

Экстренное исследование — регистрация ЭКГ пациенту с внезапным острым заболеванием или состоянием, обострением хронического заболевания, представляющего непосредственную угрозу жизни пациенту (в соответствии со ст. 32⁶).

Неотложное исследование — регистрация ЭКГ пациенту с внезапным острым заболеванием или состоянием, обострением хронического заболевания, однако без признаков непосредственной угрозы жизни пациенту (в соответствии со ст. 32⁶).

Плановое исследование — регистрация ЭКГ при проведении скрининговых обследований, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся непосредственно угрозой жизни пациента, при которых отсрочка регистрации ЭКГ на некоторое время не повлечет за собой высокие риски для здоровья пациента (в соответствии со ст. 32⁶).

Стандартная операционная процедура (СОП) — стандарт медицинской организации, устанавливающий обязательные для исполнения инструкции по выполнению рабочих процедур и документально оформленные по правилам, установленным медицинской организацией [4, 5].

Врачебный анализ ЭКГ — процесс и результат проведения измерений амплитуд и длительностей элементов ЭКГ, описания и интерпретации выявленных нарушений с формированием протокола, включающего заключение и трактовки результатов исследования, в т.ч. в совокупности с другими клиническими данными, выполняемый врачом (фельдшером).

Автоматический анализ ЭКГ — процесс и результаты выделения характерных элементов сигнала ЭКГ, измерения амплитуд и длительностей этих элементов, формирования производных показателей и др., выполняемый автоматически, без участия пользователя. Может включать формирование синдромального автоматического заключения, которое в любом случае должно быть подтверждено врачом соответствующей квалификации.

Безопасность пациента и персонала

Безопасность пациента и персонала при регистрации ЭКГ должна обеспечиваться соблюдением санитарно-противоэпидемических норм и правил, требований электро- и пожарной безопасности, требований руководств по эксплуатации аппаратов ЭКГ и принадлежностей к ним, а также СОП медицинской организации.

При регистрации ЭКГ должны соблюдаться общие правила проведения функциональных ис-

⁶ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп.) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 03.07.2022).

следований, соответствующие санитарные правила^{2,7,8}, [1], правила электро- и пожарной безопасности^{9,10}.

Немедицинское оборудование и приборы с сетевым питанием, не имеющие соответствующей степени защиты от поражения электрическим током (например, компьютеры, бытовые источники локального освещения и т.п.), должны располагаться не ближе 1,5 м от кушетки в целях обеспечения норм электробезопасности⁹ (рис. 1).

Кабинет медицинской организации для регистрации ЭКГ должен иметь электропитание в соответствии с требованиями производителя аппарата ЭКГ с сетевым питанием. При использовании аппаратов ЭКГ, требующих заземления, кабинет должен быть оснащен заземлением, которое должно быть технически освидетельствовано и исправно. Категорически запрещается использовать суррогатные системы заземления (на арматуру здания, трубопроводы и т.п.)⁹.

В медицинской организации должны быть разработаны и утверждены СОП [4-6] по регистрации ЭКГ, а персонал должен соблюдать эти СОП.

Разработанные в медицинских организациях СОП не должны противоречить основным требованиям, изложенным в настоящих МР.

Квалификация медицинского персонала

Регистрация ЭКГ как важнейший этап одной из основных и широко используемых диагностических процедур может выполняться специалистом со средним или высшим медицинским образованием, любой квалификационной категории, при условии получения базовой теоретической и практической подготовки по регистрации ЭКГ и регулярной переподготовки, если это входит в должностные обязанности специалиста.

Как правило, регистрация ЭКГ производится средним медицинским персоналом.

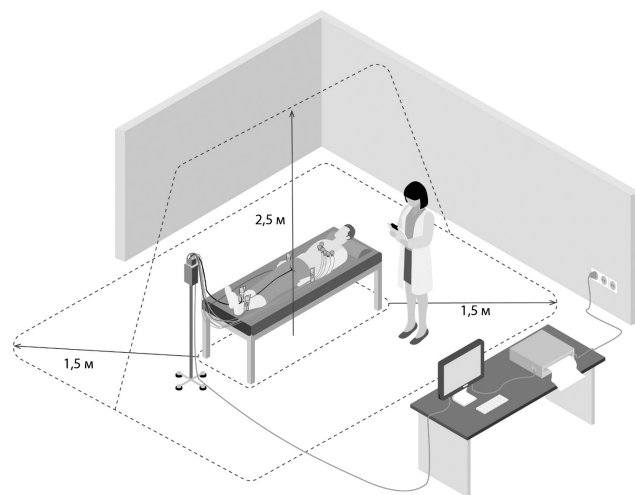


Рис. 1. Схема размещения электрического оборудования при регистрации ЭКГ с учетом правил электробезопасности.

Медицинский работник, проводящий регистрацию ЭКГ, должен знать и обладать практическими навыками¹¹ [6]:

- использования аппарата ЭКГ на конкретном рабочем месте;
- расположения электродов для регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях (Раздел "Проведение регистрации ЭКГ");
- самостоятельно распознавать изменения ЭКГ, угрожающие жизни пациента, например: фибрилляцию желудочков, асистолию, существенные смещения сегмента *ST*, выраженную брадикардию и т.п. (Раздел "Действия при выявлении на ЭКГ потенциально опасных изменений");
- выбора ЭКГ фильтров и других настроек аппарата для конкретных ситуаций применения (Раздел "Предотвращение артефактов записи, использование фильтрации сигналов");
- работы с медицинской информационной системой, если аппарат ЭКГ используется совместно с ней, или медицинская информационная система используется в деятельности медицинской организации.

Условия регистрации ЭКГ

Регистрация ЭКГ проводится по медицинским показаниям в экстренной, неотложной и плановой формах в следующих условиях⁶:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение

⁷ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 декабря 2016г № 997н "Об утверждении Правил проведения функциональных исследований". <http://ivo.garant.ru/#/document/71611460/paragraph/1:0> (дата обращения 25.06.2021).

⁸ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020г № 44 Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400063274/> (дата обращения 25.06.2022).

⁹ ГОСТ ИЕС 60601-1-1-2011 Изделия медицинские электрические. Часть 1-1. Общие требования безопасности. Требования безопасности к медицинским электрическим системам. Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/1200100810?section=text>.

¹⁰ Федеральный закон от 22.07.2008 № 123-ФЗ (ред. от 14.07.2022) "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности" Электронный ресурс: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_78699/6e24082b0e98e57a0d005f9c20016b1393e16380/ (дата обращения 25.07.2022).

¹¹ Приказ Минздрава России от 10.02.2016 № 83н "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.03.2016 N 41337). Электронный ресурс: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195259/ (дата обращения 25.07.2022).

в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- при оказании скорой, в т.ч. скорой специализированной, медицинской помощи.

Регистрация ЭКГ в стационарных и амбулаторных медицинских организациях проводится как в кабинетах функциональной диагностики, так и в палатах, кабинетах или иных местах пребывания пациента или оказания ему медицинской помощи.

Размеры кабинета функциональной диагностики, параметры микроклимата и чистоты воздуха, освещенности регламентируются действующими санитарными и строительными нормами^{8,12,13}.

Для регистрации ЭКГ покоя кабинет должен быть оснащен кушеткой. Кушетка должна соответствовать, как минимум, следующим требованиям:

- быть устойчивой;
- для использования во взрослой практике выдерживать нагрузку до 150 кг, а в педиатрии — соответствовать по допустимой нагрузке массе тела обследуемых пациентов;
- размеры кушетки должны обеспечивать комфортное положение пациентов всех возрастных групп, которым проводится исследование в кабинете (рекомендуемые размеры ложа для взрослых не менее 195×70 см);
- высота кушетки должна обеспечивать удобство работы медицинского персонала и комфорт пациента при размещении на ней, если высота кушетки превышает 70 см, то она должна быть укомплектована устойчивой ступенькой или пандусом для обеспечения комфорта и безопасности пациента;
- иметь регулируемый подголовник;
- иметь полумягкую обивку;
- покрытие кушетки должно быть устойчивым к дезинфекции и не электризоваться в процессе эксплуатации.

Регистрация ЭКГ пациентам с массой тела выше допустимой нагрузки кушетки или антропометрических размеров больше размеров ложа кушетки проводится в палатах на специализированной кровати.

Кушетка должна быть размещена так, чтобы обеспечить удобство работы медицинского персонала и приватность пациента. Например, кушетка может быть отгорожена ширмой от остального пространства кабинета.

При регистрации ЭКГ в палате пациент размещается на своей медицинской кровати.

При регистрации ЭКГ на дому пациент может размещаться на любой кровати, диване и другой мебели, обеспечивающей свободное размещение пациента в горизонтальном положении с полной опорой для спины, головы и шеи, рук и ног. При необходимости можно применить подушку.

При экстренной и неотложной регистрации ЭКГ допускается размещение пациента на полу или иной горизонтальной поверхности, обеспечивающей максимальное расслабление мышц. Также допускается (например, в случае угрозы аспирации рвотных масс) регистрация ЭКГ в положении на боку.

Вдоль кушетки, кровати или иного места регистрации ЭКГ не должны проходить кабели питания и удлинители.

Температура воздуха в помещении для плановой регистрации ЭКГ должна быть комфортной и исключать озноб пациента. В месте регистрации плановых ЭКГ не допускаются сквозняки и излишняя подвижность воздуха.

Кабинет медицинской организации для регистрации ЭКГ должен быть укомплектован запасом необходимых принадлежностей и расходных материалов (электроды, проводящая среда, средства подготовки кожи, антисептики и т.п.).

В кабинете медицинской организации для регистрации ЭКГ должен быть рабочий запас принадлежностей и средства для текущей и заключительной уборки, должны быть средства оказания экстренной помощи и т.п. согласно действующим санитарным правилам^{7,8} [6].

Минимальные требования к аппарату ЭКГ

Используемый для регистрации ЭКГ аппарат и его принадлежности (кабель пациента, электроды, проводящая среда и т.п.) должен быть зарегистрирован в установленном порядке и разрешен к применению в медицинской практике. Проверить наличие регистрационного удостоверения можно на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения¹⁴.

Для регистрации ЭКГ покоя начальная настройка аппарата ЭКГ должна быть следующей¹⁵:

- Продолжительность синхронной регистрации общепринятых отведений для врачебного описания должна быть не менее 5 с¹⁶ [2, 3].

ПаС

¹⁴ Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Электронный ресурс: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (Обращение 07.02.2022).

¹⁵ Федеральный закон "Об обеспечении единства измерений" от 26.06.2008 № 102-ФЗ (с изм. и доп.) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_77904/ (дата обращения 03.07.2022).

¹⁶ Eldridge J, et al. Recording a standard 12-lead electrocardiogram. An approved methodology by the Society of Cardiological Science and Technology (SCST). Clinical guidelines by consensus. — 2014. Электронный ресурс. https://scst.org.uk/wp-content/uploads/2020/02/SCST_ECG_Recording_Guidelines_2017am.pdf (Обращение 07.02.2022).

¹² СП 158.13330.2014 Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования (с Изменениями № 1, 2, 3). Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/1200110514?section=text>.

¹³ СП 319.1325800.2017 Здания и помещения медицинских организаций. Правила эксплуатации. Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/556610332?section=text>.

- Продолжительность синхронной регистрации общепринятых отведений в аппаратах ЭКГ с автоматической обработкой ЭКГ должна быть не менее требуемой для автоматической обработки (как правило, не менее 10 с)¹⁶ [2, 3].

ПаС

- Продолжительность регистрации отведения ритма должна быть не менее 20 с¹⁶ [2, 3].

ПаС

- Скорость регистрации ЭКГ должна быть установлена 25 или 50 мм/с согласно СОП медицинской организации¹⁶ [2, 3].

ИС

- Масштаб должен быть установлен 10 мм/мВ; функция автоматического выбора масштаба (при ее наличии в аппарате ЭКГ) должна быть отключена¹⁶ [2, 3].

ИС

- В области нижних частот ограничение полосы пропускания должно быть не выше 0,05 Гц, чтобы избежать искажений положения сегмента *ST* и других горизонтальных элементов ЭКГ¹⁶ [2, 3].

ИС

- В области верхних частот полоса пропускания должна быть не ниже 100 Гц, чтобы избежать амплитудных искажений комплекса *QRS*¹⁶ [2, 3].

ПаС

Если автоматический режим регистрации ЭКГ не предусмотрен в конкретном аппарате или возможности его настройки не отвечают указанным требованиям, аналогичные настройки должны быть установлены вручную.

В компьютеризированных аппаратах ЭКГ, позволяющих изменять настройки вывода ЭКГ на экран или бумагу после записи сигнала, рекомендуется устанавливать указанные выше параметры и во время регистрации для обеспечения качества выполнения исследования.

Выполнение регистрации ЭКГ

Назначение регистрации ЭКГ

Плановая регистрация ЭКГ производится при наличии направления, форма которого устанавливается распорядительной документацией⁷.

Направление на ЭКГ содержит⁷:

- наименование и адрес медицинской организации;
- фамилию, имя, отчество пациента, дату его рождения;
- номер медицинской карты пациента;
- диагноз основного заболевания и код диагноза;
- дополнительные клинические сведения (основные симптомы, результаты проведенных лабораторных, инструментальных и иных видов исследований, описание медицинских вмешательств (манипуляций, операций) (при необходимости));

- фамилию, имя, отчество и должность лечащего врача (фельдшера, акушерки).

При направлении пациента для регистрации ЭКГ в другую медицинскую организацию дополнительно указывается⁷:

- наименование медицинской организации, в которую направляется пациент для регистрации ЭКГ;

- контактный телефон и адрес электронной почты лечащего врача (фельдшера, акушерки).

Решение об экстренной и неотложной регистрации ЭКГ принимает специалист, оказывающий медицинскую помощь в этих ситуациях.

При проведении профилактических и периодических медицинских осмотров, диспансеризации и др. направление на плановую регистрацию ЭКГ может оформляться в виде списка обследуемых лиц (пациентов) с указанием приведенной выше информации. При работе в медицинской информационной системе направление или список направлений может формироваться автоматически (полностью или частично) и применяться в электронной форме.

Плановая регистрация ЭКГ может проводиться в любое время, желательно в условиях спокойного расслабленного бодрствования, в утренние часы до приема пищи или через несколько часов после него. Регистрация ЭКГ непосредственно после приема пищи может приводить к позиционным изменениям ЭКГ. Желательно, чтобы пациент перед регистрацией ЭКГ не курил, не употреблял пищу и напитки, повышающие частоту сердечных сокращений (ЧСС), был в состоянии спокойного бодрствования.

Пример информации для пациента об ЭКГ в покое приведен в Приложении В. Рекомендуется, чтобы врач или иной медицинский работник, направляя пациента на регистрацию ЭКГ, ознакомил пациента (законных представителей) в доступной для него форме с назначенной процедурой с использованием приведенной информации для пациента.

Проведение регистрации ЭКГ

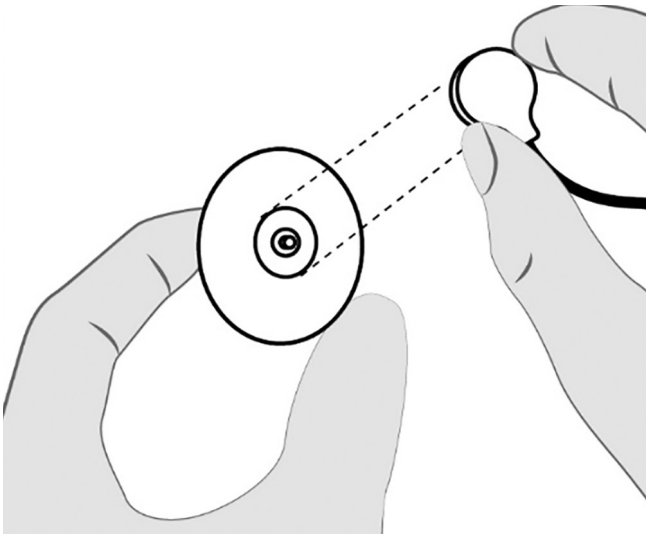
В начале рабочего дня:

- Убедиться в достаточном количестве и действующем сроке годности необходимых принадлежностей, расходных материалов, средств дезинфекции и т.п.

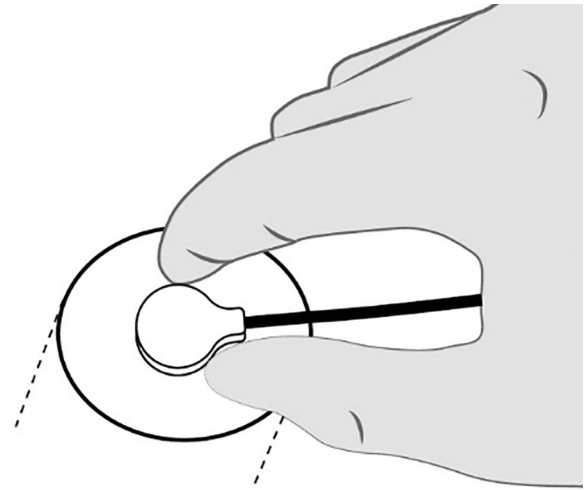
- Внешним осмотром убедиться в отсутствии повреждений корпуса аппарата ЭКГ, кабеля питания, проводника заземления (если требуется) кабеля пациента, электрической розетки, оценить исправность электродов многократного применения.

- При использовании одноразовых электродов — убедиться в достаточном запасе, целостности упаковки и действующем сроке годности.

- Убедиться в наличии и достаточном количестве средств для подготовки кожи и дезинфекции.



1. Подсоединение



2. Наклеивание

Рис. 2. Подсоединение и наклеивание одноразовых электродов с контактами центральной «кнопка-кнопка».

— Убедиться в наличии и достаточном запасе средств индивидуальной защиты для обеспечения требований санитарно-противоэпидемического режима.

— При работе в медицинской информационной системе — выполнить необходимую авторизацию и другие действия, необходимые перед регистрацией ЭКГ.

До регистрации ЭКГ:

— Включить аппарат ЭКГ и убедиться, что его режим работы по имеющимся индикаторам соответствует приведенному выше в Разделе "Минимальные требования к аппарату ЭКГ".

— Убедиться в надежном контакте электродов многократного применения со штекерами кабеля пациента, исправном состоянии электродных головок вакуумной системы крепления электродов или исправности средств подсоединения одноразовых электродов.

— Убедиться в целостности кабеля пациента.

— При регистрации ЭКГ "на потоке" и при небольших перерывах в работе аппарат ЭКГ рекомендуется не выключать.

Соблюдение санитарно-противоэпидемического режима при регистрации ЭКГ:

— перед регистрацией ЭКГ провести гигиеническую обработку рук персонала;

— использование нестерильных перчаток определяется действующими требованиями СОП;

— кушетка для пациента покрывается одноразовой пленкой;

— после каждого пациента проводят обработку электродов и кушетки дезинфицирующими салфетками;

— использованные одноразовые принадлежности, контактировавшие с пациентом (салфетки, пленки, ватные тампоны, электроды и т.п.), утилизируются как медицинские отходы соответствующего класса

опасности согласно схеме обращения с медицинскими отходами⁸, если не установлено иных требований по выполнению санитарно-противоэпидемических правил.

При плановой регистрации ЭКГ:

Представиться пациенту и сообщить, что ему будет выполнена регистрация ЭКГ. Объяснить цель исследования. При необходимости ответить на вопросы пациента касательно предстоящего исследования.

Уточнить фамилию, имя, отчество и дату рождения (при необходимости — другие идентификационные данные, например, номер истории болезни или амбулаторной карты, полиса ОМС, СНИЛС и т.п.) пациента и сверить с приведенными в направлении. Данный пункт требует особого внимания и необходим для предотвращения ошибок и нарушений идентификации ЭКГ.

Уточнить переносимость горизонтального положения и проблемы при ранее проведенных регистрациях ЭКГ. Рекомендуется уточнить анамнез (прежде всего, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы) и наличие имплантатов грудных желез у женщин, имплантированного антиаритмического или ресинхронизирующего устройства и режим его работы, давность имплантации, при возможности попросить предоставить паспорт устройства или памятку пациента.

Попросить пациента освободить от одежды запястья, нижние трети голени и грудную клетку. Не допускается наложение электродов через одежду, хотя бы и тонкую. При необходимости помочь пациенту раздеться.

Подготовить медицинскую кушетку и попросить пациента лечь на спину. Голова должна быть несколько приподнята.

Осмотреть кожу в местах установки электродов, обработать антисептической салфеткой. Не устанавливать электроды на поврежденные участки кожи.

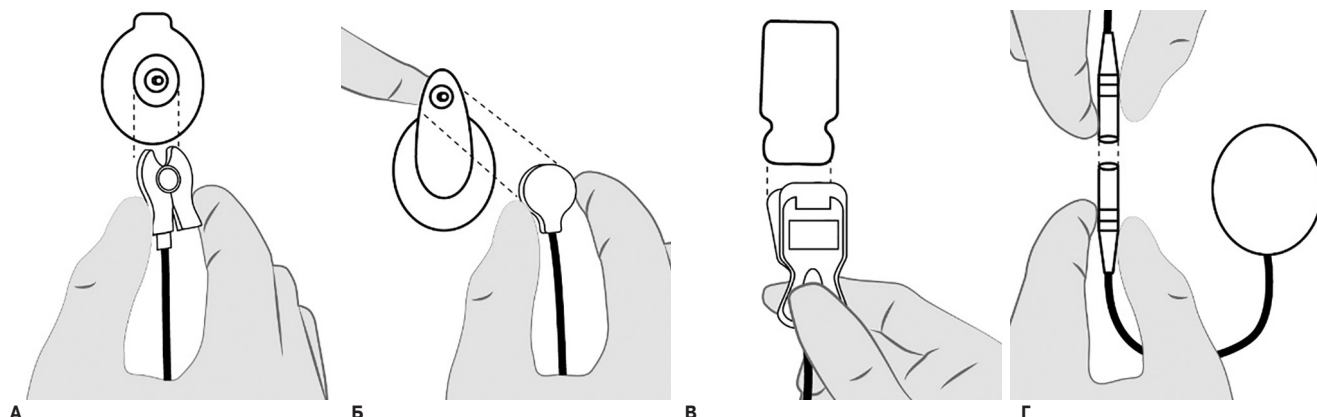


Рис. 3. Наклеивание и подсоединение разных вариантов одноразовых электродов. Пояснения в тексте.

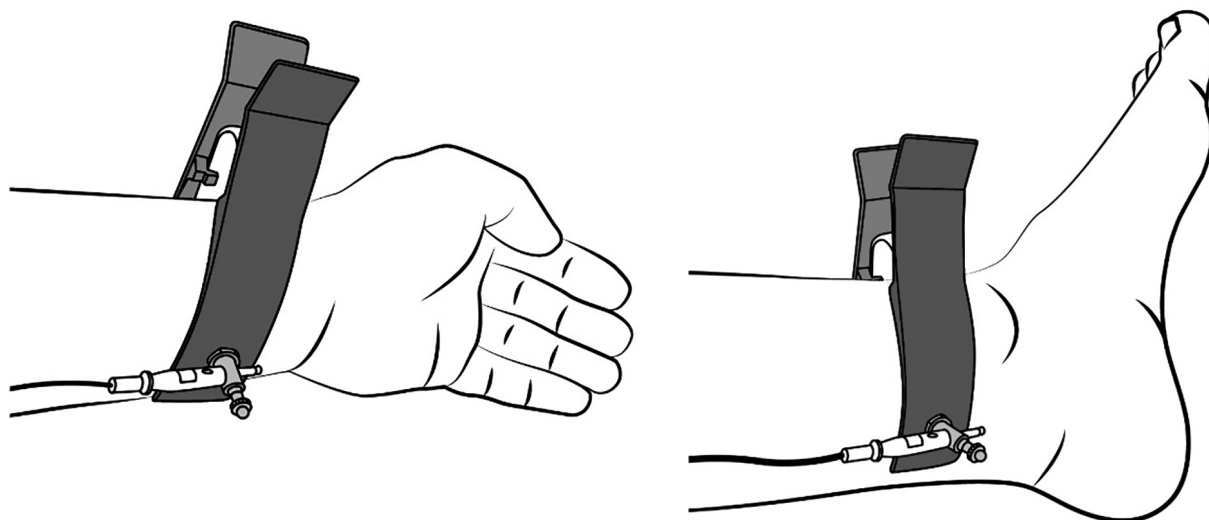


Рис. 4. Расположение многоразовых электродов на руках и ногах.

При использовании электродов многократного применения нанести проводящую среду на электроды или на кожу в местах их установки. При регистрации ЭКГ необходимо использовать проводящую среду (гель, спрей, пасту и т.п.) медицинского назначения, предназначенную производителем для регистрации электрических биосигналов. Проводящая среда может наноситься на кожу или на электроды, должна быть использована в достаточном количестве и равномерно распределена в пятне контакта кожа-электрод.

При использовании одноразовых электродов убедиться, что кожа в местах их установки сухая и не имеет значительного оволосения. Густые волосы необходимо удалить сбриванием или стрижкой, при отказе пациента можно использовать электроды многократного применения. Кожу для обезжиривания обработать спиртосодержащим антисептиком и высушить.

Внимание! Одноразовые электроды не допускают перестановку (переклейку). Поэтому важно безошибочно выбрать точку наложения, подготовить кожу и наклеить электрод. В зависимости от типа коннектора на электроде, его конструкции и типа коннектора на кабеле пациента отличается последователь-

ность действий по наклеиванию электродов и подсоединению кабеля.

Наиболее распространенные электроды с контактом "кнопкой", расположенной над контактной областью электрода, подсоединяются к разъему "кнопке" на кабеле *до наклеивания на кожу*. Важно не прилагать усилий над контактной частью электрода (рис. 2).

Разъем "крокодил" к контакту "кнопка" (рис. 3 А), разъем "кнопка" к контакту "кнопка" вне контактной области электрода (рис. 3 Б), разъем "клипса" к электроду с контактом "лепесток" (рис. 3 В), штекеры к контактам на проводах (рис. 3 Г) удобнее подключать после наклеивания электродов.

При использовании вакуумной системы наложения электродов¹⁷: обезжирить кожу и нанести *жидкую* проводящую среду на места установки электродов. Использование гелей и паст допускается только при соответствующей рекомендации производителя.

¹⁷ Вакуумная система наложения электродов — специальное устройство, обеспечивающее создание постоянного разряжения в электродных головках путем постоянного отсасывания воздуха насосом, создающее постоянное прижатие электродов к поверхности тела.

Таблица 1

Расположение электродов на конечностях при регистрации 12 общепринятых отведений ЭКГ¹⁸ [2, 3]

Электрод		Расположение
Цвет штекера	Буквенная маркировка	
Красный	R	Правая рука, передняя поверхность дистальной трети предплечья, на 3-5 см выше запястья
Желтый	L	Левая рука, передняя поверхность дистальной трети предплечья, на 3-5 см выше запястья
Зеленый	F	Левая нога, медиальная поверхность дистальной трети голени, на несколько сантиметров выше медиальной лодыжки
Черный	N	Правая нога, медиальная поверхность дистальной трети голени, на несколько сантиметров выше медиальной лодыжки

Таблица 2

Расположение электродов на грудной клетке при регистрации 12 общепринятых отведений ЭКГ¹⁸ [2, 3]

Электрод		Расположение
Цвет штекера	Буквенная маркировка	
Красный	C ₁	IV межреберье у правого края грудины
Желтый	C ₂	IV межреберье у левого края грудины
Зеленый	C ₃	Посередине между C ₂ и C ₄
Коричневый	C ₄	V межреберье по средне-ключичной линии
Черный	C ₅	По передне-подмышечной линии на горизонтальном уровне C ₄
Фиолетовый	C ₆	По средне-подмышечной линии на горизонтальном уровне C ₄

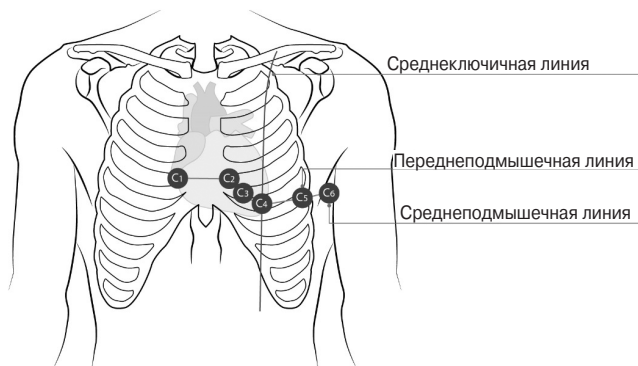


Рис. 5. Схема анатомических ориентиров для расположения электродов на грудной клетке при регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях.

Необходимо использовать проводящую среду медицинского назначения, предназначенную для регистрации электрических биосигналов.

Наложить электроды, начиная с конечностей. Электроды накладываются в соответствии с таблицами 1 и 2^{16,18} [2, 3].

¹⁸ ГОСТ ИЕС 60601-2-51-2011 Изделия медицинские электрические. Часть 2-51. Частные требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик к регистрирующим и анализирующим одноканальным и многоканальным электрокардиографам.

Таблица 3

Положение электродов при регистрации ЭКГ по Мейсону-Ликару (Mason-Likar) [7, 12]

Электрод		Расположение
Цвет штекера	Буквенная маркировка	
Красный	R	Правая подключичная ямка, правее среднеключичной линии
Желтый	L	Левая подключичная ямка, левее среднеключичной линии
Зеленый	F	Слева над подвздошным гребнем по переднеподмышечной линии
Черный	N	Справа над подвздошным гребнем по переднеподмышечной линии
	C ₁ ...C ₆	На передней поверхности грудной клетки согласно таблице 2

Таблица 4

Положение электродов при регистрации ЭКГ по Хану (Khan) [8]

Электрод		Расположение
Цвет штекера	Буквенная маркировка	
Красный	R	Правое плечо, передне-латеральная поверхность, снаружи от брюшка двуглавой мышцы, на горизонтальном уровне расположения электродов C ₄ ...C ₆
Желтый	L	Левое плечо, передне-латеральная поверхность, снаружи от брюшка двуглавой мышцы, на горизонтальном уровне расположения электродов C ₄ ...C ₆
Зеленый	F	На передней поверхности живота на 7,5 см ниже пупка и на 5 см левее средней линии
Черный	N	На передней поверхности живота на 7,5 см ниже пупка и на 5 см правее средней линии
	C ₁ ...C ₆	На передней поверхности грудной клетки согласно таблице 2

На рисунке 4 показано расположение электродов на руках и ногах. На рисунке 5 приведены анатомические ориентиры для расположения электродов на грудной клетке.

У пациентов с выраженным тремором конечностей, ампутациями конечностей, аномалиями грудной клетки и иными сложностями в расположении электродов в приведенных местах принимаются во внимание рекомендации Разделов "Регистрация ЭКГ покоя в педиатрической практике" и "Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях" [7-11].

ПьС

В таких случаях электроды с рук и ног накладывают по Мейсону-Ликару [22] (табл. 3, рис. 6), по Хану (табл. 4, рис. 7) [8] или по Лунду [9] (рис. 8). Основные отличия заключаются в переносе электродов с дистальных отделов конечностей на более проксимальные или на торс.

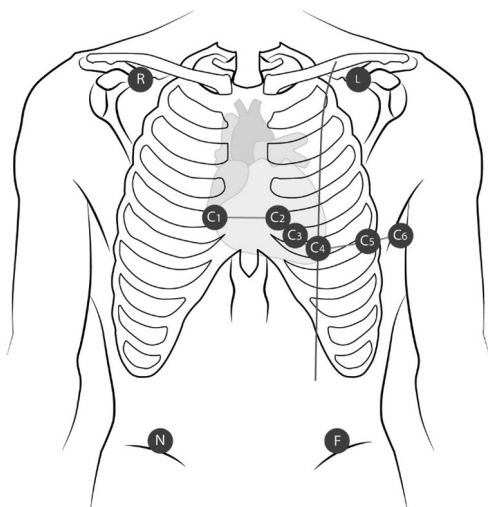


Рис. 6. Схема расположения электродов на грудной клетке и животе при регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях по Мейсону-Ликару [7].

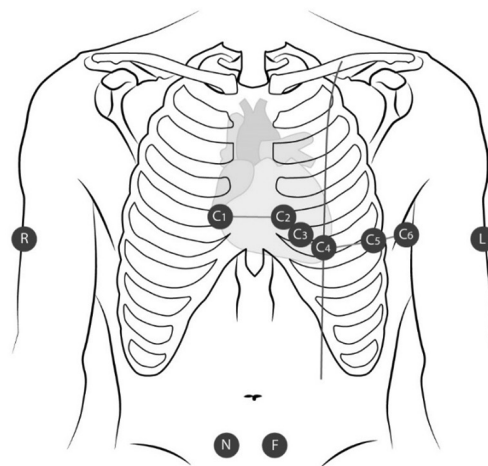


Рис. 7. Схема расположения электродов на грудной клетке, животе и плечах при регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях по Хану [8].

Зарегистрированные по этим схемам ЭКГ необходимо промаркировать "по Мейсону-Ликару", "по Хану" или "по Лунду", поскольку имеются сведения о неполном соответствии между ЭКГ со стандартным и смещенным положением электродов [8, 12-14].

Перемещение электродов с конечностей на торс может оказать влияние на расчетные показатели, характеризующие электрическую ось сердца, однако возможны и другие искажения формы всех зубцов ЭКГ.

При наложении электродов по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду необходимо использовать электроды того же типа, что и грудные. Исходя из этого требования, при использовании электродов многократного применения необходимо дополнительно иметь 4 грудных электрода, используемых вместо электродов для конечностей.

Электроды располагаются на ладонной поверхности нижней трети предплечий и на медиальной поверхности нижней трети голени.

Вариантом перемещения электродов на проксимальные отделы конечностей является расположение по Лунду (Lund) [9] (рис. 8), при котором электроды с запястий перемещаются на область головок плечевых костей, а с голени — располагаются над вертелами бедренных костей.

Установлено, что любое перемещение электродов проксимальнее их стандартных положений существенно уменьшают выраженность тремора [9-11].

При определении **мест установки грудных электродов** рекомендуется обратить внимание, что узкий промежуток между ключицей и I ребром не является межреберным промежутком¹⁶ [3, 15-18].

IC

Для правильного подсчета межреберных промежутков используется следующий прием:

1. Пальпацией определить край яремной вырезки грудины (рис. 9).

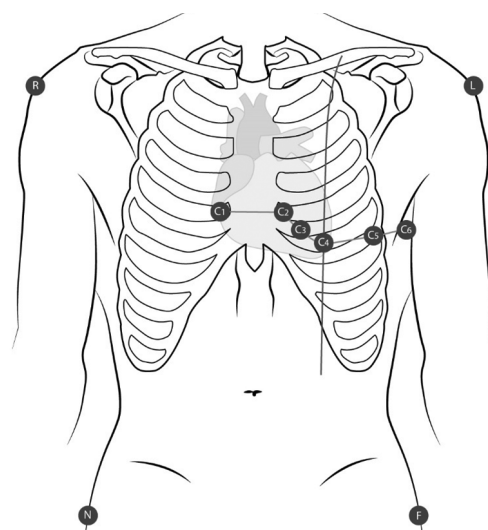


Рис. 8. Схема расположения электродов на грудной клетке, плечах и бедрах при регистрации ЭКГ в 12 общепринятых отведениях по Лунду [9].

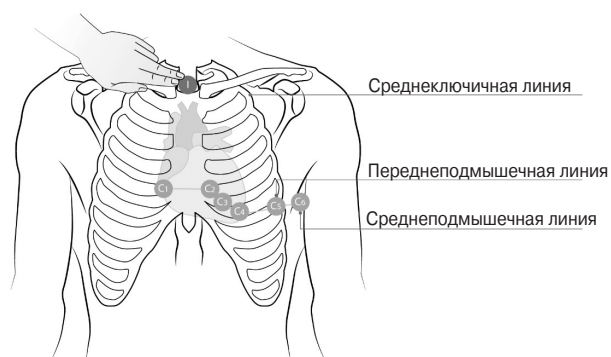


Рис. 9. Пальпация яремной вырезки грудины.

2. Смещая пальцы вниз, определить положение угла грудины (место несколько ниже манубриостерального сочленения, у взрослых — консолидированного), непосредственно рядом с которым или несколько ниже его при смещении по горизонтали

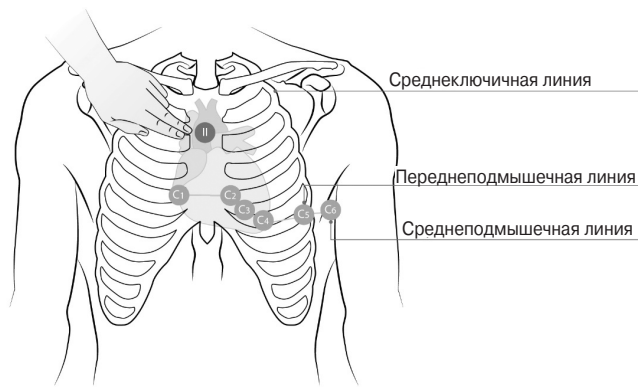


Рис. 10. Определение положения II межреберья.

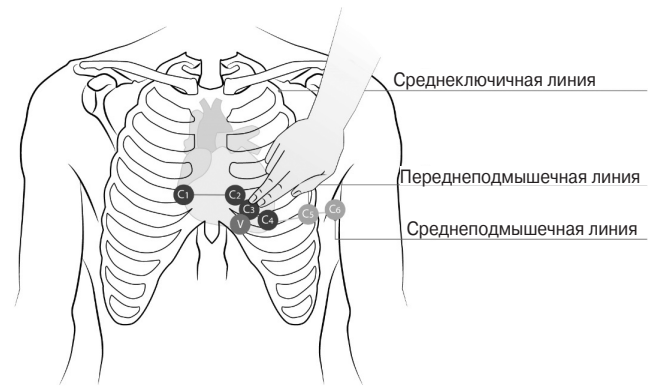


Рис. 13. Установка электрода C₃ между C₂ и C₄.

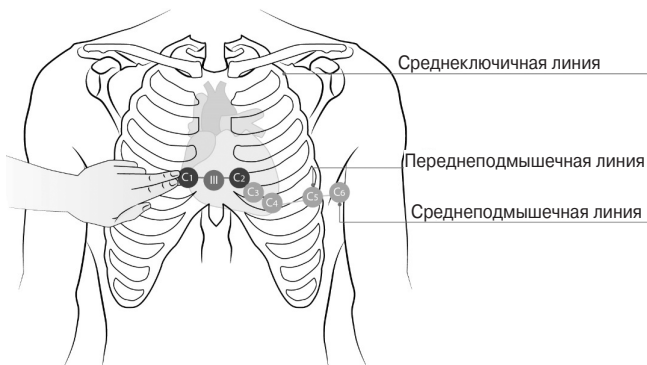


Рис. 11. Определение IV межреберья, установка электродов C₁ и C₂.

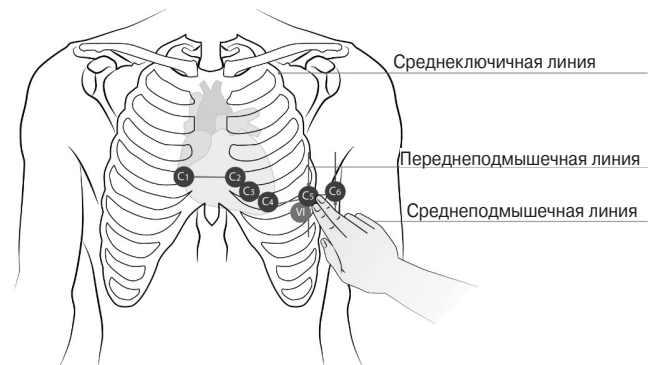


Рис. 14. Расположение электродов C₅ и C₆ на горизонтальной линии на уровне C₄.

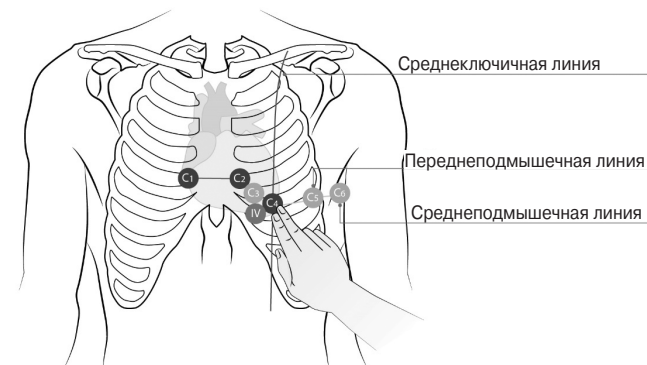


Рис. 12. Установка электрода C₄ в V межреберье по среднеключичной линии.

расположено II межреберье (рис. 10, оно находится между II и III ребрами).

3. От этого положения отсчитать III и IV межреберья (рис. 11).

4. Электроды C₁ и C₂ должны быть размещены в четвертом межреберье по краям грудины справа и слева от нее, соответственно.

5. После размещения C₁ и C₂ должен быть расположен C₄. C₄ располагается в пятом межреберье по среднеключичной линии (рис. 12).

6. Затем электрод C₃ помещается точно посередине прямой линии, соединяющей электроды C₂ и C₄ (рис. 13).

7. Электроды C₅ и C₆ размещаются по горизонтальной линии на уровне C₄ (не в V межреберье, а по горизонтальному уровню, на это надо

обратить внимание). Электрод C₅ располагается по передне-подмышечной линии, а C₆ — по среднеподмышечной линии (рис. 14).

Данный прием необходимо использовать при каждой установке грудных электродов, поскольку отказ от единого способа установки и определение анатомических ориентиров *на глаз* приводит к высокой вариабельности положения электродов и, соответственно, несопоставимым ЭКГ, особенно в динамике. Точность расположения электродов часто является основной причиной ошибок интерпретации ЭКГ и клинической оценки состояния пациента¹⁶ [17, 18].

У женщин электроды C₁, C₂, C₃ необходимо размещать в указанных выше положениях, а электроды C₄, C₅, C₆ должны быть размещены под левой грудной железой, что особенно важно у пациенток с грудными имплантатами, которые при размещении электродов над ними могут исказить форму ЭКГ в грудных отведениях [19-22].

ПаС

Рекомендуется накрыть грудь одеждой, простыней, пленкой, полотенцем и т.п., чтобы избежать смущения пациентов, склонных к этому.

Оценить качество полученной ЭКГ по дисплею аппарата ЭКГ (предпочтительный вариант). Если это невозможно, убедиться в отсутствии индикации обрывов электродов и произвести пробную регистрацию ЭКГ в течение 1-2 с.

Регистрация ЭКГ

Продолжительность синхронной регистрации общепринятых отведений для врачебного описания должна быть не менее 5 с, в аппаратах ЭКГ с автоматической обработкой ЭКГ — не менее требуемой для автоматической обработки (как правило, не менее 10 с), продолжительность регистрации отведения ритма — не менее 20 с. В случае отсутствия возможности регистрации отведения ритма, продолжительность непрерывной записи ЭКГ в II отведении для врачебного анализа должна быть не менее 15 с.

Рекомендации по продолжительности записи ЭКГ выбраны из компромисса между мотивацией экономии бумаги и ожидаемыми результатами врачебного анализа ЭКГ.

В случае выявления на зарегистрированной ЭКГ изменений, угрожающих развитием тяжелых осложнений, необходимо немедленно приступить к выполнению рекомендаций Раздела "Действия при выявлении на ЭКГ потенциально опасных изменений".

Во время регистрации ЭКГ обращайтесь внимание на отсутствие помех. При их наличии — следуйте инструкциям Раздела "Предотвращение артефактов записи, использование фильтрации сигналов".

Электрокардиографы современных моделей позволяют изменять число одновременно выводимых на ленту отведений ЭКГ. В большинстве случаев излишне плотное размещение отведений мешает клинической оценке ЭКГ врачом, поэтому следует избегать такое расположение отдельных отведений.

С учетом вероятности смещений изолинии и большой амплитуды комплексов *QRS* считается, что для неискаженного вывода одного отведения требуется полоса порядка 40 мм⁵.

ПаС

С учетом этого и возможности некоторого "перекрытия" таких полос в таблице 5 приводятся рекомендуемые форматы вывода ЭКГ на бумагу. Приведенные рекомендуемые форматы охватывают не все имеющиеся возможности печати и при использовании рекомендаций таблицы следует оценивать прежде всего удобство анализа зарегистрированной ЭКГ. Формат печати ЭКГ должен быть установлен в СОП применительно к парку имеющейся в медицинской организации аппаратуры.

Некоторые аппараты ЭКГ выводят результаты автоматической обработки сигнала ЭКГ. Это удобно для проверки работы автомата, но в рутинной медицинской практике полный вывод результатов автоматического анализа приводит к дополнительному расходу бумаги и потере времени на печать информации, не используемой или мало используемой врачом.

Часть результатов автоматического анализа, в большинстве случаев измеряемая и рассчитываемая без существенных ошибок, может быть рекомендована к выводу. С редкими или незначительными ошиб-

Таблица 5

Рекомендуемые форматы вывода ЭКГ

Ширина ленты/формат бумаги	Рекомендуемый формат печати ЭКГ
До 60 мм	По 1 отведению Возможна печать по 2 отведения
От 90 до 100 мм	По 3 отведения
От 100 до 120 мм	По 3 отведения По 3 отведения с отведением ритма во всю длину записи Возможна печать по 6 отведений
От 200 до 220 мм	По 6 отведений По 6 отведений с отведением ритма во всю длину записи
Бумага формата А4	Горизонтальная ориентация листа: — По 6 отведений — По 6 отведений с отведением ритма во всю длину записи Вертикальная ориентация листа: — По 12 отведений

Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма.

ками, как правило, автоматически рассчитываются ЧСС, положение электрической оси сердца во фронтальной плоскости, измерения длительностей интервалов *PQ*, *QRS*, *QT* и *QTc*, смещения сегмента *ST*, некоторые критерии гипертрофии левого желудочка.

Таким образом, оправдана печать ограниченного набора результатов автоматической обработки ЭКГ.

В любом случае, результаты автоматического анализа ЭКГ должны восприниматься критически и должны быть проверены врачом при описании (аннотировании) ЭКГ [23–25].

IV

По завершении регистрации ЭКГ:

Идентифицировать ЭКГ, если ее идентификация не предусмотрена аппаратом ЭКГ или медицинской информационной системой. Должны быть обязательно указаны, как минимум³:

- фамилия, имя, отчество (или инициалы) и пол пациента;
- дата рождения и возраст на момент регистрации;
- особенности пациента (например, негроидная раса);
- дата и время регистрации ЭКГ;
- скорость записи, масштаб, включенные фильтры;
- промаркировать, если необходимо, особые условия регистрации ЭКГ (например, "Сидя", "На вдохе", "Диспозиция электродов" и т.п.).

Часть информации может указываться автоматически, в таком случае необходимо убедиться в ее корректности.

При регистрации ЭКГ в кабинете (отделении) функциональной диагностики необходимо регистрировать каждую ЭКГ в *Журнале регистрации исследований, выполняемых в отделении (кабинете) функ-*

циональной диагностики (форма № 157/у-93)³. При работе в медицинской информационной системе такой журнал может формироваться в электронной форме автоматически. Порядок ведения записей в журнале определяется нормативными документами³.

В конце рабочего дня (смены) проводится санитарная обработка аппарата ЭКГ, электродов и кабеля пациента, при необходимости — зарядка аккумулятора и другие действия по обслуживанию аппаратуры.

Электроды многократного применения обрабатываются после отсоединения их от кабеля пациента. Как правило, производится промывка водным раствором жидкого антисептического средства по рекомендациям производителя электродов. После обработки электроды высушиваются на воздухе или высушиваются сухой тканевой или мягкой бумажной салфеткой. Для обработки электродов нельзя применять твердые и абразивные материалы и приспособления.

После высушивания электроды многократного применения следует осмотреть на предмет выявления механических повреждений и целостности покрытия рабочей части. При наличии повреждений заменяется полный комплект для обеспечения одинаковых электрохимических свойств всех электродов, подключенных к аппарату ЭКГ. Замена одного электрода недопустима.

Для обеспечения сохранности кабель пациента нельзя подвергать излишнему натяжению и изломам, особенно в местах крепления штекеров, разъемов, корпусов. Кабель и штекеры нельзя погружать в жидкость. Допустима обработка кабеля влажной салфеткой с антисептиком с последующим высушиванием сухой. Также недопустим неквалифицированный ремонт кабеля пациента.

Предотвращение артефактов записи, использование фильтрации сигналов

При регистрации ЭКГ возможны различного рода помехи. Их наличие на записи может исказить результаты врачебного или автоматического анализа ЭКГ¹⁹ [2, 26–32]. Поэтому при наличии помех необходимо прервать регистрацию ЭКГ и выявить причину, устранить ее, а затем — зарегистрировать ЭКГ

¹⁹ Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий" (с изменениями на 14 февраля 2022г) СанПиН 2.1.3684-21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Официальный интернет-портал правовой информации. Электронный ресурс: www.pravo.gov.ru, 05.02.2021, № 0001202102050027 (Обращение 27.03.2022).

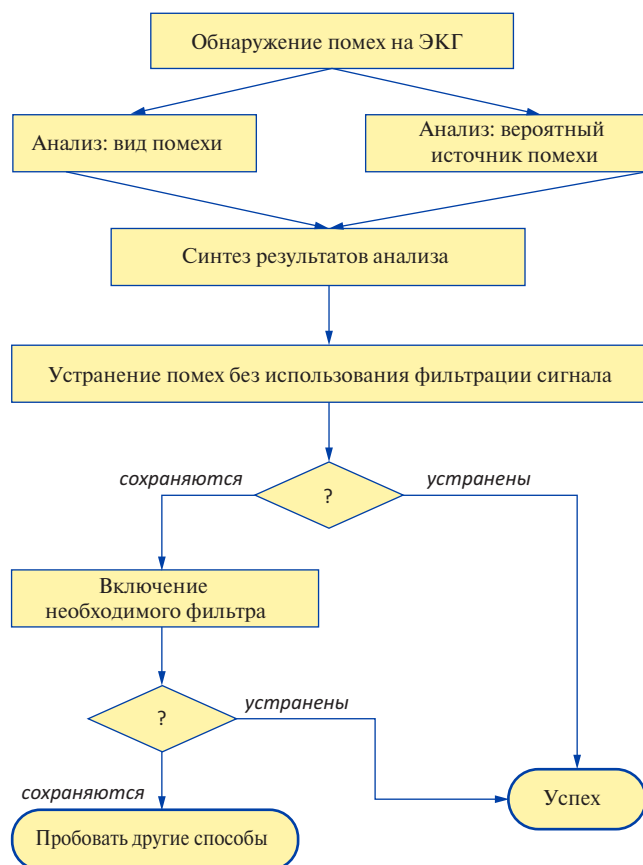


Рис. 15. Схема анализа вида и вероятного источника помех на ЭКГ.
Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма

Таблица 6

Определение отведения, в котором наблюдается помеха, и связанного с ней электрода

Отведения, в которых имеются однотипные помехи	Связанный электрод
Одно или несколько грудных отведений	Соответствующий(ие) грудной(ые) электрод(ы)
Отведения I и II, а также в других с иной амплитудой	Электрод R
Отведения II и III, а также в других с иной амплитудой	Электрод F
Отведения I и III, а также в других с иной амплитудой	Электрод L
Все отведения (возможно, с разной амплитудой)	Наиболее вероятно электрод N, однако возможны проблемы с любым электродом на конечностях

повторно. Исключением является документирование ЭКГ признаков угрожающих жизни состояний, когда важнее зарегистрировать ЭКГ, чем добиться ее безупречного качества¹⁹ [2, 26–32].

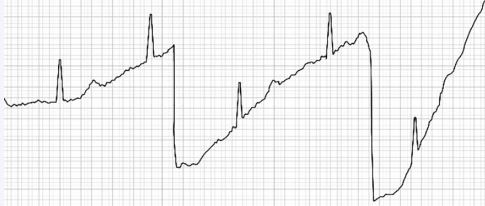
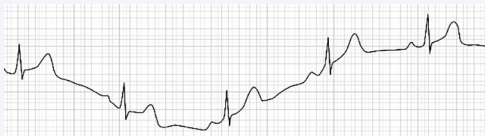
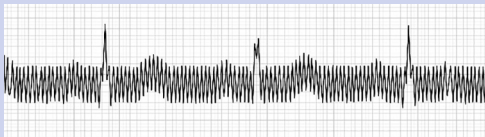
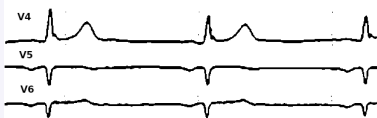
IV

Общая схема проведения анализа вида и вероятного источника помех представлена на рисунке 15.

Для выявления причины помех сначала выявляются отведения ЭКГ, в которых наблюдаются однотипные помехи. Начинать следует с грудных отведе-

Таблица 7

Рекомендуемые действия для устранения помех при регистрации ЭКГ

Вид помехи	Характерный вид на ЭКГ	Действия для устранения помехи
Нестабильный контакт электрода	 • Резкие перепады (скачки) изоэлектрической линии	- Осмотреть электрод(ы), убедиться в исправности электрода и достаточности электродной среды - Установить электрод заново
Электромеханический шум движения и/или интерференция с миограммой	 • Иррегулярная помеха с разной амплитудой и частотой, возможно с резкими выбросами сигнала • Возможно искажение формы элементов комплекса QRS	- Осмотреть электрод(ы), убедиться в исправности электрода и достаточности электродной среды, установить электрод заново - Убедиться, что пациент расслаблен (в т.ч. нет изометрического напряжения мышц) - У пациентов с выраженным тремором конечностей возможна регистрация ЭКГ с переносом электродов на грудную клетку - Использовать (включить) фильтр нижних частот с максимальной частотой среза, уменьшающей помеху
Дрейф изолинии, возможно вследствие большой дыхательной экскурсии грудной клетки	 • Относительно плавное смещение изоэлектрической линии • В грудных отведениях часто соответствует дыхательным движениям	- Осмотреть электрод(ы), убедиться в исправности электрода и достаточности электродной среды, установить электрод заново - Обеспечить стабильное положение проводов отведений - Понаблюдать за дыханием пациента и попросить его задержать дыхание или дышать поверхностнее - Включить фильтр стабилизации изоэлектрической линии, если помеха наблюдается во всех отведениях и не устранена другими способами
Наводка от сети питания переменного тока	 • Регулярная помеха с частотой 50 Гц (один пик на 1 или 2 мм на скорости 25 или 50 мм/с, соответственно), как правило, с одинаковой амплитудой • Могут наблюдаться зазубрины на зубцах Q, R, S (второй комплекс на рисунке), искажающие их форму	- Осмотреть электрод(ы), убедиться в исправности электрода и достаточности электродной среды, установить электрод заново - Расположить провода кабеля отведений от электродов до соединительной коробки в проекции тела пациента - Отвести кабель питания аппарата ЭКГ от пациента, электродов, кабеля пациента - Изменить место регистрации ЭКГ или положение аппарата (при возможности и регулярном возникновении помехи) - Перейти на питание электрокардиографа от автономного источника питания (при возможности) - Максимально отдалить электронный блок кардиорегистратора от компьютерного оборудования или других источников помех - Включить режекторный фильтр 50 Гц
Перегрузка одного или нескольких усилителей аппарата ЭКГ высоким электродным потенциалом	Чаще наблюдается в грудных отведениях: одно или несколько грудных отведений имеет форму сигнала, нехарактерную для данного пациента и напоминающую конфигурацию ЭКГ в отведении aVR 	Осмотреть электрод(ы) в соответствующем отведении(ях), убедиться в исправности электрода и достаточности электродной среды, установить электрод заново

Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма.

ний, затем переходить к оценке помех в отведениях I, II и III. Оценка производится по таблице 6.

Для устранения помех рекомендуются действия согласно таблице 7. Действия по устранению помех выполняются в последовательности, приведенной в соответствующей ячейке таблицы. Во всех случаях

следует избегать использования ЭКГ фильтров, поскольку они искажают ЭКГ [24, 26, 28, 29].

Перед включением любого ЭКГ фильтра необходимо провести анализ ситуации согласно таблицам 6 и 7. В кратком виде набор проверок представлен ниже (чек-лист перед включением фильтров):

- электроды исправны?
- использована качественная проводящая среда?
- проводящей среды достаточно?
- пациент максимально расслаблен?
- пациент лежит удобно?
- пациент не совершает глубокого дыхания во время записи?

Как правило, аппараты ЭКГ оснащаются 3 независимо включаемыми видами фильтров¹⁹ [24, 28]:

— Режекторный фильтр для устранения сетевой наводки с частотой сети питания переменного тока. В России частота сети питания 50 Гц, применение режекторных фильтров с другой частотой не имеет смысла [26, 28].

— Фильтр нижних частот (ФНЧ, пропускающий нижние частоты), часто называемый "миографический". Используется для устранения высокочастотных помех, таких как электромеханический шум движения или миограмма. Может значительно уменьшать амплитуду зубцов *Q*, *R*, *S*; при расщеплении комплекса *QRS* может исказить его форму. Вносимые такими фильтрами искажения ЭКГ как правило тем больше, чем ниже частота среза¹⁹ [26, 28, 32, 33].

— Фильтр высоких частот (ФВЧ, пропускает высокие частоты), часто называется фильтр (стабилизации) изолинии. Используется для устранения относительно низкочастотных помех, таких как дрейф изолинии. Может исказить положение сегмента *ST*, его наклон, а также сегментов *PQ* и *TP* [27, 29, 31].

Таблица 8

Часто встречающиеся на практике обозначения ЭКГ фильтров

Вариант обозначения	Пример для выключенного фильтра	Пример для включенного		
		ФНЧ	ФВЧ	Режекторного фильтра
Полоса пропускания сигнала	0,05...150 Гц ²⁰	0,05...70 Гц 0,05...35 Гц	0,08...150 Гц 0,5...150 Гц 1,2...150 Гц	
Частота среза фильтра		70 Гц 35 Гц	0,5 Гц 1,2 Гц 1 с ²¹	F50 50 Гц
Буквенное обозначение		MF SSF	ADS DF ДРЕЙФ СТАБ ИЗОЛ	AC Сеть

Сокращения: ФВЧ — фильтр высоких частот, ФНЧ — фильтр нижних частот.

²⁰ На приборах импортного производства обозначение единицы измерения может быть приведено латинскими буквами: Hz.

²¹ В секундах выражается т.н. *постоянная времени* фильтра, она тем меньше, чем выше частота среза ФВЧ. Значению 0,05 Гц полосы пропускания соответствует постоянная времени 3,2 с.

Фильтры этого вида могут быть реализованы на разных принципах обработки ЭКГ, что обуславливает сильное различие вносимых фильтрами искажений, даже при идентичных обозначениях.

Внимание! Во всех случаях, когда это возможно, следует регистрировать ЭКГ с отключенными фильтрами, поскольку фильтры могут исказить форму ЭКГ и затруднять оценку динамики изменений ЭКГ¹⁹ [26–29, 32, 33].

ПаВ

При использовании кардиорегистраторов запись ЭКГ проводится без фильтрации, при необходимости фильтрация может проводиться при последующей обработке ЭКГ на компьютере.

Общепринятой системы обозначений (маркировки) ЭКГ фильтров нет⁵ [32]. Некоторые, наиболее часто встречающиеся способы обозначений фильтров приведены в таблице 8.

При регулярном возникновении однотипных помех при работе конкретного аппарата ЭКГ следует обратиться к технику или сервисному инженеру для проведения технической диагностики и устранения возможных неисправностей или замены расходных материалов (электроды, кабель пациента и т.п.).

Требования к печатной копии ЭКГ

Запись ЭКГ на бумаге, передаваемая на врачебное описание, для истории болезни или амбулаторной карты, выдаваемая пациенту и т.п., должна содержать следующую информацию, идентифицирующую исследование и пациента:

- фамилия, имя, отчество (или инициалы) и пол пациента,
- дата рождения и возраст пациента,
- дата и время регистрации ЭКГ;
- масштаб и скорость развертки ЭКГ на записи;
- все использованные виды фильтров;
- обозначения отведений;
- дополнительную информацию, необходимую для анализа ЭКГ врачом, например, расу пациента, клинический диагноз, диспозицию (смещение) электродов и т.п. Детально примеры приведены в соответствующих разделах ниже.

Запись ЭКГ на бумаге должна быть выполнена со скоростью развертки 25 или 50 мм/с и с масштабом 10 мм/мВ. Скорость развертки устанавливается в соответствии с СОП медицинской организации. Скорость развертки 50 мм/с целесообразно использовать при ЧСС >120 уд./мин.

В Разделе "Регистрация ЭКГ покоя в педиатрической практике" приведены дополнительные сведения о выборе скорости развертки и масштаба при регистрации ЭКГ детям.

Последовательность вывода отведений при плановой регистрации ЭКГ покоя должна быть I, II, III,

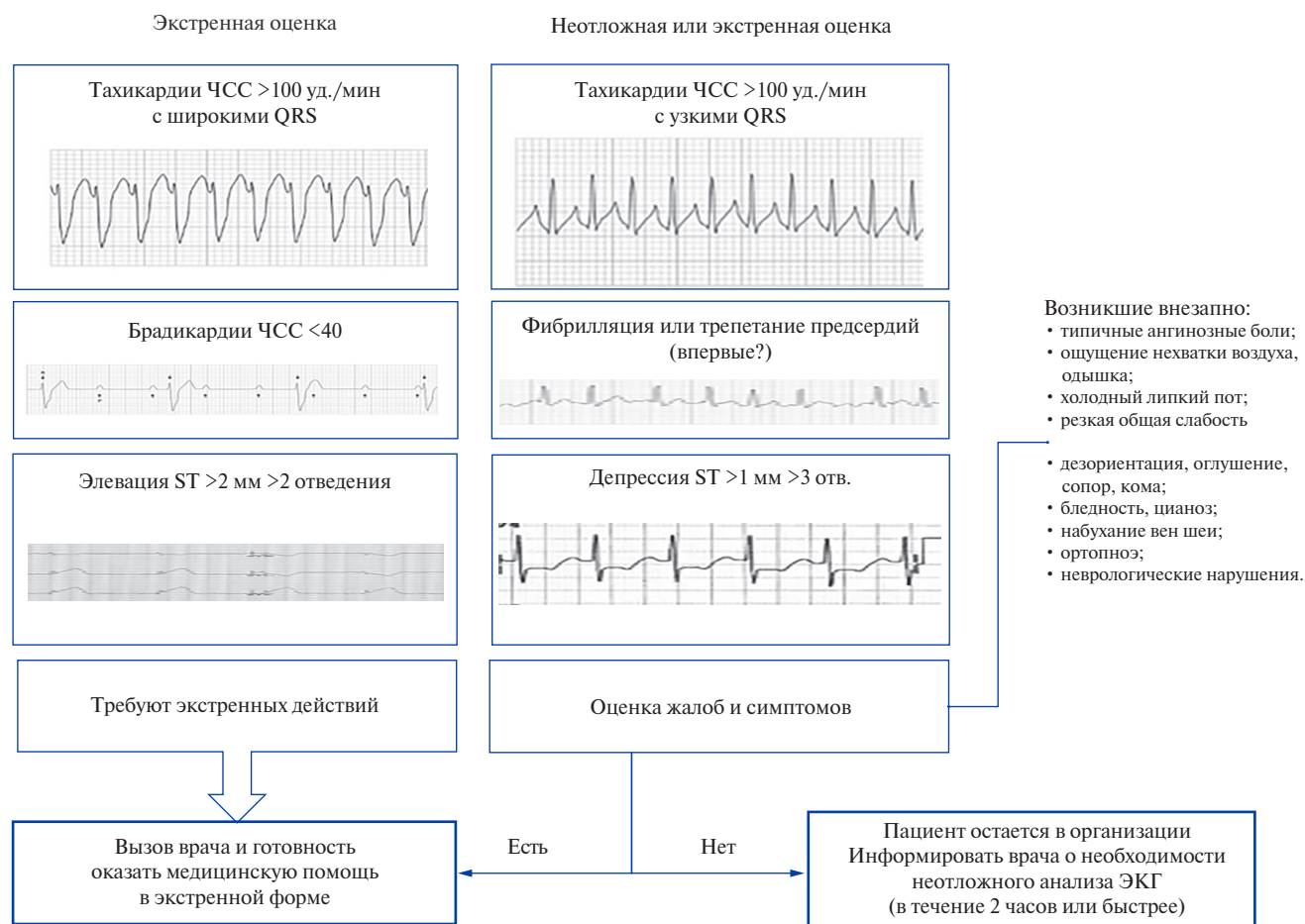


Рис. 16. Схема действий среднего медицинского персонала при выявлении на ЭКГ изменений, потенциально угрожающих жизни пациента.
Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

aVR, aVL, aVF, последовательно с V_1 по V_6 , являющаяся стандартом для большинства стран мира. Последовательность вывода отведений по Кабрера не рекомендуется во избежание ошибок при описании ЭКГ [2, 17].

Часть или все идентификационные данные могут выводиться аппаратом ЭКГ, если они были введены или сохранены в настройках аппарата. В таком случае максимум необходимых данных должен быть введен до проведения исследования или дополнен непосредственно перед печатью ЭКГ. На каждой записи ЭКГ необходимо проверить точность автоматически печатаемой информации.

Рукописные надписи должны быть разборчивыми, они не должны перекрывать отведения ЭКГ и информацию, напечатанную аппаратом.

Действия при выявлении на ЭКГ потенциально опасных изменений

При плановой регистрации могут быть выявлены изменения ЭКГ, требующие немедленной (быстрой) оценки и готовности оказать пациенту *экстренную* или *неотложную* медицинскую помощь вплоть до проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Схема действий и основные критерии таких изменений на ЭКГ представлена на рисунке 16.

К потенциально угрожающим жизни пациента изменениям ЭКГ, требующим *экстренной* оценки врачом, относятся:

- Любые тахикардии (частота сокращений желудочков (ЧСЖ) >100 уд./мин) с широкими комплексами QRS (>0,12 с, что соответствует 3 мм при скорости 25 мм/с или 6 мм при скорости 50 мм/с);
- Любые брадикардии с ЧСЖ <40 уд./мин (длина интервала R-R составляет более 38 или 75 мм для скорости записи 25 или 50 мм/с, соответственно);
- Стойкий подъем (элевация) сегмента ST на ≥ 2 мм в 2 и более отведениях, выявленный впервые (предположительно впервые), возможно, с депрессией сегмента ST в других отведениях.

При выявлении *любого* из этих изменений ЭКГ необходимо *немедленно вызвать врача* к месту регистрации ЭКГ и обеспечить готовностью оказать пациенту медицинскую помощь в экстренной форме (см. ниже). Пациент должен при этом оставаться в месте регистрации ЭКГ на кушетке (кровати).

Ряд изменений ЭКГ требуют *неотложной* (в течение 2 часов или быстрее) оценки врачом-специалистом.

К таким изменениям ЭКГ относятся:

— Любые тахикардии (ЧСЖ >100 уд./мин у взрослых) с узкими комплексами *QRS* (в т.ч. фибрилляция и трепетание предсердий);

— Депрессия сегмента *ST* на ≥ 1 мм в 3 и более отведениях, выявленная впервые (предположительно впервые).

При выявлении любого из этих изменений необходима оценка клинической ситуации: наличие или отсутствие жалоб и/или клинических симптомов.

Возможные жалобы (возникшие внезапно):

— типичные ангинозные боли (жгучие, давящие, сжимающие с локализацией преимущественно за грудиной);

— ощущение нехватки воздуха, одышка;

— холодный липкий пот;

— резкая общая слабость.

Возможные клинические проявления:

— дезориентация, изменение уровня сознания (оглушение, сопор, кома), затруднение вербального контакта;

— изменение цвета кожных покровов (бледность, цианоз);

— набухание и пульсация вен шеи, ортопноэ;

— неврологические нарушения (асимметрия лица, нечеткость речи, парезы или параличи).

При наличии на ЭКГ перечисленных изменений в совокупности с клиническими проявлениями (жалобами или симптомами) необходимо *немедленно вызвать врача* с готовностью оказать пациенту медицинскую помощь в *экстренной* форме (см. ниже).

При отсутствии жалоб или симптомов необходимо информировать врача о выявлении потенциально опасных изменений и необходимости неотложного анализа ЭКГ (в течение 2 часов, по возможности — быстрее) с возможностью оказать медицинскую помощь в *неотложной* форме. Пациента из медицинской организации не отпускать, посадить его в коридоре (холле) или обеспечить его нахождение в палате, обеспечить отсутствие физической нагрузки и периодический контроль состояния.

Действия среднего медицинского персонала при выявлении угрожающих жизни изменений ЭКГ или изменений ЭКГ с клиническими проявлениями:

1. Немедленно сообщить врачу отделения или лечащему о выявлении ЭКГ изменений и вернуться к пациенту.

2. Обеспечить мониторинг ЭКГ (хотя бы отведений от конечностей) и возможность регистрации ЭКГ при любых изменениях состояния пациента:

— не снимать электроды;

— не выключать аппарат ЭКГ;

— регистрировать ЭКГ при изменении состояния пациента.

3. При наличии тонометра — измерить артериальное давление и записать его в комментарии

- 1 Немедленно сообщить врачу, вернуться к пациенту
- 2 Обеспечить мониторинг ЭКГ
 - не снимать электроды;
 - не выключать аппарат ЭКГ;
 - регистрировать ЭКГ при изменении состояния пациента.
- 3 Измерить и записать АД, манжету тонометра не снимать
- 4 Готовность к повороту пациента на бок для предотвращения аспирации
- 5 Готовность к проведению СЛР
 - немедленно начать СЛР при фибрилляции желудочков или асистолии
 - при наличии дефибрилятора — подготовить к применению
- 6 По прибытию врача: информировать о динамике состояния, продемонстрировать все ЭКГ и действовать по его указаниям

Рис. 17. Основные действия среднего медицинского персонала при выявлении неотложной ситуации во время регистрации ЭКГ.

Сокращения: АД — артериальное давление, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ЭКГ — электрокардиограмма.

к ЭКГ, манжету тонометра оставить на плече пациента.

4. Обеспечить готовность к повороту пациента на бок для предотвращения возможной аспирации при потере сознания и сохранении самостоятельного дыхания и гемодинамически эффективного сердечного ритма.

5. Обеспечить готовность к проведению СЛР и немедленно начать ее при наступлении клинической смерти (регистрации на ЭКГ фибрилляции желудочков или асистолии), при наличии в кабинете дефибрилятора — подготовить его к применению.

6. По прибытию врача: информировать о динамике состояния, продемонстрировать все ЭКГ и действовать по его указаниям.

Схема неотложных действий представлена на рисунке 17.

Регистрация ЭКГ покоя в педиатрической практике

В целом регистрация ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях у детей не отличается от регистрации ЭКГ у взрослых. Однако следует учитывать несколько особенностей [34].

ИС

Для уменьшения вероятности артефактов записи необходимо учитывать возрастные, антропометрические и психофизиологические особенности ребенка, обеспечить максимальный комфорт в кабинете. Для этого целесообразно привлекать родителей ребенка и сопровождающих лиц, при возможности использовать игрушки, мультфильмы и т.п., чтобы успокоить ребенка. Грудным детям во время исследования можно дать попить воды или молока. Допускается регистрация ЭКГ у маленьких детей во время сна и кормления, в этом случае требуется маркировка на ЭКГ [34].

ПаС

Для регистрации ЭКГ детям рекомендуется использовать одноразовые электроды¹⁶ [2].

IIaC

Если это невозможно и применяются электроды многократного применения, то необходимо использовать специальные детские (меньшего размера по сравнению с электродами для взрослых) электроды.

Металлические электроды следует перед применением подогреть до температуры тела (например, попросив родителей, законного представителя согреть электроды в ладонях).

Проводящую среду рекомендуется наносить на многоразовые электроды, чтобы избежать неприятных ощущений, вызванных локальным охлаждением тела.

У детей младшего возраста для уменьшения артефактов движения может быть использована схема наложения электродов по Мейсону-Ликару (Mason-Likar [7, 12]).

IIaC

Расположение электродов для этой схемы отведений приведено в таблице 3 и на рисунке 6. Также возможно наложение электродов по Хану (Khan [8]), электроды на руках располагаются проксимальнее, с ног переносятся на живот, положение электродов для этой схемы приведено в таблице 4 и на рисунке 7. Зарегистрированные по этим схемам ЭКГ необходимо промаркировать "по Мейсону-Ликару" или "по Хану".

У маленьких детей желательна регистрация ЭКГ на скорости 50 мм/с, т.к. при выраженной тахикардии, которая характерна для этой возрастной группы (ЧСС в норме от 120 до 170 уд./мин), точная интерпретация ЭКГ на рекомендуемой скорости 25 мм/с затруднительна [34].

IIaC

Также в связи с низкой представленностью подочно-жировой клетчатки на ЭКГ могут регистрироваться высокоамплитудные комплексы, в случаях размаха комплекса *QRS* (сумма амплитуд зубцов *R* и *Q* или *S*) более 4 мВ (40 мм в масштабе 10 мм/мВ) рекомендуется установить масштаб 5 мм/мВ [34].

IIaC

Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях

При выявлении зубца *Q* в одном из отведений III или aVF для дифференциации его позиционного или патологического характера необходимо провести регистрацию ЭКГ на высоте вдоха. В некоторых медицинских организациях установлены иные правила регистрации ЭКГ на вдохе (например, всем первичным взрослым пациентам), в таких случаях следует поступать согласно СОП медицинской организации. Для регистрации ЭКГ на вдохе пациента

просят сделать максимальный вдох, задержать дыхание на его высоте и после стабилизации изолинии производят регистрацию как минимум отведений III и aVF в течение не менее 5 с. На одноканальных электрокардиографах допустимо регистрировать только отведение III. Такая запись ЭКГ должна быть промаркирована "На вдохе". Несмотря на противоречивые данные литературы [35-37] о диагностической ценности регистрации ЭКГ на вдохе для дифференциации позиционных зубцов *Q*, пока нет четких оснований отказываться от сложившейся практики сравнения зубцов *Q* в отведениях III и aVF при спокойном дыхании (или на выдохе) и на высоте вдоха.

При экстренной и неотложной регистрации ЭКГ с целью верификации нарушений ритма допустимо наложение электродов только на конечности, без наложения грудных электродов. В этом случае могут быть зарегистрированы только отведения I, II, III, aVR, aVL, aVF. Способ применим для экспресс-оценки наличия и характера сердечного ритма, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости. После оценки клинической ситуации по отведениям от конечностей рекомендуется наложить грудные электроды, если это не будет препятствовать реанимационным мероприятиям, и зарегистрировать все 12 общепринятых отведений. Данная ЭКГ должна быть промаркирована с указанием времени, даты и места регистрации. Если зарегистрированы несколько ЭКГ подряд, желательно промаркировать их последовательностью чисел, начиная с 1, или с указанием точного времени регистрации.

При регистрации ЭКГ во время **дефибрилляции или электроимпульсной терапии** необходимо использовать только аппараты ЭКГ с рабочими частями типов BF или CF с защитой от дефибриллятора^{9,18} [26]. Такие рабочие части обозначаются специальными знаками (рис. 18). Знаки наносятся как на аппарат (чаще всего у разъема подключения кабеля пациента или на заводской табличке прибора), так и на кабель пациента. Признаком наличия защиты от дефибриллятора являются знаки в виде повернутых букв "Т", размещенные по сторонам от квадрата.

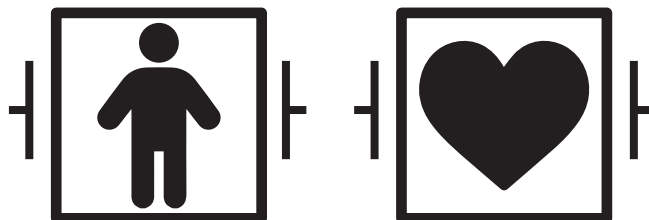


Рис. 18. Символы маркировки рабочих частей аппаратов ЭКГ, которые могут применяться при дефибрилляции или электроимпульсной терапии. Необходимо обратить внимание на знаки снаружи квадрата.

Игнорирование этого *обязательного требования* может:

- снизить эффективность дефибрилляции или электроимпульсной терапии;
- вызвать ожоги кожи у пациента;
- привести к получению электротравмы медицинским персоналом;
- привести к повреждению аппарата ЭКГ.

Грудные электроды, чтобы они сами и их провода не мешали выполнению разряда, рекомендуется на время дефибрилляции снять и установить их после завершения процедуры.

ЭКГ, зарегистрированные экстренно и неотложно, должны быть немедленно переданы медицинскому специалисту (врачу или фельдшеру), оказывающему экстренную или неотложную помощь пациенту. Такие ЭКГ могут быть идентифицированы и маркированы уже после их оценки и анализа специалистом, но только в случаях, исключающих возможность перепутать записи ЭКГ (например, при оказании экстренной помощи нескольким пациентам одновременно все зарегистрированные ЭКГ должны быть сразу же идентифицированы).

Есть сведения, что **имплантаты молочной железы** при расположении грудных электродов над их проекцией на переднюю грудную стенку могут искажать форму *P-QRS-T* [19–22]. В случаях значительного объема имплантов грудные электроды с C_3 до C_6 лучше располагать ниже проекции имплантата, однако по тем же вертикальным линиям, которые определены в стандарте (табл. 2) [19–22].

ПаС

ЭКГ должна быть промаркирована указанием причины диспозиции электродов и их анатомического положения.

Регистрация ЭКГ у пациентов с имплантированным или временным **электрокардиостимулятором, иным антиаритмическим или ресинхронизирующим устройством** должна проводиться по возможности без использования электрокардиографических фильтров, которые могут исказить форму или подавить вывод спайков стимулов, а также повлиять на форму расположенных рядом элементов ЭКГ (зубец *P*, комплекс *QRS*). Некоторые аппараты ЭКГ имеют специальный режим обнаружения и отображения спайков стимулов, при возможности следует использовать аппараты с такой функцией.

При регистрации ЭКГ пациентам с **ампутацией конечностей** электроды на культю следует накладывать максимально дистально. При пользовании протезами не рекомендуется их снимать, в большинстве случаев электроды накладываются выше приемной гильзы протеза. Альтернативой может быть наложение электродов по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду, см. выше. Необходимо промаркировать диспозицию электродов.

Пациентам с **поражениями кожи конечностей** (трофические язвы, гнойничковые заболевания и т.п.) электроды следует накладывать максимально дистально, но за пределами области поражения кожи. Альтернативой может быть наложение электродов по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду, см. выше. Необходимо промаркировать диспозицию электродов.

При регистрации ЭКГ пациентам (как правило, хирургического профиля) с компрессионными или иммобилизационными **повязками, ортезами, корсетами** и т.п. на нижних и верхних конечностях и грудной клетке, которые нельзя снять на время регистрации ЭКГ, электроды накладываются:

- на конечности — максимально дистально, например, при компрессионных повязках на ногах с открытыми пальцами ног — на открытую часть стопы, при закрытых носках — непосредственно над компрессионным трикотажем, возможно, опустив его на время регистрации ЭКГ, или по Мейсону-Ликару, Хану, или Лунду;
- на грудную клетку — максимально близко к местам установки электродов по таблице 2.

В любом случае необходимо промаркировать диспозицию электродов на ЭКГ.

Внимание! При регистрации ЭКГ в динамике места установки электродов целесообразно оставлять одинаковыми.

Таблица 9

Основные рекомендации по регистрации ЭКГ в особых ситуациях

Клиническая ситуация	Установка электродов	Маркировка ЭКГ
Ампутация конечности	На культю или по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду	Требуется
Иммобилизационная (гипсовая) повязка	На свободное от гипса место	То же
Компрессионные или иные повязки на конечностях	Максимально дистально на свободные участки кожи	То же
Трофические язвы, поражения кожи	На неповрежденную кожу	То же
Повязка на грудной клетке	На свободные места	То же
Травма грудной клетки без повязок	На здоровых участках	То же
Аппарат остеосинтеза на конечности	На свободных участках проксимальнее аппарата	То же
Положение в кресле или специальное лечебное положение тела (например, пронация) ²²	Регистрация в том же положении	Требуется маркировка
	Укладывание на спину по согласованию с лечащим врачом	Не требуется
Выраженный тремор конечностей	Установка по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду	Требуется маркировка

Сокращение: ЭКГ – электрокардиограмма.

²² Для оценки динамики важно обеспечить одинаковые условия регистрации в серии ЭКГ.

Пациентам с **внешними металлическими аппаратами** для остеосинтеза и др. электроды следует накладывать проксимальнее мест установки металлоконструкций аппарата. Альтернативой может быть наложение электродов по Мейсону-Ликару, Хану или Лунду, см. выше. В любом случае необходимо промаркировать диспозицию электродов на ЭКГ. При регистрации ЭКГ в динамике места установки электродов должны оставаться постоянными.

Если перемещение пациента из **кресла** или **кресла-каталки** на кушетку или функциональную кровать представляет существенные сложности и нет возможности отсрочить плановую регистрацию ЭКГ на время, когда пациент обычно находится в кровати, то допускается регистрация ЭКГ в положении сидя. При этом следует попросить пациента, насколько это возможно по его состоянию и конструкции кресла, отклонить спину назад. В таком случае необходимо промаркировать, что регистрация ЭКГ проводилась не в горизонтальном положении тела: "Сидя", возможно, уточнив положение торса.

Регистрация плановой ЭКГ покоя у пациентов, находящихся в **прон-позиции** или **ином специальном положении тела**, может проводиться как в специальном положении тела, так и в положении на спине. Перекладывание пациента на спину производится по согласованию с медицинским персоналом, оказывающим помощь пациенту по основному заболеванию. Оценка динамики изменений ЭКГ возможна при одинаковом от регистрации к регистрации положении тела и расположении электродов. Решение о положении пациента во время регистрации ЭКГ принимает врач, назначающий регистрацию ЭКГ. При изменении схемы расположения (диспозиции) электродов и при регистрации ЭКГ в ином положении тела, кроме как на спине, ЭКГ должна быть промаркирована с указанием всех ус-

ловий регистрации: положения пациента и диспозиции электродов.

Для **выявления или верификации нарушений ритма** может использоваться более продолжительная (до нескольких минут) регистрация ЭКГ покоя, в т.ч. и со скоростью 12,5 мм/с. Более низкая скорость не рекомендуется ввиду неудобства оценки зубцов, прежде всего, *P*. Как правило, такая регистрация ЭКГ выполняется по направлению на плановое исследование. Такой способ не является альтернативой амбулаторному (холтеровскому) мониторингованию ЭКГ и другим методам.

Регистрация ЭКГ у пациентов с декстрокардией производится в стандартной позиции электродов, а затем зеркально относительно средней линии тела установке электродов для рук, ног, грудной клетки [34].

Пас

Поскольку при этой аномалии развития сердце (возможно и остальные внутренние органы) располагается зеркально, верхушка сердца расположена по правой среднеключичной линии. Такие ЭКГ необходимо промаркировать "Декстрокардия".

Регистрация ЭКГ у пациентов с декстропозицией (декстрверсия) производится при обычной установке электродов для рук, ног, грудные электроды располагаются над областью сердца в обычных местах¹⁶ [34].

Пас

При этой патологии сердце и внутренние органы правильно сформированы, но в силу каких-то причин (опухоль, гидроторакс, выраженная деформация скелета и т.п.) сердце дистопировано, именно поэтому грудные электроды располагаются в обычной последовательности, но могут быть смещены вправо и расположены над областью сердца. Такие ЭКГ необходимо промаркировать "Декстропозиция".

В таблице 9 конспективно представлены основные рекомендации данного раздела. Таблица предназначена для создания на ее основе наглядных материалов.

Литература/References

1. Functional diagnostics. National leadership. Ed. N.F. Beresten, V.A. Sandrikov, S.I. Fedorova. M.: GEOTAR-Media. 2019. 784 p. (In Russ.) Функциональная диагностика. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 784 с.
2. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al.; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol. 2007;49(10):1109-27. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.024.
3. Rautaharju PM, Park L, Rautaharju FS, Crow R. A standardized procedure for locating and documenting ECG chest electrode positions: consideration of the effect of breast tissue on ECG amplitudes in women. J Electrocardiol. 1998;31(1):17-29. doi:10.1016/s0022-0736(98)90003-6.
4. Neroeva GA, Groholskaya VV, Shchedrina EV, et al. Standard operating procedures as the basis of nursing activities in functional diagnostics departments. Medical alphabet. The series "Modern functional diagnostics". 2019;2(12):37-41. (In Russ.) Нероева Г.А., Грохольская В.В., Щедрина Е.В. и др. Стандартные операционные процедуры как основа сестринской деятельности в отделениях функциональной диагностики. Медицинский алфавит. Серия "Современная функциональная диагностика". 2019;2(12):37-41. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-12(387)-37-41.
5. Pugachev MV, Ipatova OV, Korotina EV, Sinkin MV. Sample samples of standard operating procedures performed by middle-level employees in departments and offices of functional diagnostics. Medical alphabet. The series "Modern functional diagnostics". 2021;(39):53-62. (In Russ.) Пугачев М.В., Ибатова О.В., Коротина Е.В., Синкин М.В. Примерные образцы стандартных операционных процедур, выполняемых работниками среднего звена в отделениях и кабинетах функциональной диагностики. Медицинский алфавит. Серия "Современная функциональная диагностика". 2021;(39):53-62. doi:10.33667/2078-5631-2021-39-53-62.
6. Functional diagnostics: a guide for nursing staff. Ed. P.V. Struchkov, N.F. Beresten. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 384 p. (In Russ.) Функциональная диагностика: руководство для среднего медицинского персонала / под ред. П.В. Стручкова, Н.Ф. Берестень. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 384 с. ISBN: 978-5-9704-7960-5, doi:10.33029/9704-7960-5-FDS-2023-1-384.
7. Mason RE, Likar I. A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. Am Heart J. 1966;7(1):196-205.
8. Khan GM. A new electrode placement method for obtaining 12-lead ECGs. Open Heart. 2015;2(1):e000226. doi:10.1136/openhrt-2014-000226.
9. Pahlm O, Wagner GS. Proximal placement of limb electrodes: a potential solution for acquiring standard electrocardiogram waveforms from monitoring electrode positions. Journal of Electrocardiology. 2008;41(6):454-7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.06.019.

10. Trägårdh-Johansson E, Welinder A, Pahlm O. Similarity of ST and T waveforms of 12-lead electrocardiogram acquired from different monitoring electrode positions. *Journal of Electrocardiology*. 2011;44(2):109-14. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.11.012.
11. Welinder A, Wagner GS, Maynard C, Pahlm O. Differences in QRS axis measurements, classification of inferior myocardial infarction, and noise tolerance for 12-lead electrocardiograms acquired from monitoring electrode positions compared to standard locations. *The American journal of cardiology*. 2010;106(4):581-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.073.
12. Welinder A, Sornmo L, Feild DQ, et al. Comparison of signal quality between EASI and Mason-Likar 12-lead electrocardiograms during physical activity. *Am J of critical care*. 2004;13(3):228-34. doi:10.4037/ajcc.2004.13.3.228.
13. Pearce A. Examining the causes and effects of electrode misplacement during electrocardiography: a literature review. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(7):1-15. doi:10.12968/bjca.2019.0010.
14. Jowett NI, Turner AM, Cole A, Jones PA. Modified electrode placement must be recorded when performing 12-lead electrocardiograms. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(952):122-5. doi:10.1136/pgmj.2004.021204.
15. Crawford J, Doherty L. Ten steps to recording a standard 12-lead ECG. *Practice Nursing*. 2010;21(12):622-30. doi:10.12968/pnur.2010.21.12.622.
16. McStay S. Recording a 12-lead electrocardiogram (ECG). *British Journal of Nursing*. 2019;28(12):756-60. doi:10.12968/bjon.2019.28.12.756.
17. Rosen AV, Koppikar S, Shaw C, Baranchuk A. Common ECG lead placement errors. Part I: Limb lead reversals. *International Journal of Medical Students*. 2014;2(3):92-8.
18. Rosen AV, Koppikar S, Shaw C, Baranchuk A. Common ECG lead placement errors. Part II: precordial misplacements. *International Journal of Medical Students*. 2014;2(3):99-103.
19. MacFarlane PW, Colaco R, Stevens K, et al. Precordial electrode placement in women. *Netherlands Heart Journal*. 2003;11(3):118-22.
20. Wallen R, Tunngage B, Wells S. The 12-lead ECG in the emergency medical service setting: how electrode placement and paramedic gender are experienced by women. *Emerg Med J*. 2014;31(10):851-2. doi:10.1136/emered-2013-202826.
21. Bun SS, Taghji P, Errahmouni A, et al. Electrocardiographic modifications induced by breast implants. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):542-5. doi:10.1002/clc.23174.
22. Bickerton M, Pooler A. Misplaced ECG electrodes and the need for continuing training. *British Journal of Cardiac Nursing*. 2019;14(3):123-32. doi:10.12968/bjca.2019.14.3.123.
23. Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-interpreted electrocardiograms: benefits and limitations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(9):1183-92. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.723.
24. Smulyan H. The computerized ECG: friend and foe. *The American journal of medicine*. 2019;132(2):153-60. doi:10.1016/j.amjmed.2018.08.025.
25. Young B, Schmid J-J. The New ISO/IEC Standard for Automated ECG Interpretation. *Hearts*. 2021;2(3):410-8. doi:10.3390/hearts2030032.
26. Drozdov DV. Non-obvious causes of diagnostic errors in electrocardiography. М.: Медика, 2014. 216 p. (In Russ.) Дроздов Д. В. Неочевидные причины диагностических ошибок в электрокардиографии. М.: Медика, 2014. 216 с. ISBN: 978-5-98495-026.
27. Drozdov DV. Brugada-similar ECG changes caused by signal filtering. *Medical alphabet*. 2019;1(8):21-5. (In Russ.) Дроздов Д. В. Бругада-подобные изменения ЭКГ, вызванные фильтрацией сигнала. Медицинский алфавит. 2019;1(8):21-5.
28. Luo S, Johnston P. A review of electrocardiogram filtering. *Journal of electrocardiology*. 2010;43(6):486-96. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.07.007.
29. Aslanger E, Tokdil KO, Tokdil H, Yalin K. Filtering electrocardiogram: Music, math and ST-elevation myocardial infarction. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2021;49(6):509-11. doi:10.5543/tkda.2021.40156.
30. Kligfield P, Okin PM. Prevalence and clinical implications of improper filter settings in routine electrocardiography. *The American journal of cardiology*. 2007;99(5):711-3. doi:10.1016/j.amjcard.2006.09.123.
31. Lenis G, Pilla N, Loewe A, et al. Comparison of baseline wander removal techniques considering the preservation of ST changes in the ischemic ECG: a simulation study. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2017;2017:9295029, 13p. doi:10.1155/2017/9295029.
32. Young B. New standards for ECG equipment. *Journal of Electrocardiology*. 2019;57:S1-S4. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.07.013.
33. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, Abreu LC. Main artifacts in electrocardiography. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(2): e12494. doi:10.1111/anec.12494.
34. Makarov LM. ECG in pediatrics. Manual. М.: Medpraktika, 2013. 695 p. (In Russ.) Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. Руководство. М.: Медпрактика, 2013. 695 с. ISBN: 978-5-98803-297-7.
35. Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH. Determination of lead III Q waves significance utility of deep inspiration. *Arch Intern Med*. 1977;137(4):437-9. doi:10.1001/archinte.1977.03630160011006.
36. Nanni S, Lovato L, Vagnarelli F, et al. Inferior Q waves in apparently healthy subjects: Should we take a deep breath? An electrocardiographic, echocardiographic and cardiac magnetic resonance study. *J Electrocardiol*. 2016;49(1):46-54. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.08.026.
37. Fioranelli A, Paolini E, Quaranta A. QRS Morphologies of Difficult Interpretation. *New Concepts in ECG Interpretation*. ed. A. Capucci. Springer: Cham, 2019. p. 59-73. ISBN: 978-3-319-91677-4.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Сопредседатели:

Дроздов Дмитрий Владимирович, Москва, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории ЭКГ ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Академика Е. И. Чазова" Минздрава РФ, член Совета Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики" (РАСФД).

Макаров Леонид Михайлович, Москва, д.м.н., профессор, руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, профессор кафедры физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Президент Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), председатель секции Клиническая электрокардиология Российского кардиологического общества.

Члены Рабочей группы:

Баркан Виталий Станиславович, Чита, к.м.н., ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Чита", главный внештатный специалист по функциональной диагностике Центральной дирекции здраво-

охранения ОАО "РЖД", член Российского кардиологического общества, член РАСФД.

Газашвили Тамара Михайловна, Москва, ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента Здравоохранения Москвы.

Ефимова Виктория Павловна, Москва, к.м.н., ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Жук Мария Юрьевна, Москва, к.м.н., Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Иртюга Ольга Борисовна, Санкт-Петербург, к.м.н. ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава РФ, член Российского кардиологического общества.

Калинин Леонид Алексеевич, Москва, к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельгисцева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, член ВОО "Ассоциация детских кардиологов России".

Ковалёв Игорь Александрович, Москва, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени ака-

демика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, член ВОО "Ассоциация детских кардиологов России", Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC).

Комолятова Вера Николаевна, Москва, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. Н. Г. Сперанского, врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, Член Президиума Российского общества Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, секретарь секции Клиническая электрокардиология Российского кардиологического общества.

Пармон Елена Валерьевна, Санкт-Петербург, к.м.н., доцент Кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава РФ, член Российского кардиологического общества, Российского общества специалистов медицинского образования.

Рогоза Анатолий Николаевич, Москва, профессор, д.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель Отдела новых методов диагностики ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Академика Е. И. Чазова" Минздрава РФ, член Совета Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД).

Стручков Пётр Владимирович, Москва, д.м.н., профессор, Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России", зам. руководителя диагностической службы ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России.

Татарнинова Анна Андреевна, Санкт-Петербург, к.м.н., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава РФ, член Российского кардиологического общества.

Терегулов Юрий Эмильевич, Казань, д.м.н., Казанская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой функциональной диагностики, главный внештатный специалист по функциональной диагностике Минздрава Республики Татарстан, руководитель Республиканского центра диагностики и лечения нарушений ритма сердца.

Трешкур Татьяна Васильевна, Санкт-Петербург, к.м.н., доцент, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава РФ, член правления РОХМИНЭ, член Российского кардиологического общества.

Шутов Дмитрий Витальевич, Москва, д.м.н., ГБУЗ "Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы".

Все члены Рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке методических рекомендаций.

Благодарности. Члены Рабочей группы выражают признательность всем коллегам, участвовавшим в обсуждении проекта на всех стадиях его подготовки.

Выражаем признательность Зиминной Анне Михайловне за подготовку иллюстраций в МР.

Приложение А2. Методология разработки методических рекомендаций

Целевая аудитория данных МР²³:

- Врач-кардиолог;
- Врач-детский кардиолог;
- Врач функциональной диагностики;
- Врач общей практики (семейный врач);
- Врач-терапевт, включая врач-терапевт-участковый, врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
- Врач-анестезиолог-реаниматолог;
- Врач выездной бригады скорой медицинской помощи;
- Фельдшер;
- Фельдшер скорой медицинской помощи;
- Медицинская сестра по функциональной диагностике (медицинский брат по функциональной диагностике) и другой медицинский персонал со средним специальным образованием.

Для сбора доказательной базы МР использованы публикации в медицинских рецензируемых журналах, монографии и другие специализированные источники. Поиск источников проводился с использованием поисковых инструментов следующих библиографических баз данных:

- Единый электронный каталог "Российская медицина" — база данных Центральной научной медицинской библиотеки, <https://rucml.ru/pages/rusmed>;
- Научная электронная библиотека eLIBRARY.ru, <http://elibrary.ru/defaultx.asp>;
- База данных национальной медицинской библиотеки США PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>;
- Кокрановская библиотека, <http://www.cochranelibrary.com/>;
- База данных EMBASE, <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research/>;
- Поисковой системе "Академия Google", <https://scholar.google.com/>.

Для формирования классов и уровней доказательности, указанных в МР, тезисов-рекомендаций, была принята во внимание сложившаяся практика подготовки клинических и МР Российского кардиологического общества, гармонизированная с подходом

²³ Приведены названия должностей в соответствии с "Номенклатура должностей медицинских работников и фармацевтических работников" Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 2 мая 2023г № 205н.

Таблица П1
Классы рекомендаций по практике РКО

Класс	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/показан
II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики	
IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения	Можно применять
III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен, а в некоторых случаях может быть вреден	Не рекомендуется

Таблица П2
Уровни доказательности по практике РКО

Уровень доказательности	Содержание
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные единого рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Европейского общества кардиологов к определению убедительности и достоверности рекомендаций, приведенные в таблицах П1 и П2.

Каждая явная рекомендация в тексте сопровождается УДД и УУР, которые выделены жирным шрифтом, например: **IIaB**.

Порядок обновления МР: обновляются каждые 3 года путем анализа новых опубликованных клинических данных, в т.ч. с пересмотром по необходимости источников информации.

Приложение Б. Алгоритм действий медицинского работника при регистрации ЭКГ покоя в 12 отведениях

Алгоритм²⁴ действий при регистрации ЭКГ покоя в 12 отведениях имеет незначительные отличия в зависимости от условий регистрации ЭКГ. Однако последовательность действий в целом может быть представлена основными этапами:

1. Подготовка к работе перед рабочей сменой;
2. Подготовка к регистрации ЭКГ;
3. Проведение регистрации ЭКГ;
4. Завершение регистрации ЭКГ;
5. Действия перед завершением рабочей смены.

Ниже приведено основное содержание этих рабочих этапов.

1. Подготовка к работе перед рабочей сменой

1.1. Убедиться в исправности аппарата ЭКГ пробным включением, авторизоваться в компьютерной системе (при использовании), осмотреть внешнее оборудование (для изделий класса I электробезопасности необходимо осмотреть заземляющий проводник), прекратить работу при выявлении неисправностей.

1.2. Убедиться, что на аппарате ЭКГ:

- установлена скорость регистрации 25 или 50 мм/с,
- установлено усиление (масштаб) 10 мм/мВ,
- фильтрация ЭКГ отключена.

При иных установках — установить приведенные параметры.

1.3. Убедиться в достаточном количестве и действующем сроке годности необходимых принадлежностей, расходных материалов, средств дезинфекции и индивидуальной защиты.

2. Подготовка к регистрации ЭКГ

2.1. Установить контакт с пациентом: поздороваться, представиться, обозначить свою роль.

2.2. Попросить пациента представиться, сверить с медицинской документацией.

2.3. Объяснить пациенту цель и ход процедуры, получить его устное согласие, ответить на возможные вопросы.

2.4. Опросить пациента о регистрации ЭКГ ранее, известных результатах, о возможном наличии имплантированного кардиологического устройства, о режиме его работы, переносимости горизонтального положения.

2.5. Попросить пациента снять или расстегнуть одежду сверху до пояса, снять обувь, освободить нижнюю треть голеней от одежды.

2.6. При работе с информационной системой или аппаратом ЭКГ с вводом данных о пациенте — заполнить необходимую информацию.

2.7. Обработать руки, при необходимости — надеть одноразовые нестерильные перчатки.

2.8. Постелить на кушетку одноразовую пеленку (при регистрации ЭКГ в кабинете).

2.9. Правильно уложить пациента на спину, без явного напряжения мышц, включая руки и ноги.

2.10. Осмотреть кожу в местах установки электродов, выбрать участки неповрежденной кожи с учетом рекомендаций МР.

3. Выполнение регистрации ЭКГ

3.1. Убедиться, что аппарат ЭКГ включен, или включить его, и:

²⁴ Данный алгоритм может быть использован в качестве основы для составления СОП в медицинской организации. При составлении СОП необходимо обратить внимание на особенности конкретной медицинской организации и имеющейся аппаратуры и конкретизировать соответствующие разделы и пункты.

- установлена скорость регистрации 25 или 50 мм/с,
- установлено усиление (масштаб) 10 мм/мВ,
- фильтрация ЭКГ отключена.

3.2. Наложить электроды на конечности в соответствии с рекомендациями Разделов "Проведение регистрации ЭКГ" и "Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях". При наличии дисплея на аппарате ЭКГ оценить качество сигнала и наличие грубых изменений ЭКГ, в этих случаях экстренно зарегистрировать ЭКГ от конечностей.

3.3. Наложить грудные электроды в соответствии с рекомендациями Разделов "Проведение регистрации ЭКГ" и "Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях".

3.4. Попросить пациента расслабиться и стараться не двигаться, предупредить о начале регистрации ЭКГ.

3.5. Оценить качество полученной ЭКГ по дисплею аппарата ЭКГ или медицинской информационной системы. Если это невозможно, убедиться в отсутствии индикации обрывов электродов и произвести пробную регистрацию ЭКГ в течение 1–2 с.

3.6. В случае наличия помех на ЭКГ — выявить и устранить их причину. По возможности не использовать ЭКГ фильтры. В значительной части случаев достаточно проверить состояние и правильность наложения электродов. См. Раздел "Предотвращение артефактов записи, использование фильтрации сигналов".

3.7. Провести запись в зависимости от возможностей электрокардиографа (сразу 12 отведений, либо по 6 отведений, либо по 3 отведения) с учетом рекомендованной продолжительности записи.

3.8. Выполнить регистрацию ЭКГ на вдохе (при необходимости, см. "Дополнительные требования к регистрации ЭКГ в особых условиях").

3.9. В случае наличия на зарегистрированной ЭКГ грубых нарушений, требующих экстренной или неотложной реакции (см. Раздел "Действия при выявлении на ЭКГ потенциально опасных изменений") — выполнить действия, описанные в этих разделах.

3.10. Завершить исследование и остановить запись, сохранив данные.

4. Завершение регистрации ЭКГ

4.1. Осведомиться о самочувствии пациента.

4.2. Снять электроды, пациенту предложить бумажные салфетки для удаления остатков проводящей среды. Помочь пациенту при необходимости.

4.3. Отпустить пациента, проинформировать его о сроках и месте получения результата исследования.

4.4. Использованные одноразовые принадлежности, контактировавшие с пациентом (салфетки, пленка и т.п.), утилизировать как медицинские отходы класса Б (если не установлено иное требование).

4.5. Провести дезинфекцию всех многоразовых принадлежностей, контактировавших с пациентом. Способ обработки и время экспозиции определяется в СОП.

4.6. Снять перчатки (если использовались) и утилизировать их как медицинские отходы класса Б.

4.7. Провести гигиеническую обработку рук.

4.8. Идентифицировать и маркировать ЭКГ или убедиться в полноте идентификации и маркировки.

4.9. Внести записи в журнал регистрации исследований (если данная функция отсутствует в медицинской информационной системе).

5. Действия перед завершением рабочей смены

5.1. Провести заключительную дезинфекцию принадлежностей.

5.2. Осмотреть электроды, кабель пациента. При наличии повреждений проинформировать руководителя и организовать замену.

5.3. Пополнить запасы расходных материалов и принадлежностей.

Приложение В. Пример информации для пациента

Что такое ЭКГ

Электрокардиограмма (сокращенно: ЭКГ) — запись электрических явлений, возникающих при работе сердца. Эти электрические процессы приводят к тому, что на коже возникают очень небольшие электрические потенциалы, которые, как было установлено в научных исследованиях, хорошо отражают работу сердца. ЭКГ получают с помощью специальных медицинских приборов — электрокардиографов.

ЭКГ позволяет определить ритмичность и ЧСС, выявить многие заболевания: аритмию, инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, нарушения внутрисердечной проводимости, увеличение (гипертрофию) камер сердца и другие нарушения.

ЭКГ является точным, безболезненным, быстрым и безопасным методом исследования сердца.

Как подготовиться к ЭКГ взрослому

Постарайтесь прийти на исследование отдохнув, выспавшись, приняв душ.

Не употребляйте кофе, крепкий чай, энергетические напитки в течение 1,5–2 ч до исследования.

Алкоголь нельзя принимать, по крайней мере, в течение 8 ч до исследования.

Не курите в течение, по крайней мере, 30 мин до исследования.

Не переедайте перед исследованием.

Не занимайтесь спортом или иной тяжелой физической нагрузкой как минимум в течение 3 ч до исследования.

Все назначенные врачами лекарственные препараты надо принимать как обычно.

Если у вас на груди много волос, сбейте их для лучшего контакта электродов с телом.

Наденьте удобную одежду, которую можно легко снять или поднять: для записи ЭКГ нужно будет освободить от одежды грудную клетку, руки (до локтей) и ноги (до колен).

Как подготовить ребенка к регистрации ЭКГ

В целом рекомендации такие же, как для взрослых.

Очень важно, чтобы ребенок был максимально спокоен: возьмите с собой воду, любимый напиток, игрушки, которые помогут его отвлечь.

Одежда (способ пеленания) должна быть удобной, позволяющей легко освободить руки, ноги и грудную клетку.

Что нужно взять на исследование

Направление или талон, если их выдали при назначении.

Страховой полис.

Предыдущие ЭКГ (если есть), это важно для сопоставления прежних записей ЭКГ и новой. Их Вам обязательно вернут после описания новой ЭКГ.

Если есть электрокардиостимулятор, то документацию на него.

Что нужно сообщить медицинскому специалисту перед ЭКГ

О любых сложностях, возникающих при лежании на спине.

Об аллергии, если она возникала ранее при регистрации ЭКГ.

О наличии кожных заболеваний или аллергических реакций.

О наличии имплантированного кардиостимулятора и его настройках.

О наличии имплантатов молочных желез.

Как происходит регистрация ЭКГ

Запись ЭКГ безопасна и безболезненна, для нее нет противопоказаний.

Приходите на 10-15 мин раньше назначенного времени, чтобы отдохнуть у кабинета и нормализовать сердцебиение.

Если у вас установлен электрокардиостимулятор, предупредите медицинского работника о его наличии — это необходимо для правильной настройки аппарата для записи, иначе результат исследования может оказаться ошибочным. Также нужно сообщить об имплантатах молочных желез.

Запись ЭКГ проводится на специальной кушетке. Лягте на спину и постарайтесь максимально расслабиться. Если неудобно лежать, обязательно сообщите об этом медицинскому работнику.

На руки, ноги и грудную клетку накладываются электроды с предварительно нанесенным специальным гелем или жидкостью. В момент наложения электродов или нанесения жидкости может быть ощущение прохлады, которое пройдет в течение нескольких секунд. Жидкость или гель не пачкает одежду и не вызывает раздражения кожи. После исследования сотрите остатки геля или жидкости салфеткой.

Во время исследования выполняйте инструкции медицинского персонала. Например, вас могут попросить задержать дыхание на несколько секунд, или выполнить какие-то другие действия.

Регистрация ЭКГ занимает примерно 10 мин, включая подготовку к исследованию и одевание после него.

Как получить результаты анализа ЭКГ

Запись ЭКГ анализирует врач. Анализ может занять несколько часов.

Те ЭКГ, которые Вы дали для сравнения, Вам обязательно вернут.

Результаты регистрации ЭКГ лучше всего обсудить с врачом, направившим на исследование.



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА



500 мг

+



500 мг



1000 мг

+



1000 мг

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

*Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

¹. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/ranexa.shtml ². Alexopoulos D, et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. ³. Diedrichs H, et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru



Кардосал®
олмесартан медоксомил



Кардосал® (олмесартан)
обладает высокой антигипертензивной
эффективностью¹⁻² и дополнительными
ангиопротективными свойствами^{3-4*}

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® 10 МГ

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или 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; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет): как правило, у пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется; при увеличении дозы олмесартана медоксомила до максимальной (40 мг в сутки) необходимо тщательно контролировать АД; применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота) и гипонатриемия (например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли); при одновременном применении с высокими дозами диуретиков; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с ингибиторами АПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (часто).** **Нарушения со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Нарушения со стороны пищеварительного тракта:** диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** гипертриглицеридемия, гиперурикемия. **Общие нарушения:** боль, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности креатининфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал®10 мг от 27.03.19 с внесенными изменениями от 01.06.2021, 17.03.2023 и 22.05.2023.**

* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

1. Redon J. and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156. 2. Fabia M.J. et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336. 3. Fliser D. et al. Circulation 2004;110,1103-7. 4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172.

