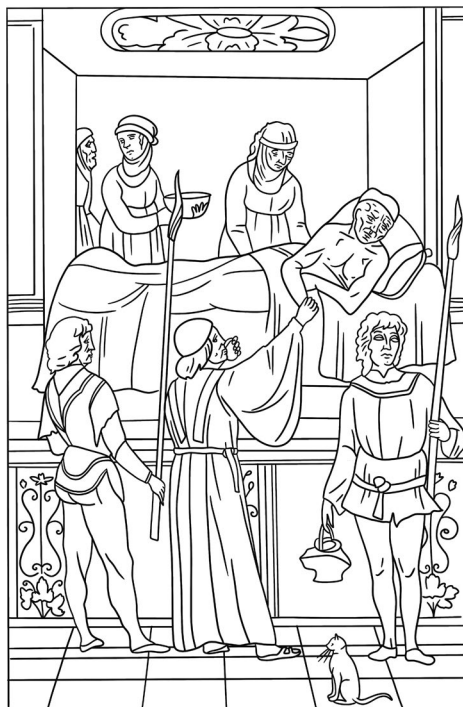


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
9.2024

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-
кации принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 28.09.2024
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 14 500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

9.2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы кардиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher's address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 28.09.2024

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 14 500 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

9.2024

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of cardiology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова
Антигипертензивная терапия у коморбидных больных артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (по данным национального регистра артериальной гипертензии, 2019–2022 гг.)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, Е.С. Огибенина, А.С. Фомин, В.И. Подзолков
Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения

С.Ю. Яровой, Н.М. Данилов, Г.В. Щелкова, Е.О. Диневиц, А.А. Митрофанова, И.Е. Чазова
Метаболические нарушения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

О.Ю. Нарусов, Ж.А. Шахраманова, В.А. Аманатова, А.В. Сычев, Ю.Ф. Осмоловская, К.Г. Ганаев, А.А. Ширяев, И.А. Меркулова, Д.В. Певзнер, М.И. Макеев, М.А. Саидова, Ф.Н. Палеев, Р.С. Акчурин, С.Н. Терещенко, С.А. Бойцов
Отбор пациентов на имплантацию устройства механической поддержки левого желудочка. Основные проблемы

В.Ю. Мячикова, А.Л. Маслянский, О.М. Моисеева, М.Л. Щедрова, А.Н. Егорова, Е.Г. Пономарь, М.Ю. Самсонов
Длительное лечение гофликцептом пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: данные промежуточного анализа открытого продленного исследования

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.Н. Насонова, А.Н. Мешков, И.В. Жиров, Ю.Ф. Осмоловская, А.А. Шошина, А.В. Гаглов, И.Х. Джуманиязова, Е.А. Зеленова, В.В. Ерема, М.С. Гусакова, М.В. Иванов, М.В. Терехов, Д.А. Каштанова, А.И. Некрасова, С.И. Митрофанов, А.С. Шингалиев, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, Н.В. Гомыранова, У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, С.Н. Терещенко, С.М. Юдин, С.А. Бойцов
Клинический случай обратного ремоделирования левого желудочка у пациента с патогенным вариантом в гене TTN

ОБЗОРЫ

М.А. Шария, Д.В. Устюжанин, И.В. Жиров, Ю.Ф. Осмоловская, С.Н. Терещенко
Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Е.А. Окишева, О.Ю. Трушина
Биомаркеры острого коронарного синдрома: от истоков до наших дней

EDITORIAL ARTICLE

860 Anna V. Aksenova, Elena V. Oschepkova, Irina E. Chazova
Antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and concomitant diseases in real clinical practice (according to the National Registry of Arterial Hypertension, 2019–2022)

ORIGINAL ARTICLES

872 Anna E. Bragina, Yulia N. Rodionova, Ekaterina S. Ogibenina, Alexander S. Fomin, Valery I. Podzolkov
Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course

879 Sergey Yu. Yarovoy, Nikolay M. Danilov, Galina V. Shchelkova, Ekaterina O. Dinevich, Anastasiya A. Mitrofanova, Irina E. Chazova
Metabolic disorders in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

885 Oleg Yu. Narusov, Janna A. Shahramanova, Valeriia A. Amanatova, Aleksei V. Sychev, Yulia F. Osmolovskaya, Kamil G. Ganaev, Andrey A. Shiryaev, Irina A. Merkulova, Dmitry V. Pevzner, Maksim I. Makeev, Marina A. Saidova, Filipp N. Paleev, Renat S. Akchurin, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov
Patient selection for left ventricular assist device implantation. The main problems

892 Valentina Yu. Myachikova, Alexey L. Maslyanskiy, Olga M. Moiseeva, Margarita L. Schedrova, Alina N. Egorova, Ekaterina G. Ponomar, Mikhail Yu. Samsonov
Long-term goflkicept therapy for patients with idiopathic recurrent pericarditis: results of the interim analysis of an ongoing open-label extension study

CASE REPORTS

901 Svetlana N. Nasonova, Aleksei N. Meshkov, Igor V. Zhiron, Yulia F. Osmolovskaya, Anastasiia A. Shoshina, Alan V. Gaglov, Irina H. Dzhumaniiazova, Elena A. Zelenova, Veronika V. Erema, Mariia S. Gusakova, Mikhail V. Ivanov, Mikhail V. Terekhov, Daria A. Kashtanova, Aleksandra I. Nekrasova, Sergey I. Mitrofanov, Andrey S. Shingaliev, Vladimir S. Yudin, Anton A. Keskinov, Nataliya V. Gomyranova, Uliana V. Chubykina, Marat V. Ezhov, Sergey N. Tereshchenko, Sergey M. Yudin, Sergey A. Boytsov
A clinical case of reverse left ventricular remodeling in patient with pathogenic TTN mutation

REVIEWS

909 Merab A. Shariya, Dmitry V. Ustyuzhanin, Igor V. Zhiron, Yulia F. Osmolovskaya, Sergey N. Tereshchenko
Evaluation of the results of magnetic resonance imaging of the brain for cognitive impairment in patients with heart failure

HISTORY OF MEDICINE

914 Elena A. Okisheva, Olga Iu. Trushina
Biomarkers in acute coronary syndromes: from the origins to the present

Антигипертензивная терапия у коморбидных больных с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019–2022 гг.)

А.В. Аксенова[✉], Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Артериальная гипертония (АГ) остается ведущим фактором риска, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями, хронической болезнью почек. Примерно 70% пациентов с АГ, находящихся на монотерапии, не могут достичь целевых значений артериального давления (АД), в связи с чем все рекомендации по лечению АГ в последнее время ориентируют врача на назначение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ). В реальной клинической практике, несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов (АГП) и наличие рекомендаций ступенчатого подхода к назначению комбинаций конкретных групп АГП в различных клинических ситуациях, достижение целевых значений АД у коморбидных пациентов с АГ остается неоптимальным. **Цель.** Проанализировать фактические данные проводимой АГТ, включая назначение КАГТ; международные непатентованные названия препаратов и их дозировки в реальной клинической практике (РКП); соответствие терапии клиническим рекомендациям; изменение тенденций в назначении КАГТ.

Материалы и методы. Проведен анализ данных регистра АГ, соответствия проводимого лечения в различных клинических группах пациентов и достижения целевых значений АД и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в выборке 2019–2022 гг. ($n=5012$). Назначение АГП, достижение целевых значений оценивалось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению АГ и гиперхолестеринемии. Для оценки динамики назначения монотерапии и КАГТ проанализированы данные 2010 г. ($n=7782$) и 2020 г. ($n=3061$). **Результаты.** Наибольшее увеличение количества принимаемых АГП отмечено у больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий. В малочисленной группе больных АГ без сочетания с другими ССЗ рекомендованные сочетания АГП не назначались, предпочтение отдавалось ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, блокаторам рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторам (β -АБ). КАГТ в основном отличалась от рекомендованных комбинаций более широким применением препаратов из группы β -АБ. Назначение комбинаций рекомендуемых препаратов было наиболее высоким у больных АГ и ишемической болезнью сердца – более 90%, АГ и хронической сердечной недостаточностью – 56,2%, АГ и фибрилляцией предсердий – 33,3%, АГ и хронической болезнью почек – 19,6%. Достижение целевых значений АД и холестерина липопротеидов низкой плотности было недостаточным во всех анализируемых группах. Среди международных непатентованных названий препаратов наиболее часто назначают бисопролол, метопролол, лизиноприл, периндоприл, лозартан, спиронолактон, амлодипин, торасемид, индапамид, гидрохлоротиазид, моксонидин. Назначаемые суточные дозировки препаратов были ближе к начальным рекомендуемым. К 2020 г. на первый план выходит назначение КАГТ с β -АБ и более равномерное назначение различных комбинаций, тогда как для КАГТ в 2010 г. характерно наличие 1–2 комбинаций – лидеров. **Заключение.** Описанные особенности назначения АГП частично отражают клинические рекомендации по лечению АГ. Отличия терапии, проводимой в РКП, могут быть связаны с попыткой интенсификации лечения АГ у пациентов с наличием других сопутствующих ССЗ. При этом анализ комбинаций и дозировок назначаемых АГП позволяет предположить наличие широких возможностей для дальнейшей эскалации терапии. Полученные данные могут дать представление о текущих моделях назначения антигипертензивной терапии у пациентов в РКП и заложить основу для оптимизации терапии у различных категорий пациентов с АГ.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, регистр артериальной гипертонии, целевые значения артериального давления, комбинированная терапия, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, дозировки антигипертензивных препаратов

Для цитирования: Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия у коморбидных больных с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики (по данным национального регистра артериальной гипертонии, 2019–2022 гг.). Терапевтический архив. 2024;96(9):860–871. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202848

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) остается ведущим фактором риска, связанным с сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями, хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Распространенность АГ в Российской

Федерации по данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации») составила 43,1%, достижение целевых значений артериального давления (АД) – только 10% [2].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: aksenovaannav@gmail.com

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

[✉]Anna V. Akseanova. E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Elena V. Oschepkova. ORCID: 0000-0003-4534-9890

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and concomitant diseases in real clinical practice (according to the National Registry of Arterial Hypertension, 2019–2022)

Anna V. Aksenova[✉], Elena V. Oschepkova, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Arterial hypertension (AH) remains the leading risk factor associated with cardiovascular diseases (CVDs), cerebrovascular disease and chronic kidney disease. About 70% of patients with AH who are on monotherapy cannot achieve blood pressure (BP) targets, and therefore all guidelines for the management of AH have recently recommended prescribing combination therapy (PCT). In real clinical practice (RCP), there remains significant uncertainty in the effectiveness and rationality of therapy, despite the wide availability of antihypertensive drugs (AHD) and the presence of recommendations for a stepwise approach to prescribing combinations of specific groups of AHD in different clinical situations.

Aim. Analyze the real ongoing antihypertensive therapy, including the PCT; international nonproprietary names of drugs and their dosages in RCP; compliance of therapy with clinical recommendations; changing trends in the PCT.

Materials and methods. An analysis was carried out of the data from the register of AH, the compliance of treatment in different clinical groups of patients and the achievement of BP and low-density lipoprotein cholesterol targets in the sample of 2019–2022 ($n=5012$). The prescription of AHD and achievement of targets values were assessed in accordance with current clinical guidelines for the management of AH and hypercholesterolemia. Data from 2010 ($n=7782$) and 2020 ($n=3061$) were analyzed to assess the dynamics of prescription of monotherapy and PCT.

Results. The greatest increase in the number of AHD was observed in patients with hypertension in combination with coronary heart disease, heart failure, and atrial fibrillation. In a small group of patients with hypertension without other CVDs, the recommended combinations of AHD were not prescribed; preference was given to angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and β -adrenoblocker (β -AB). PCT mainly differed from the recommended combinations by the wider use of drugs from the β -AB group. The PCT of recommended drugs was highest in patients with hypertension and coronary artery disease – more than 90%, hypertension and heart failure in 56.2%, hypertension and atrial fibrillation – 33.3%, hypertension and chronic kidney disease – 19.6%. Achievement of BP and low-density lipoprotein cholesterol targets was insufficient in all analyzed groups. Among the international nonproprietary names of drugs, the most frequently prescribed are the following: bisoprolol, metoprolol, lisinopril, perindopril, losartan, spironolactone, amlodipine, torasemide, indapamide, hypochlorothiazide, moxonidine. The prescribed daily dosages were closer to the initial recommended ones. By 2020, the prescription of PCT with β -AB and a more uniform prescription of various combinations will come to the fore, while PCT in 2010 is characterized by the presence of one or two leaders combinations.

Conclusion. The described features of prescribing AHD partially reproduce clinical recommendations for the management of AH. Differences in therapy provided in RCP may be associated with an attempt to intensify the treatment of hypertension in patients with other concomitant CVDs. At the same time, analysis of combinations and dosages of prescribed drugs suggests the presence of wide opportunities for further escalation of therapy. The presented data can provide insight into current patterns of antihypertensive therapy prescription in patients in RCP and lay the foundation for optimizing therapy in different categories hypertensive patients.

Keywords: antihypertensive therapy, hypertension registry, blood pressure targets, antihypertensive therapy, combination therapy, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, dosages of antihypertensive drugs

For citation: Aksenova AV, Oschepkova EV, Chazova IE. Antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and concomitant diseases in real clinical practice (according to the National Registry of Arterial Hypertension, 2019–2022). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):860–871. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202848

Приблизительно 70% пациентов с АГ, находящихся на монотерапии (МТ), не могут достичь целевых значений АД [3], в связи с чем все рекомендации по лечению АГ в последнее время ориентируют врача на назначение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ и АГТ) [4, 5] уже на старте лечения. Высокая коморбидность больных АГ определяет их прогноз, риск сердечно-сосудистых осложнений и выбор медикаментозной терапии [6, 7]. Несмотря на широкую доступность антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендации ступенчатого подхода к назначению комбинаций конкретных групп АГП для различных клинических ситуаций, остается значительная неопределенность в эффективности и рациональности терапии в реальной клинической практике (РКП). Гетерогенность пациентов в реальной жизни, низкая комплаентность, врачебная инертность ограничивают применение клинических рекомендаций в повседневной клинической практике.

Цель исследования – проанализировать фактические данные проводимой АГТ, включая назначение КАГТ, и международные непатентованные названия препаратов и их дозировки в РКП, изменения в назначении КАГТ.

Материалы и методы

Национальный регистр АГ является продолжением программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», инициированной акаде-

миком Евгением Ивановичем Чазовым в 2001 г. [8, 9]. Исследуемая выборка регистра АГ включает взрослых пациентов (старше 18 лет) с диагнозом АГ по данным амбулаторных медицинских карт. Детальная характеристика регистра описана ранее [10, 11]. Анализ соответствия проводимого лечения в различных клинических группах пациентов и достижения целевых значений АД и уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проведен в выборке 2019–2022 гг. ($n=5012$). Назначение АГП, достижение целевых значений оценивали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению АГ и гиперхолестеринемии [12, 13]. Для оценки динамики назначения МТ и КАГТ проанализированы данные 2010 г. ($n=7782$) и 2020 г. ($n=3061$). Комбинации АГП, представленные менее чем в 2% случаев, на графиках не представлены. Сопутствующие ССЗ: ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП) – фиксировали при наличии диагноза в медицинской документации. ХБП определяли при наличии диагноза или при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/м² (калькулятор CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – эпидемиологическая формула для ХБП). В качестве оптимальных суточных дозировок препаратов (применены международные непатентованные названия – МНН) использованы указанные в справочниках средние рекомендуемые дозировки для

Таблица 1. Количество принимаемых АГП у больных АГ в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний
Table 1. The number of antihypertensive drugs in patients with hypertension depending on the presence of comorbid diseases

Заболевание	Нет	Есть	p
ИБС	1,8 (±1,1) / 2 (1-2)	2,5 (±1,3) / 3 (2-3)	<0,001
Стенокардия	1,9 (±1,1) / 2 (1-3)	2,6 (±1,3) / 3 (2-3)	<0,001
ИМ	2 (±1,2) / 2 (1-3)	2,6 (±1,3) / 3 (2-3)	<0,001
ХСН	1,7 (±1) / 2 (1-2)	2,5 (±1,3) / 3 (2-3)	<0,001
ХБП (СКФ<60 мл/мин/м ²)	2,2 (±1,2) / 2 (2-3)	2,4 (±1,3) / 2 (2-3)	<0,001
Инсульт	2,1 (±1,2) / 2 (1-3)	2,5 (±1,3) / 2 (2-3)	<0,001
ТИА	2,1 (±1,2) / 2 (1-3)	2,1 (±1,5) / 2 (1-3)	0,326
Дисциркуляторная энцефалопатия	2 (±1,2) / 2 (1-3)	2,5 (±1,3) / 2 (2-3)	<0,001
Расслаивающая аневризма аорты	2,1 (±1,2) / 2 (1-3)	2,9 (±1,9) / 3 (2-3,2)	<0,001
ФП	2,1 (±1,2) / 2 (1-3)	3 (±1,2) / 3 (2-4)	<0,001

лечения АГ. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных и медианы (1 и 3-й квартили) – для количественных. Для оценки границ 95% доверительных интервалов (95% ДИ) для биномиальных пропорций использовался метод Уилсона. Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных применяли тест Краскела–Уоллиса и тест Данна в качестве post-хос-метода для попарных сравнений. Для сравнения 2 групп в отношении количественных показателей использовали тест Манна–Уитни, для анализа ассоциации категориальных переменных – тест χ^2 Пирсона. При проведении множественных попарных сравнений для контроля инфляции ошибок I рода применяли поправку Холма. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$, для проверки нормальности использовали критерий Шапиро–Уилка. Для оценки силы ассоциации категориальных и количественных предикторов с бинарными зависимыми переменными (в том числе с поправкой на ковариаты) вычисляли отношение шансов (ОШ) с соответствующими 95% ДИ. Ассоциацию считали статистически значимой при $p<0,05$. Для сравнения количественных и бинарных показателей, измеренных у 1 пациента, использовали парный t -тест и тест МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для оценки согласованности оценок при применении 2 методов использовали κ -статистику Козна с соответствующим 95% ДИ.

Результаты и обсуждение

На момент анализа в национальный регистр АГ включены 57 396 пациентов: 23 202 (40,4%) мужчины и 34 194 (59,6%) женщины старше 18 лет, средний возраст 62,7±12 лет. Рас-

пространенность ИБС в исследуемой когорте пациентов составила 41,4% (95% ДИ 41,0–41,81), в том числе стенокардии напряжения – 26,1% (95% ДИ 25,8–26,5), инфаркта миокарда (ИМ) – 16,9 (95% ДИ 16,6–17,2). Распространенность ХСН составила 48,8% (95% ДИ 48,41–49,22), ФП – 4,4% (95% ДИ 4,2–4,6), перенесенного инсульта – 4,5% (95% ДИ 4,4–4,7), транзиторной ишемической атаки (ТИА) – 1,1% (95% ДИ 1,0–1,2), распространенность ХБП (по Modification of Diet in Renal Disease – СКФ по MDRD<60 мл/мин) составила 29,6% (95% ДИ 29,1–30,0). Мужской пол ассоциирован с более высокой частотой ИБС (ОШ 2,5, 95% ДИ 2,39–2,56; $p<0,001$) и ХСН (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,8–1,9; $p<0,001$), выявления ИМ в анамнезе – в 4,2 раза (95% ДИ 4,0–4,4) выше ($p<0,001$). Частота ФП, инсульта и расслаивающей аневризмы аорты также была статистически значимо выше среди мужчин (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,39–1,6; $p<0,001$, ОШ 1,4, 95% ДИ 1,3–1,5; $p<0,001$ и ОШ 5,4, 95% ДИ 2,95–10,7; $p<0,001$ соответственно). Частота выявления ТИА, дисциркуляторной энцефалопатии и ХБП статистически значимо выше среди женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,6, 95% ДИ 0,5–0,8; $p<0,001$, ОШ 0,8, 95% ДИ 0,7–0,8; $p<0,001$ и ОШ 0,3, 95% ДИ 0,3–0,3; $p<0,001$ соответственно). С учетом высокой коморбидности больных АГ и необходимости проведения КАГТ проанализирована ассоциация количества принимаемых АГП при сочетании АГ с другими ССЗ. Каждый дополнительный принимаемый АГП статистически значимо ассоциирован с увеличением шансов наличия ИБС (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,6–1,7; $p<0,001$), ИМ в анамнезе (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,49–1,55; $p<0,001$), ХСН (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,82–1,88; $p<0,001$), ХБП (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,09–1,13; $p<0,001$), инсульта (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,26–1,34; $p<0,001$), ФП (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,83–1,95; $p<0,001$); **табл. 1**.

Пациентам с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) рекомендовано проведение КАГТ. Группа пациентов с АГ без сопутствующих ССЗ была крайне мала, 74% пациентов находились на КАГТ. Рекомендованные двойные и тройные комбинации: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина + блокатор кальциевых каналов (ИАПФ/БРА+БКК_{недгипр}), ИАПФ/БРА+БКК_{дгипр} не использовались. Среди пациентов с АГ и ИБС, находящихся на 2, 3 и 4-компонентной АГТ, рекомендованные комбинации получали 92% (**табл. 2**). Больные АГ и ИБС – пациенты очень высокого ССР, у которых необходимо достижение уровня ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (в соответствии с рекомендациями, действующими в 2019 г.). Однако достижение таких показателей находилось в пределах от 9,8 до 38,5%, причем отмечали тенденцию к увеличению числа достигших целевых значений у больных, принимающих большее количество АГП. Достижение целевых значений АД не было оптимальным. Среди пациентов с АГ и ХБП, находящихся на 2, 3 и 4-компонентной АГТ, рекомендованные комбинации получали 19,6% (**табл. 3**). Отличия от рекомендованных комбинаций в основном состояли в назначении препаратов из группы β -адреноблокаторов (β -АБ). При этом достижение целевых значений как АД, так и ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (высокий риск ССЗ) отмечали у большей части больных. Пациентам с АГ и ХСН в качестве стартовой комбинации рекомендовано назначение ИАПФ/БРА+БКК_{дгипр}+ β -АБ, на 2-м шаге – добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МРА). Среди анализируемой группы пациентов (3 и 4-компонентная терапия) 56,2% принимали рекомендованные комбинации (**табл. 4**). Большая часть больных находилась на терапии ИАПФ+ β -АБ+МРА+ПД и БРА+ β -АБ+МРА+ПД, их них более 60% пациентов имели

Таблица 2. КАГТ у больных АГ и ИБС
Table 2. Antihypertensive drug combinations (AHDC) in hypertensive patients with coronary artery disease

АГ+ИБС, n=3686				
КАГТ	абс.	АД<140 и 90 мм рт. ст.,%	АД<130 и 80 мм рт. ст.,%	ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л, %
ИАПФ+β-АБ	530	65,8	25,1	9,8
БРА+β-АБ	216	50,5	16,7	17,6
β-АБ+БКК _{дггпр}	52	55,8	17,3	5,8
β-АБ+МРА	47	57,4	25,5	31,9
БРА+БКК _{дггпр}	30	43,3	16,7	3,3
ИАПФ+БКК _{дггпр}	26	38,5	15,4	0
ИАПФ+МРА	23	69,6	39,1	8,7
БРА+МРА	23	43,5	21,7	21,7
БРА+ТпД	22	36,4	9,1	9,1
ИАПФ+β-АБ+МРА	229	59,4	22,3	14,8
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дггпр}	176	52,8	24,4	9,7
БРА+β-АБ+МРА	146	53,4	15,8	19,2
БРА+β-АБ+ТпД	142	36,6	7,0	13,4
БРА+β-АБ+БКК _{дггпр}	109	31,2	17,4	22,9
ИАПФ+β-АБ+ТпД	76	46,1	11,8	14,5
БРА+β-АБ+ПД	41	36,6	4,9	22
ИАПФ+β-АБ+ПД	34	67,6	29,4	29,4
БРА+β-АБ+ТД	34	47,1	11,8	11,8
β-АБ+МРА+ПД	25	52,0	16,0	32,0
ИАПФ+β-АБ+МРА+ПД	200	61,0	18,5	28
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дггпр} +МРА	128	75,0	18,0	5,5
БРА+β-АБ+БКК _{дггпр} +ТпД	101	30,7	10,9	9,9
БРА+β-АБ+БКК _{дггпр} +МРА	64	34,4	12,5	14,1
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дггпр} +ТпД	44	18,2	11,4	18,2
БРА+β-АБ+ТД+МРА	31	45,2	12,9	19,4
ИАПФ+β-АБ+ТД+МРА	26	42,3	23,1	23,1
БРА+β-АБ+ТпД+МРА	22	27,3	4,5	18,2
БРА+β-АБ+БКК _{дггпр} +ТД	21	33,3	9,5	14,3
БРА+β-АБ+МРА+ПД	131	41,2	16,0	25,2

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: рекомендованные комбинации препаратов выделены полужирным шрифтом.

целевые значения АД и более 23% – целевые значения ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л). Среди больных АГ и ФП рекомендуемые комбинации получают более 1/2 (наиболее часто назначаемая комбинация – ИАПФ+β-АБ; табл. 5). Достигнуты целевые значения АД более чем в 50% случаев и ХС ЛПНП – более чем в 16%.

При сравнении структуры АГТ с данными 10-летней давности отмечено увеличение количества назначаемых АГП. В 2010 г. на МТ находились 19,6% больных, в 2020 г. – только 4,8%. Если в 2010 г. подавляющее большинство пациентов были на 2- и 3-компонентной терапии (67,1%), то в 2020 г. большинство больных принимали 3 и 4 АГП (57%; рис. 1). Выявленные изменения связаны со смещением риска ССЗ в сторону его увеличения последние 10 лет. Так, число больных очень высокого ССР увеличилось с 14,9 до 34,7% [14] (рис. 2). В структуре АГТ увеличилось назначение β-АБ (с 43,0 до 84,6%), БКК_{дггпр} (с 12,2 до 31,2%),

тиазидоподобных диуретиков – ТпД (с 7,3 до 14,4%), калийсберегающих диуретиков (с 8,1 до 40,9%) и петлевых диуретиков – ПД (с 3,2 до 23,5%; рис. 3). Назначение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), суммарно осталось на прежнем уровне, примерно 80–90%, при некотором уменьшении частоты назначения ИАПФ (с 72,1 до 56,8%) и увеличении назначения БРА (с 11,4 до 34,6%).

При проведении МТ в 2010 г. лидировали ИАПФ (65,4%), значительно превосходя по частоте назначения β-АБ (15,1%), БРА (8,9%), ТД (5,8%) и БКК_{дггпр} (2,8%; рис. 4). В МТ 2020 г. на первый план выходит назначение β-АБ, остальные препараты представлены в порядке более равномерного уменьшения частоты назначения: ИАПФ (43,0%), БРА (26,2%), БКК_{дггпр} (19,5%), МРА (4,7%), ТпД (3,4%). Для КАГТ в 2010 г. характерно наличие 1–2 комбинаций – лидеров и гораздо более редкое назначение других

Таблица 3. КАГТ у больных АГ и ХБП
Table 3. AHDC in hypertensive patients with chronic kidney disease

АГ и СКФ<60 мл/мин/м ² (ХБП), n=1303				
КАГТ	абс.	АД<140 и 90 мм рт. ст.,%	АД<130 и 80 мм рт. ст.,%	ХС ЛПНП<2,6 ммоль/л, %
ИАПФ+МРА	12	75,0	50,0	58,3
БРА+БКК _{дгпр}	9	55,6	11,1	55,6
БРА+ТпД	9	55,6	22,2	77,8
ИАПФ+БКК _{дгпр}	6	83,3	33,3	16,7
ИАПФ+ТпД	5	60,0	20,0	60,0
ИАПФ+β-АБ	81	59,3	19,8	49,4
БРА+β-АБ	58	50,0	22,4	53,4
β-АБ+МРА	21	52,4	19,0	66,7
БРА+МРА	15	53,3	20,0	73,3
β-АБ+БКК _{дгпр}	11	63,6	9,1	9,1
БРА+БКК _{дгпр} +ТпД	11	18,2	0	54,5
БРА+β-АБ+МРА	70	45,7	17,1	57,1
ИАПФ+β-АБ+МРА	62	56,5	24,2	51,6
БРА+β-АБ+ТпД	52	32,7	7,7	51,9
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дгпр}	27	33,3	7,4	51,9
БРА+β-АБ+БКК _{дгпр}	25	44,0	28,0	48,0
ИАПФ+β-АБ+ТпД	23	60,9	17,4	34,8
БРА+β-АБ+ПД	23	34,8	0	52,2
ИАПФ+β-АБ+ПД	20	65,0	30,0	55,0
β-АБ+МРА+ПД	15	53,3	26,7	33,3
БРА+БКК _{дгпр} +МРА	13	38,5	23,1	30,8
БРА+β-АБ+ТД	11	27,3	0	63,6
ИАПФ+МРА+ПД	9	100	44,4	33,3
БРА+β-АБ+БКК _{дгпр} +ТпД	35	34,3	22,9	42,9
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дгпр} +МРА	34	85,3	17,6	44,1
БРА+β-АБ+БКК _{дгпр} +МРА	22	13,6	9,1	54,5
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дгпр} +ТпД	21	14,3	14,3	38,1
ИАПФ+β-АБ+ТД+МРА	10	30,0	20,0	60,0
БРА+β-АБ+БКК _{дгпр} +ТД	9	33,3	11,1	33,3
ИАПФ+β-АБ+МРА+ПД	125	65,6	18,4	72,0
БРА+β-АБ+МРА+ПД	71	50,7	15,5	66,2
БРА+β-АБ+ТД+МРА	14	50,0	14,3	57,1

комбинаций, для 2020 г. – более равномерное назначение различных комбинаций. В структуре назначения 2-компонентной терапии комбинация ИАПФ+β-АБ (27,1%) со 2-го места переместилась на 1-е (55,7%; **рис. 5**). Комбинация ИАПФ + тиазидный диуретик (ТД) назначается значительно реже по сравнению с данными 2010 г. (частота назначения снизилась с 34,2 до 2,1%). На 2-м месте в 2020 г. находится комбинация β-АБ+БРА (15,4%). Комбинация ИАПФ+β-АБ+МРА также поднялась со 2-го места по частоте назначения в 2010 г. (9,1%) на 1-е место в 2020 г. (19,3%; **рис. 6**). Наиболее часто назначаемая комбинация ИАПФ+β-АБ+ТД в 2010 г. (41,0%) в 2020 г. отмечена значительно реже – всего в 3,4% случаев. В 2020 г. часто назначаемыми комбинациями являлись ИАПФ+β-АБ+МРА

(19,3%), ИАПФ+β-АБ+БКК_{дгпр} (14,5%), БРА+β-АБ+МРА (11,1%), БРА+β-АБ+БКК_{дгпр} (8,4%), ИАПФ+β-АБ+ТпД (6,9%), БРА+β-АБ+ПД (6,7%), ИАПФ+β-АБ+ПД (5,5%). Частота назначения 4-компонентной терапии за 10 лет возросла в 5,8 раза – с 4,4 до 25,6%. В 2010 г. 4-компонентную комбинацию из ИАПФ+β-АБ+БКК_{дгпр}+ПД назначали в 19,4% случаев (**рис. 7**), тогда как в 2020 г. частота назначения данной комбинации составила только 2,6%. В 2020 г. наиболее часто назначаемыми комбинациями были следующие: ИАПФ+β-АБ+МРА+ПД (25,6%), ИАПФ+β-АБ+БКК_{дгпр}+МРА (14%), БРА+β-АБ+МРА+ПД (13,6%). Частота использования 5-компонентной терапии увеличилась в 10 раз (с 0,7 до 7,1%). В 2020 г. наиболее часто назначаемые комбинации – БРА+β-АБ+БКК_{дгпр}+МРА+ПД (20,0%),

Таблица 4. КАГТ у больных АГ и ХСН со сниженной фракцией выброса
Table 4. AHDC in hypertensive patients with heart failure with reduced ejection fraction

АГ+ХСН фракция выброса <40%, n=206				
КАГТ	абс.	АД<140 и 90 мм рт. ст.,%	АД<130 и 80 мм рт. ст.,%	ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л, %
ИАПФ+β-АБ+ПД	6	66,7	33,3	33,3
БРА+β-АБ+ПД	6	33,3	0	0
БРА+β-АБ+ТпД	4	25,0	25,0	25,0
ИАПФ+β-АБ+МРА	15	53,3	40,0	20,0
БРА+β-АБ+МРА	13	76,9	15,4	30,8
β-АБ+МРА+ПД	6	50,0	0	33,3
β-АБ+ТД+МРА	4	100	50	0
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дггпр}	3	33,3	33,3	0
ИАПФ+МРА+ПД	2	100	50	0
ИАПФ+β-АБ+МРА+ПД	45	62,2	26,7	26,7
БРА+β-АБ+МРА+ПД	20	65,0	40,0	25,0
ИАПФ+β-АБ+ТД+МРА	5	40,0	20,0	20,0

Таблица 5. КАГТ у больных АГ и ФП
Table 5. AHDC in hypertensive patients with atrial fibrillation

АГ+ФП, n=1533				
КАГТ	абс.	АД<140 и 90 мм рт. ст.,%	АД<130 и 80 мм рт. ст.,%	ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л, %
ИАПФ+β-АБ	108	56,5	21,3	13
БРА+β-АБ	79	62	20,3	16,5
β-АБ+МРА	31	54,8	22,6	16,1
БРА+МРА	23	34,8	13	17,4
БРА+ТпД	22	40,9	18,2	13,6
ИАПФ+МРА	18	66,7	27,8	5,6
ИАПФ+БКК _{дггпр}	9	88,9	22,2	22,2
БРА+БКК _{дггпр}	9	55,6	22,2	11,1
ИАПФ+ТпД	8	87,5	12,5	75
β-АБ+БКК _{дггпр}	7	57,1	14,3	0
БРА+β-АБ+ТпД	58	37,9	8,6	19
ИАПФ+β-АБ+БКК _{дггпр}	40	47,5	30	12,5
ИАПФ+β-АБ+ПД	25	68	28	28
БРА+β-АБ+БКК _{дггпр}	24	50	25	16,7
БРА+β-АБ+ПД	18	33,3	0	22,2
ИАПФ+β-АБ+ТпД	17	70,6	17,6	11,8
ИАПФ+β-АБ+МРА	106	52,8	18,9	12,3
БРА+β-АБ+МРА	86	47,7	12,8	20,9
β-АБ+МРА+ПД	26	50	19,2	30,8
БРА+БКК _{дггпр} +МРА	12	33,3	16,7	0
ИАПФ+МРА+ПД	11	90,9	27,3	18,2

ИАПФ+β-АБ+БКК_{дггпр}+ТД+МРА (16,4%), ИАПФ+β-АБ+БКК_{дггпр}+ТД+МРА (8,6%), БРА+β-АБ+ТД+МРА+ПД (8,2%). Частота использования 6-компонентной терапии крайне низка.

Проанализирована структура и МНН назначаемых в 2018–2022 гг. препаратов (n=5012; **рис. 8**). В структуре назначения терапии лидируют блокаторы РААС (ИАПФ/БРА) – их назначение превышает 91%, следующими по частоте назначения являются препараты из группы β-АБ (85,6%). МРА назначали в 40,1% случаев, БКК_{дггпр} – в 31,2% случаев, ПД, ТпД и ТД – в 19,8, 19,1 и 10,5% случаев соответственно. Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) назначали в 2,5% случаев, α-адреноблокаторы (α-АБ), БКК_{недггпр} – в 1,7 и 0,6%.

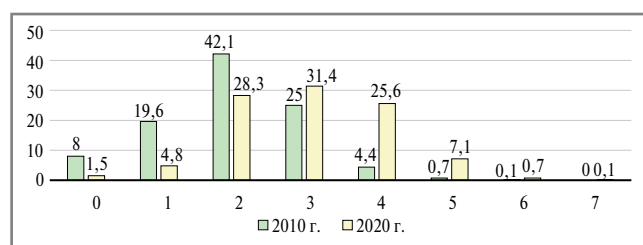


Рис. 1. Количество принимаемых АГП (2010 и 2020 гг.; $p < 0,0001$).

Fig. 1. Number of used antihypertensive drugs (2010 and 2020; $p < 0,0001$).

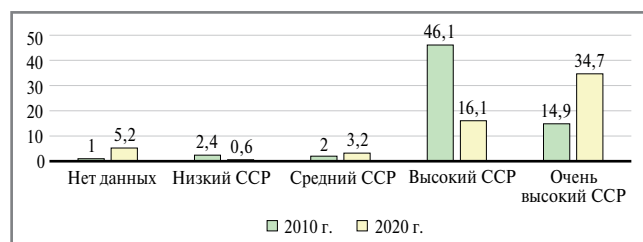


Рис. 2. Распределение степеней ССР у больных АГ (2010 и 2020 гг.; $p < 0,0001$).

Fig. 2. Distribution of cardiovascular risk categories in hypertensive patients (2010 and 2020; $p < 0,0001$).

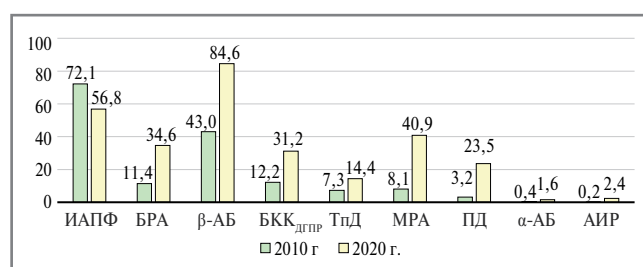


Рис. 3. Частота назначения классов АГП (2010 и 2020 гг.; $p < 0,0001$).

Fig. 3. Usage frequency of antihypertensive drug classes (2010 and 2020; $p < 0,0001$).

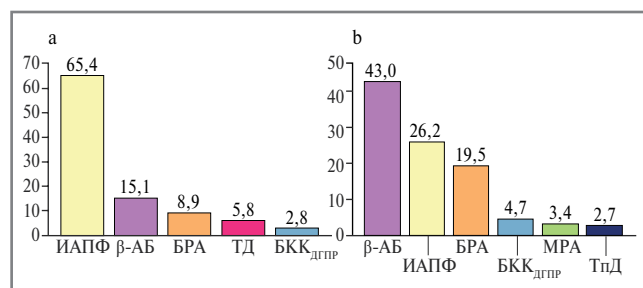


Рис. 4. МТ у больных АГ: а – 2010 г.; б – 2020 г.; $p < 0,0001$.

Fig. 4. Monotherapy in hypertensive patients: а – 2010; б – 2020; $p < 0,0001$.

В анализе частоты назначения препаратов (МНН) и их дозировок в группе β-АБ лидировали бисопролол и метопролол (табл. 6). Чаще назначаемые суточные дозировки препаратов были ближе к начальным рекомендуемым суточным дозировкам: дозировка бисопролола составила 5 мг, метопролола – 25 мг. Среди ИАПФ первые строчки та-

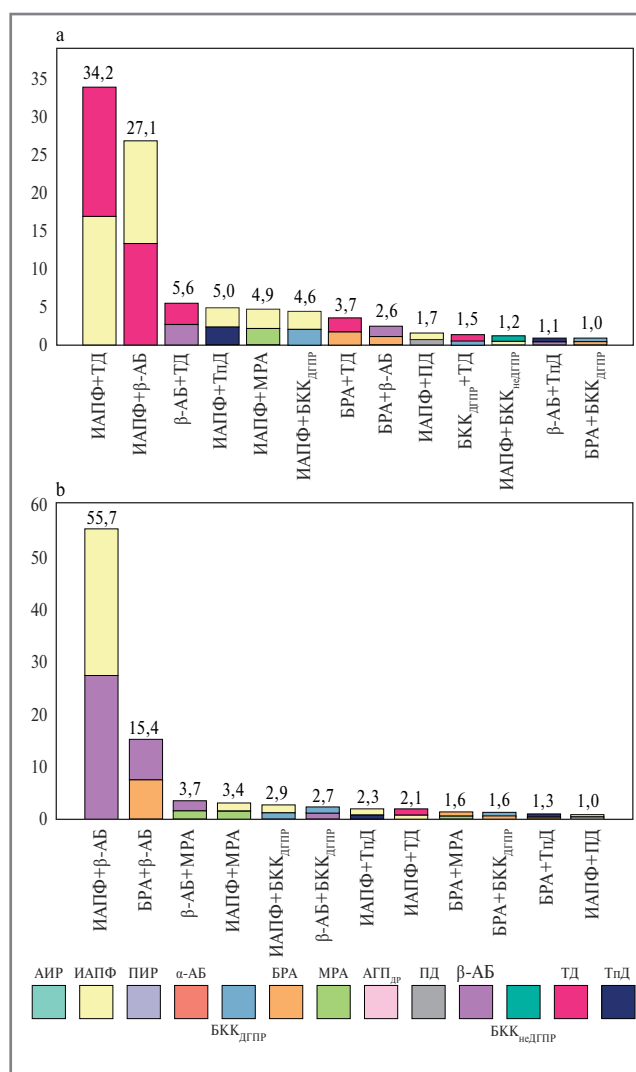


Рис. 5. Комбинированная 2-компонентная терапия у больных АГ: а – 2010 г.; б – 2020 г.; $p < 0,0001$.

Fig. 5. Dual combination therapy in hypertensive patients: а – 2010; б – 2020; $p < 0,0001$.

блицы заняли лизиноприл (50,2%) и периндоприл (37,3%). Наиболее часто назначаемые дозы лизиноприла были ближе к нижней границе рекомендуемых, дозы периндоприла оказались близки к оптимальным для лечения АГ (4–5 мг). Среди БРА самым часто используемым препаратом оказался лозартан (88,3%), примерно 1/2 принимающих данный препарат больных использовали дозировку 50 мг/сут. Подавляющее число пациентов, находящихся на терапии МРА, использовали спиронолактон в дозировке 50 мг/сут. Более 90% больных, принимающих БКК_дгтр, находились на терапии амлодипином, и более 1/2 из них – с дозировкой 5 мг. В структуре диуретической терапии: среди ПД лидировал торасемид (51,8% пациентов принимали 5 мг), ТПД – индапамид (2,5 мг), ТД – гидрохлоротиазид (12,5 мг). АИР представлены моксонидином (0,2 мг/сут принимали подавляющее число пациентов). БКК_недгтр чаще представлены верапамилом.

Пациенты высокого и очень высокого ССР, наблюдающиеся в первичном звене здравоохранения, значительно отягощены другими ССЗ (ИБС, ХСН, ХБП), что привело к изменению терапии в последние годы. К гендерным особен-

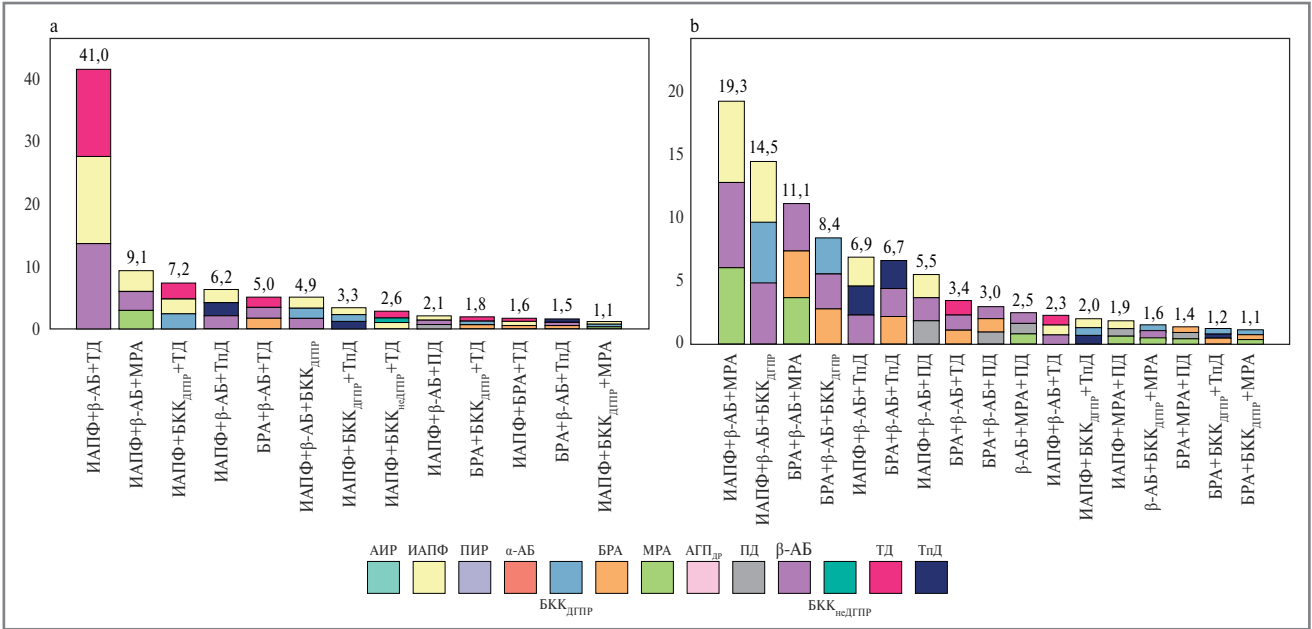


Рис. 6. Комбинированная 3-компонентная терапия у больных АГ: *a* – 2010 г.; *b* – 2020 г.; $p < 0,0001$.
Fig. 6. Triple antihypertensive drug combination in hypertensive patients: *a* – 2010; *b* – 2020; $p < 0.0001$.

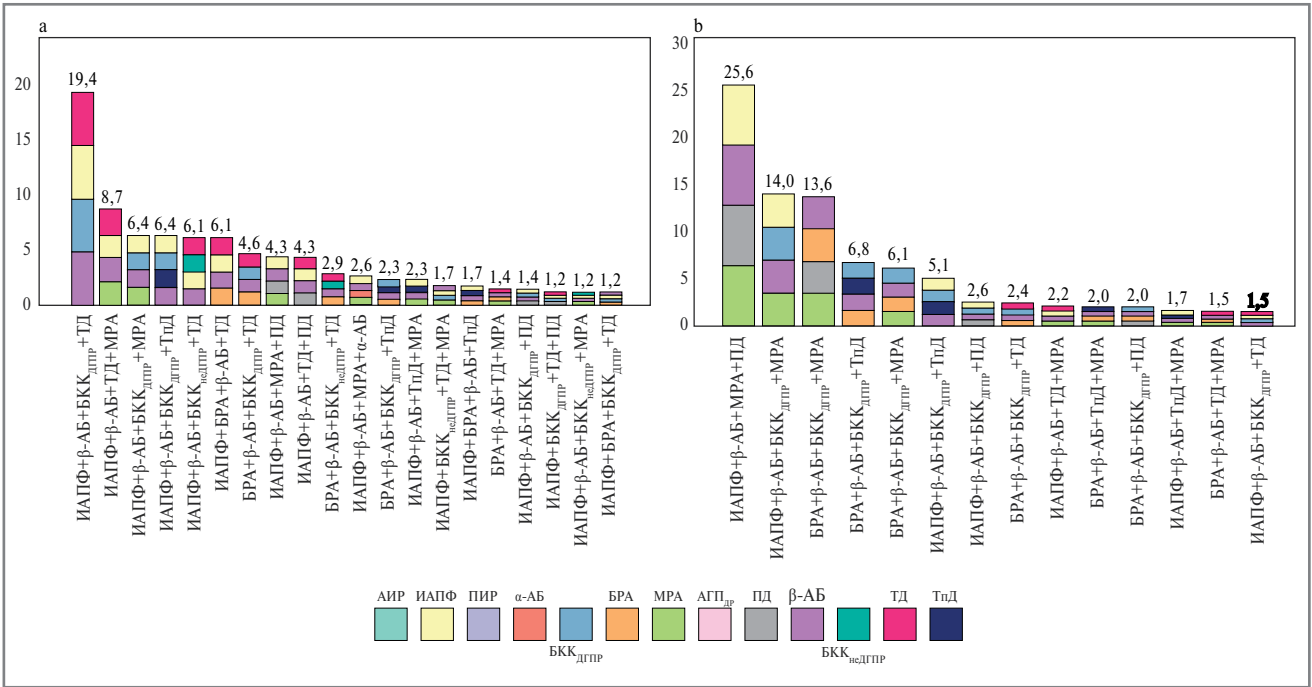


Рис. 7. Комбинированная 4-компонентная терапия у больных АГ: *a* – 2010 г.; *b* – 2020 г.; $p < 0,0001$.
Fig. 7. Frequency of usage of four different drug classes combinations in antihypertensive therapy in hypertensive patients: *a* – 2010; *b* – 2020; $p < 0.0001$.

Рис. 8. Структура терапии 2018–2022 гг.
Fig. 8. Structure of antihypertensive therapy 2018–2022.

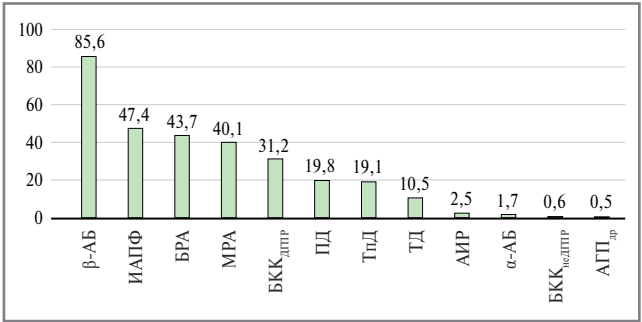


Таблица 6. Частота назначения различных дозировок препаратов (МНН)
Table 6. Frequency of prescription of different drug dosages (INN)

Препарат	Пациенты, принимающие данный препарат группы АГТ, %	Рекомендуемая суточная дозировка для терапии АГ, мг	Фактическая дозировка, мг (% пациентов, принимающих данную дозировку по каждой группе препарата)					
β-АБ (n=4292, 85,6%)								
Бисопролол	45,9	10	2,5 (40,1)	5 (57)	10 (2,7)			
Метопролол	34,5	50	25 (52,8)	50 (38,5)	100 (8,7)			
Карведилол	8,5	25	3,125 (6,6)	6,25 (22,2)	12,5 (60)	25 (10,8)		
Соталол	5,4	160	80 (90)	160 (9,9)				
Атенолол	1,8	75	25 (92,4)	50 (6,3)	100 (1,3)			
Небиволол	0,4	25	5 (100)					
Другое МНН	3,5							
ИАПФ (n=2375, 47,4%)								
Лизиноприл	50,2	30	2,5 (41,4)	5 (34,7)	10 (21,6)	20 (2,3)		
Периндоприл	37,3	6	1,25 (13,7)	2 (8,4)	2,5 (10,1)	4 (31,6)	8 (10,3)	10 (4,3)
Каптоприл	5,6	112	6,25 (28,8)	12,5 (0,7)	25 (65,9)	50 (2,3)		
Рамиприл	3,1	10	1,25 (20,6)	2,5 (12,3)	5 (28,8)	10 (38,3)		
Эналаприл	2,1	30	2,5 (69,4)	5 (16,3)	10 (10,2)	20 (4,0)		
Фозиноприл	0,2	30	5 (20)	10 (60)	20 (20)			
Другое МНН	1,5							
БРА (n=2192, 43,7%)								
Лозартан	88,3	75	12,5 (13,6)	25 (31,6)	50 (45,2)	100 (9,6)		
Валсартан	6,5	400	40 (35,2)	70 (49,3)	22 (15,5)	160 (15,5)		
Азилсартан	1,7	60	20 (7,9)	40 (81,6)	80 (10,5)			
Телмисартан	1,6	60	40 (31,4)	80 (68,6)				
Кандесартан	0,5	20	8 (60)	16 (30)	32 (10)			
Олмесартан	0,2	39	20 (60)	40 (40)				
Ирбесартан	0,1	225	300 (100)					
Другое МНН	1,0							
МРА (n=2012, 40,1%)								
Спиронолактон	86,8	75	25 (39,5)	50 (50,8)	100 (9,7)			
Эплеренон	5,4	75	25 (50,5)	50 (49,5)				
Другое МНН	7,8							
БКК _{дгпр} (n=1566, 31,2%)								
Амлодипин	96,8	7,5	2,5 (17,9)	5 (62,3)	10 (19,7)			
Лерканидипин	1,3	15	10 (81)	20 (19,0)				
Нифедипин	0,1							
Другое МНН	1,8							
ПД (n=990, 19,8%)								
Торасемид	62	7,5	2,5 (11)	5 (51,8)	10 (37,1)			
Фуросемид	36	80	40 (100)					
Другое МНН	2							
ТпД (n=956, 19,1%)								
Индапамид	98,2	1,25	0,625 (2,7)	1,25 (1,9)	2,5 (95,4)			
Другое МНН	1,8							
ТД (n=527, 10,5%)								
Гидрохлортиазид	70,4	37	6,25 (4,6)	10 (0,5)	12,5 (74,6)	25 (20,3)		
Хлорталидон	4,8	25	25 (100)					
Другое МНН	24,8							

Таблица 6 (Окончание). Частота назначения различных дозировок препаратов (МНН)
Table 6 (End). Frequency of prescription of different drug dosages (INN)

Препарат	Пациенты, принимающие данный препарат группы АГТ, %	Рекомендуемая суточная дозировка для терапии АГ, мг	Фактическая дозировка, мг (% пациентов, принимающих данную дозировку по каждой группе препарата)		
α-АБ (n=84, 1,7%)					
Урапидил	88	100	30 (100)		
Доксазозин	8,4	6	1 (28,6)	2 (28,6)	4 (42,9)
Другое МНН	3,6				
АИР (n=124, 2,5%)					
Моксонидин	100	0,4	0,2 (70,1)	0,4 (29,8)	
ББК _{неДГПР} (n=24, 0,6%)					
Дилтиазем	33,3	300	8 (100)		
Верапамил	66,7	240	16 (100)		
АГПдр (n=23, 0,5%)					
Резерпин	8,7	0,5	0,1 (100)		
АГПдр	91,3				

ностям можно отнести значительный вклад мужского пола как фактора, увеличивающего риск наличия ССЗ: ИБС – в 2,5 раза, ХСН – в 1,8 раза, ИМ – в 4,2 раза, ФП – в 1,5 раза, инсульта – в 1,4 раза. Наибольшее увеличение количества принимаемых АГП отмечено у больных АГ в сочетании с ИБС, ХСН, ФП, что обусловлено необходимостью КАГТ данных заболеваний. Увеличение количества принимаемых препаратов у коморбидных пациентов с АГ согласуется с настоящими рекомендациями по лечению АГ [5, 12, 15]. Обращает на себя внимание крайняя малочисленность группы пациентов с АГ без сочетания с другими ССЗ, в терапии которой рекомендованные сочетания АГП не назначались. Предпочтение отдавалось сочетаниям препаратов из групп ИАПФ, БРА, β-АБ. Целевые значения АД и ХС ЛПНП не достигались, что может свидетельствовать о недостаточной настроенности пациентов этой группы на необходимость контроля факторов риска для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф.

Практика применения 2-компонентной терапии в мире значительно различается в разных странах. У пациентов с АГ и ИБС назначение рекомендованных комбинаций (2,3,4-компонентных АГП) АГТ наиболее высокое – более 90%. Более частое назначение ИАПФ/БРА+β-АБ, выявленное в данном анализе, отмечается у пациентов Италии и США, тогда как пациенты с АГ и ИБС в Австралии, Северной Корее, Сингапуре, Тайване и Китае наиболее часто получали комбинацию ИАПФ/БРА+ББК [16]. Однако достижение целевых значений как АД, так и ХС ЛПНП было недостаточным, учитывая зависимость повторных коронарных событий от уровня АД [17] и ХС. Среди пациентов с АГ и ХБП рекомендованные комбинации получали 19,6%. Отличия от рекомендованных комбинаций в основном состояли в назначении препаратов из группы β-АБ. При этом достижение целевых значений как АД, так и ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (высокий риск ССЗ) отмечали у большей части больных. Пациенты с АГ и ХСН в 56,2% случаев принимали рекомендованные комбинации. У больных АГ и ФП рекомендованную 2 и 3-компонентную терапию назначали в 33,3% случаев. Достижение

целевых значений АД и ХС ЛПНП было также недостаточным. При хорошей переносимости АГТ рекомендовано достижение более низких значений АД (<130 и 80 мм рт. ст.). В настоящем анализе достижение таких показателей тоже остается низким. Ожидается комбинации с β-АБ использовались чаще в связи с высокой отягощенностью пациентов с АГ ИБС и ХСН, что также подтверждено и данными статистики других стран [16]. При этом выделяются некоторые лидеры в группах АГТ (бисопролол, метопролол, лизиноприл, периндоприл, лозартан, спиронолактон, амлодипин, торасемид, индапамид, гидрохлоротиазид, моксонидин). Назначаемые суточные дозировки препаратов были ближе к начальным рекомендуемым. Описанные особенности назначения АГП частично отражают клинические рекомендации по лечению АГ. ИАПФ и БРА как блокаторы РААС были наиболее часто назначаемы, что и следовало ожидать, учитывая, что практически для всех отдельных клинических состояний больных АГ эти препараты рекомендуются в качестве варианта лечения 1-й линии [12, 15]. Вывод о том, что β-АБ были преобладающим классом назначаемых препаратов на фоне увеличения доли больных с ИБС и ХСН за прошедшее десятилетие, отражает соблюдение клинических рекомендаций по лечению ХСН и ИБС [18–21]. Высокие показатели использования МРА, наиболее вероятно, также обусловлены высокой представленностью ХСН и необходимостью назначения МРА у больных резистентной АГ в качестве 4-го препарата [22]. К 2020 г. на первый план в КАГТ выходит назначение β-АБ и более равномерное назначение различных комбинаций по сравнению с 2010 г. Данный анализ отражает необходимость следования эффективному и последовательному алгоритму эскалации лечения АГ. Отличия терапии у коморбидных больных АГ в РКП могут быть связаны как с попыткой интенсификации лечения АГ, так и с необходимостью лечения других сопутствующих заболеваний. Необходимость выбора более значимого для прогноза пациента препарата выводит на первый план группы АГП со множественными показаниями к их назначению. Несмотря на неоспоримую ведущую роль рандомизированного

клинического исследования как ключевого инструмента для оценки клинической эффективности проводимой терапии, фактические данные клинических наблюдательных исследований могут дополнить наши представления о возможностях и ограничениях АГТ в РКП.

Ограничения

Необходимо учитывать несколько ограничений данного анализа: исследование основано на периодически вносимых в систему регистра данных из клинической практики, т.е. возможны некоторые различия в классификации заболеваний. В анализ АГТ включены данные только тех больных, у которых выставлен клинический диагноз АГ. Соблюдение режима лечения пациентами не оценивали.

Заключение

Рекомендованные комбинации АГП чаще получали пациенты с АГ и ИБС (более 90%), наиболее редко – с АГ и ХБП (менее 20%), среди больных АГ и ХСН этот показатель составил более 50%, среди пациентов с АГ и ФП – 33,3%. Достижение целевых значений АД (<140 и 90 мм рт. ст.), рекомендованных значений при хорошей переносимости терапии (<130 и 80 мм рт. ст.), целевых значений ХС ЛПНП оставалось низким. При этом анализ комбинаций и дозировок назначаемых препаратов позволяет предположить наличие широких возможностей для дальнейшей эскалации терапии. Полученные данные могут дать представление о текущих моделях назначения АГТ у пациентов в РКП и заложить основу для оптимизации терапии у различных категорий больных АГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

α-АБ – α-адреноблокаторы
β-АБ – β-адреноблокаторы
АГ – артериальная гипертония
АГП – антигипертензивный препарат
АГПдр – другой антигипертензивный препарат
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АИР – агонист имидазолиновых рецепторов
ББК_{дгтр} – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда
ББК_{недгтр} – блокатор кальциевых каналов
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГТ – комбинированная антигипертензивная терапия
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНН – международное непатентованное название
МРА – антагонист минералокортикоидных рецепторов
МТ – монотерапия
ОШ – отношение шансов
ПД – петлевой диуретик
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКП – реальная клиническая практика
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТД – тиазидный диуретик
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТпД – тиазидоподобный диуретик
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
- Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53–60 [Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53–60 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290–300. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
- Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4–7 [Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(9):4–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189094-7
- Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2024;21(1):5–13 [Kisliak OA, Zhernakova JV, Aksenova AV, Chazova IE. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: Use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):5–13 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2024-1-5-13
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: A life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688–94. DOI:10.1097/MLR.0000000000000166

7. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
8. Ощепкова Е.В. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» – 5-летние итоги ее реализации. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2007;5:18-21 [Oshchepkova YeV. Federal special program "Prevention and treatment of arterial hypertension in the Russian Federation": 5-year results of its implementation. *Health Care of the Russian Federation*. 2007;5:18-21 (in Russian)].
9. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертонии в России в 2002–2012 гг. *Вестник РАМН*. 2013;2:4-11 [Chazova IE, Oshchepkova EV. Results of the Federal (National) Project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002–2012 years. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;2:4-11 (in Russian)].
10. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертонии в первичном звене здравоохранения. *Атмосфера. Кардиология*. 2006;3:43-4 [Oshchepkova EV, Dovgalevskii PJa, Gridnev VI. Registr arterial'noi gipertonii v pervichnom zvене zdравоохранения. *Atmosfera. Kardiologiya*. 2006;3:43-4 (in Russian)].
11. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ*. 2014;1:0202 [Oshchepkova EV, Dovgalevskiy PYa, Gridnev VI, et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT*. 2014;1:0202 (in Russian)]. DOI:10.15275/cardioit.2014.0202
12. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
13. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5-22 [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2017;3(28):5-22 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471
14. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2022;94(1):9-17 [Aksenova AV, Oshchepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):9-17 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201318
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.Ю., Недогода С.В., и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131-42 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):131-42 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
16. Lu Y, Van Zandt M, Liu Y, et al. Analysis of dual combination therapies used in treatment of hypertension in a multinational cohort. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223877. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.3877
17. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00805-3
18. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(3):6-76 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Uskach TM, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/The National Society of Heart Failure and Myocardial disease (NSHFMD) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(3):6-76 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-3-6-76
19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
20. Карпов Ю.А., Барбараш О.Л., Бощенко А.А., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(3):54-93 [Karpov YuA, Barbarash OL, Boschenko AA, et al. Eurasian Guidelines for the diagnostics and management of stable coronary artery disease (2020–2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(3):54-93 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-3-54-93
21. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
22. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-29 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1018-29 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201007

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения

А.Е. Брагина✉, Ю.Н. Родионова, Е.С. Огигенина, А.С. Фомин, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить частоты полиморфизмов генов ангиотензиногена (АТГ), ангиотензинпревращающего фермента 1-го типа (АПФ 1) и рецепторов ангиотензина II 1-го (АТ 1) и 2-го (АТ 2) типов у больных, госпитализированных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), и их связи с тяжестью течения болезни, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов, госпитализированных с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Всем больным идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs4762 гена АТГ, rs1799752 гена АПФ 1, rs5186 гена АТ 1 и rs1403543 гена АТ 2. Частоты каждого полиморфизма сопоставляли с популяционными. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. В обследованной когорте выявлена более высокая частота D-аллеля АПФ 1 rs1799752, чем в популяции. В rs1799752 в зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 у 44 (44%) пациентов установлено тяжелое течение, у 56 (56%) – среднетяжелое. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, факторам сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологии. В группах с тяжелым и среднетяжелым течением выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей АТГ rs4762, АТ 2 rs1403543 и АПФ 1 rs1799752. Для I/D аллелей гена АПФ 1 rs1799752 обнаружено достоверное отклонение от популяционных показателей в группах тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19. В группе с тяжелым течением заболевания выявлена более высокая частота мутантного С-аллеля гена АТ 1 rs5186. В этой же группе обнаружено отклонение частотного соотношения А-аллеля и С-аллеля АТ 1 rs5186 от равновесия Харди–Вайнберга. При расчете риска тяжелого течения COVID-19 при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем получено отношение шансов 2,092 (95% доверительный интервал 1,066–4,108).

Заключение. Приведенные данные позволяют предположить, что полиморфизм генов – компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а именно D-аллель АПФ 1 rs1799752 и С-аллель АТ 1 rs5186, может позволить выделить группы пациентов, предрасположенных к развитию более тяжелой COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, полиморфизм генов, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент 1-го типа, ангиотензин II 1-го типа, ангиотензин II 2-го типа, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Огигенина Е.С., Фомин А.С., Подзолков В.И. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения. Терапевтический архив. 2024;96(9):872–878. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202849

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению пандемии, всплеску избыточной заболеваемости и смертности, введению беспрецедентных карантинных мер, глобальным экономическим и социальным последствиям. Заболеваемость коронавирусной инфекцией (COVID-19) остается высокой даже после официального объявления Всемирной организации здравоохранения о завершении глобальной пандемии [1]. Известна связь летальности и тяжести течения COVID-19 с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Исходя из результатов метаанализов, выполненных Z. Dessie и соавт. [2], A. Degagege и соавт. [3], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) могут рассматриваться в качестве факторов риска летального исхода у пациентов с COVID-19.

Вероятное объяснение кроется в патогенезе самой COVID-19. Основным путем проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ 2). Роль АПФ 2 в организме заключается в расщеплении ангиотензина (АТ) II (1-8) с образованием АТ (1-7), который выполняет функцию вазодилатора и представляет собой антагонист АТ II [4]. Снижение активности АПФ 2 вследствие различных причин приводит к активации других звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов [4].

Описаны генетическая гетерогенность компонентов РААС, наличие различных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ангиотензиногена (АТГ), АПФ 1-го типа (АПФ 1) и рецепторов к ангиотензи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: anna.bragina@mail.ru

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Огигенина Екатерина Сергеевна – зав. приемным отделением Университетской клинической больницы №4

Фомин Александр Сергеевич – студент

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

✉Anna E. Bragina. E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Yulia N. Rodionova. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Ekaterina S. Ogibenina. ORCID: 0000-0002-2129-818X

Alexander S. Fomin. ORCID: 0009-0003-6833-295X

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course

Anna E. Bragina[✉], Yulia N. Rodionova, Ekaterina S. Ogibenina, Alexander S. Fomin, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of genes polymorphisms frequencies of angiotensinogen (AGT), angiotensin converting enzyme type 1 (ACE1) and angiotensin II receptors type 1 (AGTR1) and type 2 (AGTR2) in patients admitted with coronavirus disease (COVID-19) and its association the severity of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Materials and methods. The study included 100 patients admitted to the hospital with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19. All patients were identified with alleles and genotypes of polymorphic markers rs4762 of the AGT gene, rs1799752 of the ACE1 gene, rs5186 of the AGTR1 gene and rs1403543 of the AGTR2 gene. The frequencies of each polymorphisms were compared with population. Statistical processing was performed using the Statistica 8.0 software package.

Results. In evaluated cohort there was higher frequency of D-allele ACE1 rs1799752 compared to population. Depending on the availability of criteria for the severity of coronavirus infection, 44 (44%) patients were diagnosed with severe, 56 (56%) with moderate course. The groups did not significantly differ in age, gender, cardiovascular risk factors and comorbid pathology. In the groups with severe and moderate course, the same distribution of genotypes and alleles of AGT rs4762, AGTR2 rs1403543 and ACE1 rs1799752 was revealed. For the I/D alleles of the ACE1 rs1799752 gene, a significant deviation from the population was found in both the group of severe and moderate COVID-19. In the group with a severe course of the disease, a higher frequency of the mutant C-allele of the AGTR1 rs5186 gene was detected. In the same group, a deviation in the frequency ratio of A and C of the AGTR1 rs5186 alleles from Hardy–Weinberg Equilibrium was found. When calculating the risk of severe COVID-19 in the presence of the C-allele compared with the A-allele, an odds ratio 2.092 (95% confidence interval 1.066–4.108) was obtained. **Conclusion.** The data obtained suggest that the genes polymorphisms of the components of renin-angiotensin-aldosterone system, namely D-allele of ACE1 rs1799752 and C-allele of AGTR1 rs5186, may make it possible to identify groups of patients predisposed to the development of more severe COVID-19.

Keywords: coronavirus disease, gene polymorphism, angiotensinogen, angiotensin converting enzyme type 1, angiotensin II receptors type 1, angiotensin II receptors type 2, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Bragina AE, Rodionova YuN, Ogibenina ES, Fomin AS, Podzolkov VA. Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):872–878. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202849

ну II 1-го (AT 1) и 2-го (AT 2) типов, что характеризуется различной предрасположенностью к ССЗ и АГ. Наиболее изученным с данной точки зрения является I/D полиморфизм АПФ 1 rs1799752, для которого показана существенная связь с распространенностью и тяжестью течения ССЗ, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ и СД [5]. Имеются данные о связи с АГ различных вариантов полиморфизма гена АТГ [6, 7] и рецептора АТ 1 [8, 9].

Учитывая роль системы РААС в патогенезе ССЗ и COVID-19, становится очевидной необходимость изучения роли полиморфизма генов, ответственных за функционирование данной системы, в формировании симптомокомплекса, клинических вариантов и тяжести течения COVID-19.

Цель исследования – оценить частоты полиморфизма генов АТГ, АПФ 1 и рецепторов АТ 1 и 2 у больных, госпитализированных с COVID-19, и их связи с тяжестью течения SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включены 100 пациентов европейской расы, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Критерии включения в исследование: возраст пациента >18 лет, согласие на участие.

Критерии не включения: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени

или почек, гиперкалиемия, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания.

Пациентам проводили лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент их включения Временными методическими рекомендациями (ВМР) Минздрава России. Степень тяжести COVID-19 оценивали в соответствии с ВМР: к критериям тяжелого COVID-19 относили частоту дыхательных движений (ЧДД) >30/мин, уровень насыщения крови кислородом или сатурацию (SpO₂) ≤93%, признаки нестабильной гемодинамики с систолическим артериальным давлением (САД) <90 и/или диастолическим АД (ДАД) <60 мм рт. ст. [10].

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs4762 гена АТГ, rs1799752 гена АПФ 1, rs5186 гена рецептора к АТ 1 и rs1403543 гена рецептора к АТ 2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов на оборудовании Real-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовали комплект реагентов ДНК – ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ «Синтол»).

В результате идентифицированы: для полиморфного маркера rs4762 гена АТГ – аллели С и Т, генотипы С/С, Т/Т, С/Т; для полиморфного маркера rs1799752 гена АПФ 1 – аллели I и D, генотипы I/I, D/D, D/I; для полиморфного маркера rs5186 гена АТ 1 – аллели А и С, генотипы А/А, С/С, А/С; для полиморфного маркера rs1403543 гена АТ 2 – аллели G и A, генотипы G/G, A/A, G/A.

Статистический анализ проведен для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и степенью тяжести течения COVID-19. Частоты аллелей (%) рассчитывали на основании подсчета генов и генотипов. Со-

Таблица 1. Основные клинические и демографические характеристики обследованных групп
Table 1. The main clinical and demographic characteristics of the examined groups

	Общая группа (n=100)	Тяжелое течение (n=44)	Среднетяжелое течение (n=56)	p
Возраст, лет	58,5 [50,5; 69,0]	59,5 [49,5; 70,0]	56,5 [51,5; 68,0]	0,409
Пол муж., абс. (%)	49 (49)	21 (47,7)	28 (50)	0,778
САД, мм рт. ст.	125 [120; 134]	129,5 [120; 14,5]	125 [120; 132]	0,661
ДАД, мм рт. ст.	80 [74; 84]	80 [74,5; 85]	80 [75; 84]	0,883
ЧСС, уд/мин	80 [75; 88,5]	84 [78,5; 90,0]	80,0 [74,0; 88,0]	0,154
ЧДД в мин	22 [21; 23,5]	23 [22; 24]	22 [21; 22]	0,0004
SpO ₂ , %	94 [92; 96]	92 [91; 93]	96 [95; 97]	<0,0001
СРБ, мг/л	19,8 [7,0; 50,55]	32,6 [19,1; 80,8]	11,7 [4,9; 29,6]	<0,0001
Ферритин, мкг/л	363,0 [7,0; 50,55]	468,5 [271,0; 894,5]	268,0 [148,0; 492,0]	0,0004
D-димер, мг/л	0,4 [0,29; 0,62]	0,46 [0,29; 0,74]	0,36 [0,29; 0,56]	0,148
КТ-тяжесть поражения легких, %	25 [15; 35]	30 [25; 45]	20 [15; 30]	0,0001
Сопутствующие заболевания, абс. (%)				
АГ	69 (69)	30 (68,2)	39 (69,6)	0,760
Дислипидемия	49 (49)	24 (54,6)	25 (44,6)	0,158
Ожирение	43 (43)	21 (47,7)	22 (39,3)	0,200
СД	4 (4)	2 (4,5)	2 (3,6)	0,734
ИБС	12 (12)	6 (13,6)	6 (10,7)	0,522
Хроническая болезнь почек (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²)	16 (16)	9 (20,5)	7 (12,6)	0,133
Хроническая сердечная недостаточность	11 (11)	4 (9,1)	7 (12,5)	0,367

Примечание. p – при сравнении групп тяжелого и среднетяжелого течения, КТ – компьютерная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов РААС у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и в популяции, %

Table 2. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of polymorphisms of RAAS genes in patients hospitalized with COVID-19 and in population, %

Полиморфизм		Частота генотипов			Частота аллелей	
АТГ rs4762	Когорта N 100	CC 76	CT 21	TT 3	C 86,5	T 13,5
	Европа [11]	–	–	–	C 87	T 13
	Когорта N 100	II 9	ID 15	DD 76	I 16,5	D 83,5
АПФ 1 rs1799752	Италия [13]	II 14,55	ID 45,2	DD 40,25*	I 37,15	D 62,85*
	Россия [14]	II 18,69	ID 32,5	DD 48,7*	I 34,9	D 65,1*
АТ 1 rs5186	Когорта N 100	AA 62	AC 31	CC 7	A 77,5	C 22,5
	Европа [11]	–	–	–	A 73	C 27
АТ 2 rs1403543	Когорта N 100	GG 37	GA 26	AA 37	G 50	A 50
	Европа [11]	–	–	–	G 44	A 56

*p<0,05 по сравнению с частотами генотипов и аллелей в обследованной когорте больных COVID-19.

поставление частот полиморфизмов генов, изученных в нашем исследовании, проводили с аллельной распространенностью, полученной из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation) и Genome Aggregation Database v3.1 (GnomAD) [11, 12]. В случае I/D полиморфизма гена АПФ 1 rs1799752, данные по распространенности которого отсутствуют в каталоге, использовали результаты исследования 825 пациентов в

Италии [13] и 123 в России [14]. Частоты каждого ОНП сопоставляли с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга (РХВ).
Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные – в виде процентов от

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей изученных ОНП у пациентов с тяжелым и среднетяжелым COVID-19
Table 3. Frequency distribution of genotypes and alleles of the studied single nucleotide polymorphisms in patients with severe and moderate COVID-19

			Тяжелое течение (n=44)	Средне- тяжелое течение (n=56)	Значе- ние χ^2 и p
ATT rs4762	Генотипы, %	C/C	72,7	78,6	2,251
		C/T	22,8	19,7	0,333
		T/T	4,5	1,7	
	Аллели, %	C	84,2	88,4	0,375
		T	15,8	11,6	0,421
	PXB, p		0,182	0,683	
АПФ 1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	11,3	7,1	1,258
		I/D	15,9	14,4	0,534
		D/D	72,8	78,5	
	Аллели, %	I	19,4	14,2	0,580
		D	80,6	85,8	0,343
	PXB, p		<0,001	<0,001	
AT 1 rs5186	Генотипы, %	A/A	52,4	69,6	9,342
		A/C	36,4	26,8	0,009
		C/C	11,3	3,6	
	Аллели, %	A	70,4	83,0	4,106
		C	29,6	17,0	0,032
	PXB, p		0,469	0,775	
AT 2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	36,4	37,5	1,323
		G/A	29,5	23,2	0,518
		A/A	34,1	39,3	
	Аллели, %	G	51,2	49,1	0,031
		A	48,8	50,9	0,777
	PXB, p		<0,001	<0,001	

общей группы. При сравнении данных использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи рассчитали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия критериев тяжести течения COVID-19 (ЧДД, SpO₂ и гемодинамической нестабильности) выделены группа с тяжелым (n=44) и группа со среднетяжелым (n=56) течением COVID-19. Основные клинические и демографические характеристики групп представлены в табл. 1. Группы достоверно не различались по возрасту, половому составу, уровням САД, ДАД и частоте сердечных сокращений. Имелись значимые различия ЧДД и SpO₂, что обусловлено критериями отбора в данные группы. Разделение обследованных пациентов по степени тяжести COVID-19 нашло отражение в достовер-

ности различий маркеров выраженности воспалительного синдрома и степени поражения легочной ткани. Так, в группе тяжелого течения COVID-19 выявлена достоверно более высокая концентрация С-реактивного белка, ферритина и D-димера. При анализе сопутствующей патологии обращала на себя внимание высокая частота АГ, ожирения и дислипидемии в обеих группах. Достоверных различий частоты коморбидной патологии не выявлено. Лечение COVID-19 проводили в соответствии с действующими ВМР, а сопутствующей патологии – согласно имеющимся национальным рекомендациям.

Всем включенным в исследование пациентам проведено генетическое исследование полиморфизма 4 генов РААС. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП в обследованной когорте и в популяционных данных приведено в табл. 2. Частоты генотипов АТГ rs4762, АТ 1 rs5186 и АТ 2 rs1403543 в открытых каталогах [11–14] отсутствуют, в связи с чем проводили сравнение только распределения аллелей. При сопоставлении с популяционными данными [11–14] выявлено достоверное отклонение частоты АПФ 1 rs1799752 с преобладанием D-аллеля и DD-генотипа в обследованной когорте больных COVID-19.

Далее сопоставили частоты различных генотипов и аллелей изученных генов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (табл. 3). Выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей ОНП АТГ rs4762 и АТ 2 rs1403543. Для аллелей I/D гена АПФ 1 rs1799752 и АТ 2 rs1403543 обнаружено достоверное отклонение от PXB как в группе тяжелого, так и в группе среднетяжелого течения COVID-19. При этом группы с тяжелым и среднетяжелым течением по частоте аллелей обоих генов достоверно не различались. Значимые различия распределения аллелей и генотипов в зависимости от степени тяжести COVID-19 получены в отношении гена АТ 1 rs5186. Более высокая частота мутантного С-аллеля выявлена в группе с тяжелым течением заболевания.

При расчете риска тяжелого течения COVID-19 при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем ОШ составило 2,092 (95% ДИ 1,066–4,108).

Обсуждение

Нами изучены генетические полиморфизмы генов АТГ rs4762, АПФ 1 rs1799752, АТ 1 rs5186 и АТ 2 rs1403543 в когорте 100 пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19. С целью выявления связей между частотой ОНП и клиническим течением COVID-19 сформированы 2 группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 44 пациента с тяжелым и 56 больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Нами показана достоверно более высокая частота I/D, D/D генотипов и D-аллеля гена АПФ 1 rs1799752 среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, по сравнению с европейской и российской популяциями. Полиморфизм гена АПФ 1 rs1799752, проявляющийся делецией Alu-повтора, сопровождается существенным повышением экспрессии гена АПФ 1 и повышением концентрации АПФ 1 в организме [13]. Имеются данные о том, что повышение уровня АПФ 1 происходит уже при гетерозиготном статусе (I/D), а наиболее высокий выявлен у лиц с гомозиготным D/D генотипом rs1799752, при котором концентрация АПФ 1 в 2 раза выше, чем при I/I генотипе. Показана связь D/D генотипа с широким спектром ССЗ, в том числе с ИБС, инфарктом миокарда [15, 16], гипертрофией левого желудочка, гипертонической болезнью [14], хронической болезнью почек и болезнью Альцгеймера.

Еще один ген, участвующий в формировании активности РААС, для которого выявлены различия в распределении своих полиморфных вариантов, – АТ 1 rs5186. Частота С-аллеля оказалась в нашей когорте достоверно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – 29,6%, тогда как в группе среднетяжелого течения заболевания – 17%. Ген АТ 1 кодирует рецепторы первого типа к АТ II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующие все основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II [17]. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм rs5186, который изучен в нашей работе. Он характеризуется заменой нуклеотида аденина на цитозин. Наличие мутантного аллеля С в данном полиморфизме приводит к повышенной чувствительности АТ 1 к нормальному уровню АТ II и, следовательно, к более высоким цифрам АД. Исследования показали, что лица, страдающие АГ, достоверно чаще имеют генотип А/С или С/С гена АТ 1 по сравнению со здоровыми людьми [18]. В нашей работе выявлено, что при наличии С-аллеля по сравнению с А-аллелем ОШ тяжелого течения COVID-19 составляет 2,092 (95% ДИ 1,066–4,108), что подтверждает концепцию участия полиморфизма генов РААС в формировании более тяжелого течения COVID-19.

Кроме того, нами изучены еще 2 ОНП, имеющих существенное значение для функционирования РААС: гены АТГ и АТ 2. Замена цитозина (С) на тимин (Т) в структуре гена АТГ приводит к изменению аминокислотной последовательности белковой структуры АТГ. По данным литературных источников, наличие Т-аллеля связано с более высоким уровнем экспрессии АТГ и развитием АГ [19]. У лиц с АГ старших возрастных групп С/Т генотип встречается примерно в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (КГ) без ССЗ. Наличие в генотипе аллеля Т существенно повышает риск развития ИБС [6]. Ген рецептора к АТ 2 также имеет важное значение для функционирования РААС и сердечно-сосудистой заболеваемости. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1675 сопровождается изменением регуляции экспрессии гена. С одной стороны, аллель G связан с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества АТ 2, что приводит к эффектам, противоположным АТ II, а именно к вазодилатации, натриурезу, замедлению гипертрофии гладкомышечных клеток. С другой стороны, у носителей аллеля А (генотипов А/А и G/A) отмечается повышение риска развития АГ, осложнений беременности и ИБС за счет уменьшения экспрессии АТ 2 и смещения функциональной активности РААС в сторону АТ 1 [20]. В нашей работе частоты ОНП АТГ rs4762 и АТ 2 rs1403543 соответствовали РХВ и не различались между группами госпитализированных пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19. С учетом возможного воздействия факта половой принадлежности на частоты АТ 2 rs1403543 проведена поправка на гендерный фактор, что не повлияло на окончательный результат.

Полиморфизм генов компонентов РААС при COVID-19 изучен в ряде работ. Некоторые авторы связывают различия частот полиморфных вариантов генов у пациентов с COVID-19 и КГ с симптомным и бессимптомным течением заболевания с различной распространенностью ССЗ в данных подгруппах, что может быть обусловлено, как описано ранее, определенным полиморфизмом генов АТГ, АПФ 1, АТ 1 и 2 [21]. Однако в нашей работе в группах госпитализированных пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 частота таких коморбидных состояний, как АГ, ИБС, СД, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность, не различалась.

Впервые значимость полиморфизма гена АПФ 1 rs1799752 при COVID-19 продемонстрирована в работе D. Gemmati и соавт. [22]. Ими выявлено, что D/D полиморфизм гена АПФ 1 сопровождался более тяжелым течением заболевания и более высокими показателями смертности среди пациентов европеоидной расы, что связывалось с гиперактивацией РААС. В опубликованном в 2022 г. систематическом обзоре и метаанализе K. Gupta и соавт. приведенные данные не нашли подтверждения, т.е. они не обнаружили связи полиморфизма АПФ 1 rs1799752 с тяжестью течения COVID-19 [23]. Однако следует отметить, что ограничением данного метаанализа стало включение исследований, в которых сравнивали тяжелое и не тяжелое течение заболевания. Вместе с тем отсутствовали исследования с включением групп с бессимптомным течением заболевания и КГ без COVID-19.

Наше исследование также не выявило различий частоты I/D полиморфизма гена АПФ 1 между группами тяжелого и среднетяжелого течения заболевания. Однако существенным результатом стало отклонение распределения частот генотипов АПФ 1 rs1799752 от РХВ и от популяционных показателей как в Италии, так и в России. Данный факт может быть связан с большей распространенностью D-аллеля гена АПФ 1 среди пациентов с COVID-19. Подтверждением этому являются результаты N. Yamamoto и соавт. (2020 г.) об отрицательной корреляции генотипа I/I АПФ 1 с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [24]. Сходные данные о достоверно большей частоте I/D и D/D генотипов среди симптомных больных COVID-19 по сравнению с бессимптомными получены в исследовании C. Saifero и соавт. (2021 г.) [25]. Важным моментом является географическая составляющая исследований, включенных в метаанализ K. Gupta и соавт. [23]. Следует подчеркнуть, что 6 из 13 входящих в метаанализ исследований выполнены в странах Ближнего Востока, в частности в Иране, Саудовской Аравии, Ливане, Турции и Ираке, 3 – в Италии и Испании, по одному – в Китае, Германии, Греции и Чехии. Известна этническая и региональная вариабельность генетических показателей [11], что говорит о необходимости проведения аналогичных работ в нашей стране.

Оценка связи полиморфизма АТ 1 rs5186 с COVID-19 изучена в существенно меньшем количестве работ. В метаанализе K. Gupta и соавт. (2022 г.) с включением результатов 3 исследований из Ирана, Испании и Италии показано достоверное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 при сопоставлении А-аллеля и С-аллеля – ОШ 1,49 (95% ДИ 1,13–1,98; $p=0,005$) [23], что согласуется с полученными нами результатами.

Взаимосвязь активности РААС с вероятностью заражения SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19 может быть двусторонней. С одной стороны, снижение уровня АПФ 2 вследствие блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеазой 17 может способствовать снижению трансформации АТ I и II в ангиотензин 1-9 и 1-7 соответственно и смещению активности РААС в сторону синтеза АТ II и усиления его эффектов [4]. С другой стороны, как подтверждается данными I. Caputo и соавт. (2022 г.), АТ II, действуя на АТ 1, может существенно повышать уровень АПФ 2 посредством мРНК и, следовательно, потенцировать активность SARS-CoV-2 [26]. Таким образом, высокая экспрессия АТ 1 при наличии С-аллеля полиморфизма rs5186, особенно в условиях высокой концентрации АПФ 1 у пациентов с преобладанием D-аллеля гена АПФ 1 rs1799752, способна существенно повысить активность РААС при активной фазе COVID-19.

В нашем исследовании на примере госпитализированных пациентов с COVID-19 показана достоверно более высокая частота D-аллеля АПФ 1 rs1799752 по сравнению с ожидаемой в популяции. Наличие А-аллеля гена АТ 1 rs5186 у госпитализированных больных COVID-19 связано с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии различий частот коморбидных ССЗ. Определенными ограничениями нашей работы являются относительно небольшая выборка и отсутствие амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19.

Заключение

Поиск генетических маркеров социально значимых заболеваний, к которым относится и COVID-19, может занять свое место в современной стратегии раннего выявления и профилактики развития заболеваемости. Полученные нами данные позволяют предположить, что полиморфизм генов компонентов РААС, а именно D-аллель АПФ 1 rs1799752 и С-аллель АТ 1 rs5186, может использоваться для стратификации с целью выявления лиц, у которых возможно развитие более тяжелого COVID-19.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Статья написана в рамках диссертационной работы Е.С. Огбенной. Тема одобрена решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол 02-23 от 26.01.2023.

Ethics approval. The article was written as part of the dissertation work of E.S. Ogibenina. The topic was approved by the decision of the local ethics committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol 02-23 dated 26.01.2023.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АПФ 1 – ангиотензинпревращающий фермент 1-го типа
АТ 1 – ангиотензин II 1-го типа
АТ 2 – ангиотензин II 2-го типа
АТГ – ангиотензиноген
ВМР – Временные методические рекомендации
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КГ – контрольная группа
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОШ – отношение шансов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЧДД – частота дыхательных движений
COVID-19 – коронавирусная инфекция
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом или сатурация

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пашкова Л. Оперштаб сообщил о росте заболеваемости COVID-19 за неделю почти на 23%. Режим доступа: <https://www.rbc.ru/society/14/11/2023/655346449a79476f44a41463> Ссылка активна на 23.12.2023 [Pashkova L. Opershtab soobshchil o roste zaboлеваemosti COVID-19 za nedeliu pochni na 23%. Available at: <https://www.rbc.ru/society/14/11/2023/655346449a79476f44a41463>. Accessed: 23.12.2023 (in Russian)].
2. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. DOI:10.1186/s12879-021-06536-3
3. Degarege A, Naveed Z, Kabayundo J, Brett-Major D. Heterogeneity and Risk of Bias in Studies Examining Risk Factors for Severe Illness and Death in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2022;11(5). DOI:10.3390/pathogens11050563
4. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
5. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):133-9 [Markel AL. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):133-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139
6. Мустафина О.Е., Насибуллин Т.Р., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с эссенциальной артериальной гипертензией у русских и татар из Башкортостана. *Молекулярная биология.* 2002;36(4):467-71 [Mustafina OE, Nasibullin TR, Khunutdinova EK. Association of the T174M Polymorphism of the Angiotensinogen Gene with Essential Hypertension in Russians and Tatars from Bashkortostan. *Molecular Biology.* 2002;36(4):467-71 (in Russian)]. DOI:10.1023/a:1019835923458
7. Li X, Li Q, Wang Y, et al. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(4):354-9. DOI:10.1177/1470320312452029
8. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(2):405-13. DOI:10.1086/519979
9. Kobashi G, Hata A, Ohta K, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet.* 2004;49(4):182-6. DOI:10.1007/s10038-004-0129-4

10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 17. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf. Ссылка активна на 23.12.2023 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Versiia 17. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf. Accessed: 23.12.2023 (in Russian)].
11. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. DOI:10.1038/nature15393
12. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. DOI:10.1038/s41586-020-2308-7
13. Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study. *Pharmacogenomics*. 2014;15(2):147-55. DOI:10.2217/pgs.13.186
14. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергшихся воздействию физических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(12):972-7 [Atamantchuk AA, Kuzmina LP, Khotuleva AG, Kolyaskina MM. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(12):972-7 (in Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977
15. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. Связь ID полиморфизма гена АПФ с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста. *Клиническая медицина*. 2002;(8):56 [Malygina NA, Kostomarova IV, Melent'ev IA. Association of ACE gene ID polymorphism with hereditary predisposition to myocardial infarction and prognosis of coronary heart disease in elderly patients. *Clinical Medicine*. 2002;(8):56 (in Russian)].
16. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малыгина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(8):34-41 [Saygitov RT, Glezer MG, Sementsov DP, Malygina NA. ACE gene ID polymorphism in acute coronary syndrome patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(8):34-41 (in Russian)].
17. Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Миронов П.И., Хусаенова А.А. Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов. *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(4):293-99 [Nurimanshin AF, Bogdanov RR, Mironov PI, Khusaenova AA. Geneti C traits of Brachiocephalic Atherosclerosis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):293-99 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299
18. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3304-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa193
19. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):712-9. DOI:10.1177/1470320313516174
20. Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18(1):1470320316688774. DOI:10.1177/1470320316688774
21. Kouhpayeh HR, Tabasi F, Dehvari M, et al. Association between angiotensinogen (AGT), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-II receptor 1 (AGTR1) polymorphisms and COVID-19 infection in the southeast of Iran: a preliminary case-control study. *Transl Med Commun*. 2021;6(1):26. DOI:10.1186/s41231-021-00106-0
22. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel)*. 2020;11(9). DOI:10.3390/genes11091044
23. Gupta K, Kaur G, Pathak T, Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene*. 2022;844:146790. DOI:10.1016/j.gene.2022.146790
24. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020;758:144944. DOI:10.1016/j.gene.2020.144944
25. Cafiero C, Rosapepe F, Palmirotta R, et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:621-9. DOI:10.2147/PGPM.S303666
26. Caputo I, Caroccia B, Frasson I, et al. Angiotensin II Promotes SARS-CoV-2 Infection via Upregulation of ACE2 in Human Bronchial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9). DOI:10.3390/ijms23095125

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

Метаболические нарушения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

С.Ю. Яровой[✉], Н.М. Данилов, Г.В. Шелкова, Е.О. Диневич, А.А. Митрофанова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать взаимосвязь метаболических нарушений и ожирения с гемодинамическими параметрами и тяжестью состояния пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) на базе регистра ПОЛЕТ.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с ХТЭЛГ из регистра ПОЛЕТ. Для анализа использовались данные анамнеза, липидного профиля, гликемии, уровня мочевой кислоты, массы тела, роста, функционального класса (ФК), дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца.

Результаты. В исследование вошли 84 пациента 60±14 лет, включая 45 мужчин. Большинство больных имели III ФК – 51 (65%), что соответствовало Т6МХ – 338±113 м. Девятнадцать (23%) человек имели опыт приема специфической терапии для легочной артериальной гипертензии, 37 (46%) – коморбидность по сердечно-сосудистым заболеваниям. В общей группе индекс массы тела составил 25,7±4,5 кг/м², определялись нормальные показатели гликемии, липидного профиля, уровня мочевой кислоты, среднее давление в легочной артерии составило 51±12 мм рт. ст., площадь правого предсердия (ПП) – 25,5 (20; 30) см². Выявлены корреляции между: площадью ПП и уровнем общего холестерина ($r=0,60$; $p<0,01$), триглицеридов ($r=-0,24$; $p<0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=0,75$; $p=0,04$), мочевой кислоты ($r=0,75$; $p=0,03$); общего холестерина и Т6МХ ($r=0,44$; $p=0,04$). Анализ метаболических нарушений, ФК и коморбидности обнаружил различия между группами ФК III и IV по уровню холестерина липопротеидов высокой плотности ($p=0,02$) и триглицеридов ($p<0,01$).

Заключение. В регистр ПОЛЕТ включены преимущественно возрастные пациенты. Тяжелый ФК (87% – III и IV) может быть обусловлен пожилым возрастом, наличием сопутствующей патологии почти у 1/2 больных. Обнаруженные взаимосвязи площади ПП и ФК с показателями липидного и пуринового обмена выявлены впервые, однако они соответствуют направлению поиска мировых научных исследований, имеют важное значение в силу использования этих показателей в шкале расчета риска летального исхода пациентов с легочной артериальной гипертензией и требуют дальнейшей разработки.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, регистр ПОЛЕТ, специфическая терапия для легочной артериальной гипертензии, метаболические нарушения, коморбидность

Для цитирования: Яровой С.Ю., Данилов Н.М., Шелкова Г.В., Диневич Е.О., Митрофанова А.А., Чазова И.Е. Метаболические нарушения у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2024;96(9):879–884. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202850

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) в последние годы привлекает все большее внимание кардиологического сообщества ввиду своего уникального положения среди других форм легочной гипертензии (ЛГ). По определению, предлагаемому Евразийской ассоциацией кардиологов, ХТЭЛГ – это хроническая форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей легочных артерий (ЛА) и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1]. Современное этиологическое лечение – операция тромбэндартерэктомии из ЛА и транслуминальная баллонная ангиопластика ЛА, применяемая у неоперабельных пациентов в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, – позволяет рассчитывать на практически полное выздоровление или значительное улучшение прогноза и симптоматики у большей части пациентов [2]. Важную роль в комплексном подходе играет и развитие специфической терапии ЛГ [1, 3].

Накопление данных для изучения ХТЭЛГ имеет определенные объективные трудности в силу относительно невысокой распространенности данной патологии – 26–38 случаев на 1 млн населения [1, 3, 4]. Кроме того, регистры пациентов, созданные до 2022 г., часто ограничены когортами, набранными с учетом предыдущего определения ЛГ по среднему ДЛА (срДЛА), – не менее 25 мм рт. ст. [5]. Эпидемиологическое значение новых критериев установки диагноза ЛГ хорошо иллюстрируется данными австрийских исследователей, опубликованными в 2018 г.: среди 547 пациентов с необъяснимой одышкой и/или с риском ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) срДЛА≥25 мм рт. ст. наблюдалось у 290 человек, а срДЛА 21–24 мм рт. ст. – у 64 больных [6]. Иными словами, при включении данных больных в базу пациентов с ХТЭЛГ с использованием прежних критериев могло бы быть потеряно до 18% всех наблюдений.

В России к настоящему времени наиболее крупная когорта лиц с ХТЭЛГ представлена в Национальном регистре легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [7]. Региональные регистры чаще всего ограничены набором нескольких

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Яровой Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова. E-mail: doctoryarovoy@gmail.com

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова

Шелкова Галина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рук. научно-экспертного отд.

[✉]Sergey Yu. Yarovoy. E-mail: doctoryarovoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

Nikolay M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Galina V. Shchelkova. ORCID: 0000-0002-9053-6030

Metabolic disorders in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Sergey Yu. Yarovoy[✉], Nikolay M. Danilov, Galina V. Shchelkova, Ekaterina O. Dinevich, Anastasiya A. Mitrofanova, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the relationship between metabolic disorders and obesity with hemodynamic parameters and the severity of the condition of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) based on the POLET register.

Materials and methods. The study included patients with CTEPH from the POLET register. Data from medical history, lipid profile, glycemia, uric acid level, weight, height, functional class (FC), distance in the 6-minute walk test (6MWT), echocardiography, and right heart catheterization were used for analysis.

Results. The study included 84 patients 60±14 years old, including 45 men. The majority of patients had FC III – 51 (65%), which corresponded to 6MWT – 338±113 m. Nineteen (23%) people had experience in taking PAH specific therapy, 37 (46%) had cardiovascular comorbidity. In the general group, the body mass index (BMI) was 25.7±4.5 kg/m², and normal glycemia, lipid profile, and uric acid levels were also determined. mPAP was 51±12 mmHg, RA area was 25.5 (20; 30) cm². Correlations were identified between: RA area and the level of total cholesterol ($r=0.60$; $p<0.01$), triglycerides ($r=-0.24$; $p<0.001$), LDL cholesterol ($r=0.75$; $p=0.04$), uric acid ($r=0.75$; $p=0.03$); total cholesterol and 6MWT ($r=0.44$; $p=0.04$). Analysis of metabolic disorders, FC and comorbidity revealed differences between FC III and IV groups in the level of HDL cholesterol ($p=0.02$) and triglycerides ($p<0.01$).

Conclusion. The POLET registry includes mainly older patients. Severe FC (87% – III and IV) may be a result of the older age and the presence of concomitant pathology in almost half of the patients. The discovered relationships between the area of RA and FC with lipid and purine metabolism were discovered for the first time, however, they correspond to the direction of the world scientific researches, are important due to the use of these indicators in the scale for calculating the risk of death in patients with PAH and require further development.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, POLET registry, PAH specific therapy, metabolic disorders, comorbidity

For citation: Yarovoy SYu, Danilov NM, Shchelkova GV, Dinevich EO, Mitrofanova AA, Chazova IE. Metabolic disorders in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):879–884. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202850

десятков пациентов и менее [8]. Указанные предпосылки стали одним из поводов для создания нового регистра ПОЛЕТ (регистр Пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией).

Повышение доступности и возможностей специализированной медицинской помощи за последние 15–20 лет привело к улучшению 3-летней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ до 95%, а 7-летней – до 90% и более (данные отечественного исследования на базе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»). В результате увеличения продолжительности жизни данной группы больных врачи столкнулись с новой проблемой – клинически значимое влияние на течение ХТЭЛГ и прогноз пациента стали оказывать сопутствующие заболевания [4]. Этот факт согласуется с современными данными о постепенном увеличении распространенности коморбидной патологии с возрастом [9]. Одной из важных и широко распространенных сопутствующих патологий для ХТЭЛГ, как и для ЛАГ, становятся метаболические нарушения [10].

Целью исследования является анализ взаимосвязи метаболических нарушений и ожирения с гемодинамическими параметрами и тяжестью состояния пациентов с ХТЭЛГ на базе регистра ПОЛЕТ.

Материалы и методы

В настоящее одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе регистра ПОЛЕТ включались пациенты с доказанной ХТЭЛГ, впервые госпитализирован-

ные в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» в период с 01.01.2010 по 31.12.2022.

Из электронных историй болезней получены следующие данные: анамнез заболевания и опыт приема ЛАГ-специфической терапии до госпитализации в федеральный центр; результаты биохимического анализа крови, в том числе определения уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы венозной крови, мочевой кислоты; масса тела и индекс массы тела (ИМТ) при поступлении и при выписке (т.е. после оптимизации диуретической терапии и компенсации сердечной недостаточности); функциональный класс (ФК) и дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ); трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); КПОС. Из протокола ЭхоКГ для исследования взяты площадь правого предсердия (ПП) и результаты систолического ДЛА (сДЛА), рассчитанного с использованием модифицированного уравнения Бернулли и ориентировочной оценки давления в ПП (ДПП), определяемого по размерам нижней полой вены и степени ее спадения на вдохе: $сДЛА = 4 \times (\text{пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации})^2 + ДПП$. Результаты КПОС, полученные согласно стандартному протоколу с использованием четырехканального катетера Свана-Ганца и использованные в исследовании: ДПП, срДЛА – при

Информация об авторах / Information about the authors

Диневи́ч Екатерина Олеговна – лаборант-исследователь научно-экспертного ота.

Митрофанова Анастасия Андреевна – врач-кардиолог, отд. статистики и обязательного медицинского страхования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. ота. гипертонии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Ekaterina O. Dinevich. ORCID: 0009-0004-1166-1215

Anastasiya A. Mitrofanova. ORCID: 0009-0004-0775-5139

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

непосредственном измерении; сердечный выброс (СВ) и ЛСС – расчетные величины (по непрямому методу Фика).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы RStudio 2023.12.1 Build 402 (Posit Software, PBC) с использованием языка программирования R версии 4.4.0. Описательная статистика: количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – Mean $\pm$ SD, а при отклонении от нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка – в виде медианы, 25 и 75% квартилей – Median (Q1; Q3); качественные переменные описаны в виде долей (%) по группам и по выборке в целом. При сравнении показателей независимых групп использовался дисперсионный анализ, для нескольких групп – с поправкой на множественность сравнения. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Статистически значимыми признавались различия групп при значении p -критерия менее 0,05.

Результаты

Характеристика общей группы пациентов

В исследование включены 84 пациента в возрасте 60 ± 14 лет, в том числе 45 (54%) мужчин. В выборке преобладали пациенты III ФК: II – 10 (13%), III – 51 (65%), IV – 17 (22%), нет данных – 6 пациентов (рис. 1). Распределение по ФК согласовывается с полученными результатами по дистанции в Т6МХ – 338 ± 113 м. Опыт приема ЛАГ-специфической терапии на момент поступления в федеральный центр имели 19 (23%) человек: 11 – силденафила, 3 – риоцигуата, 1 – илопроста, 2 – бозентана, 2 – силденафила с дальнейшей заменой на риоцигуат (рис. 2). Коморбидность по сердечно-сосудистой патологии (подтвержденная гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция или трепетание предсердий и др.) выявлена у 37 (46%) пациентов (у 13 человек – нет данных).

При оценке метаболического статуса в общей группе выяснено, что пациенты в среднем имели избыточную массу тела (ИМТ $26,8 \pm 5,0$ кг/м² при поступлении и $25,7 \pm 4,5$ кг/м² – при выписке), нормальные показатели гликемии и близкий к нормальному уровень мочевой кислоты (без учета разницы верхней границы нормы для мужчин и для женщин). Основные показатели липидного профиля, как и уровень гемоглобина, определялись преимущественно в рамках нормальных значений: так, уровень ХС ЛПНП составил $2,6$ (2,2; 3,2) ммоль/л. Пациенты имели выраженные нарушения гемодинамики малого круга кровообращения (срДЛА 51 ± 12 мм рт. ст.) и расширение правых отделов сердца – площадь ПП $25,5$ (20; 30) см², – что соответствовало их низкому ФК. Более подробные данные представлены в табл. 1, 2.

Взаимосвязь метаболических и гемодинамических показателей

Для исследования взаимосвязи параметров ЭхоКГ и КПОС с метаболическими показателями пациентов построена матрица корреляции (рис. 3). Интересные взаимосвязи получены между уровнем ОХС и дистанцией в Т6МХ ($r=0,44$; $p=0,04$), ОХС и площадью ПП ($r=0,60$; $p \leq 0,01$), уровнем ТГ и площадью ПП ($r=-0,24$; $p < 0,001$), уровнем ХС ЛПНП и площадью ПП ($r=0,75$; $p=0,04$), уровнем ХС ЛПНП и СДЛА по данным ЭхоКГ ($r=-0,04$; $p=0,02$). Мочевая кислота также имела положительную связь с площадью ПП ($r=0,75$; $p=0,03$). За исключением корреляции уровня ХС ЛПНП и СДЛА, которая не имеет клинической значимости с учетом величины коэффициента корреляции, представленные параметры демонстрировали статистически значимую связь преимущественно средней и

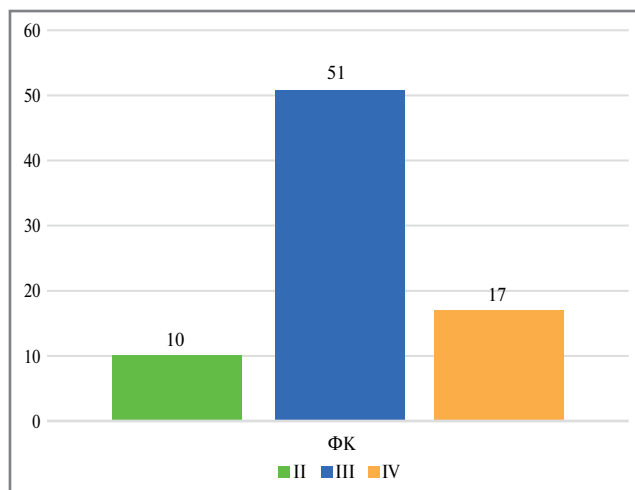


Рис. 1. Распределение пациентов по ФК.

Fig. 1. Distribution of patients by FC.

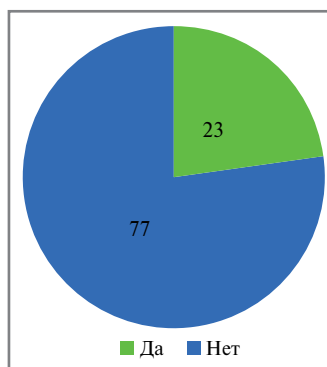


Рис. 2. Опыт приема ЛАГ-специфической терапии.

Fig. 2. Experience with PAH specific therapy.

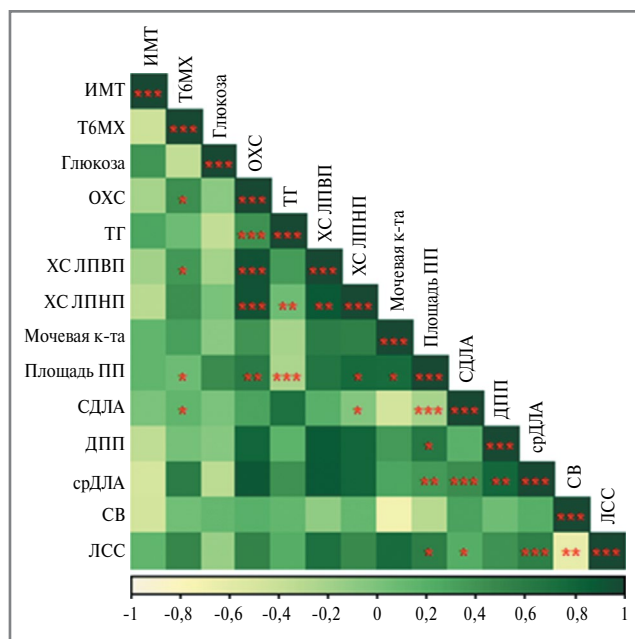


Рис. 3. Корреляция метаболических и гемодинамических показателей.

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; цветовая шкала соответствует коэффициенту корреляции.

Fig. 3. Correlation of metabolic and hemodynamic parameters.

Таблица 1. Клинические и функциональные показатели общей группы пациентов

Table 1. Clinical and functional parameters of the general group of patients

Характеристика	Mean ± SD/Median (Q1; Q3)
Возраст, лет	60±14
Мужской пол, абс. (%)	45 (54)
Опыт приема ЛАГ-специфической терапии, абс. (%)	19 (23)
Другие сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)	37 (46)
Рост, м	172±9
Масса тела при поступлении, кг	79,6±16,8
ИМТ при поступлении, кг/м ²	26,8±5,0
Масса тела при выписке, кг	76,8±16,8
ИМТ при выписке, кг/м ²	25,7±4,5
ФК, абс. (%)	
II	10 (13)
III	51 (65)
IV	17 (22)
Нет данных	6
Дистанция в Т6МХ, м	338±113

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови и гемодинамические параметры общей группы пациентов

Table 2. Indicators of general, biochemical blood tests and hemodynamics of the general group of patients

Характеристика	Mean ± SD/Median (Q1; Q3)
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,1 (4,1; 5,9)
ОХС, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,0)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,3)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,8; 1,7)
Мочевая кислота, мкмоль/л	366±86
Площадь ПП, см ²	25,5 (20; 30)
СДЛА, мм рт. ст. (ЭхоКГ)	80±21
ДПП, мм рт. ст.	11±6
срДЛА, мм рт. ст.	51±12
СВ, л/мин	3,8±1,1
ЛСС, ед. Вуда	11,9±4,4

большой силы. Тем не менее полученные при КПОС показатели ДПП, срДЛА, СВ, ЛСС не обнаружили статистически значимой зависимости с метаболическим статусом.

ФК, коморбидность и метаболические показатели

Пациенты разделены на 3 группы в соответствии с их ФК – II, III и IV. Для указанных групп проводился дисперсионный анализ с дальнейшим попарным сравнением

Таблица 3. Метаболические параметры пациентов в зависимости от ФК

Table 3. Metabolic parameters of patients depending on FC

Характеристика	ФК II (n=10)	ФК III (n=51)	ФК IV (n=17)	p
ИМТ при поступлении, кг/м ²	27,4 (24,8; 28,0)	25,9 (24,2; 30,3)	25,8 (23,1; 26,7)	>0,05
ИМТ при выписке, кг/м ²	24,7 (21,8; 26,9)	25,9 (23,4; 29,3)	24,5 (21,4; 26,6)	>0,05
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,1 (4,7; 5,7)	5,2 (4,5; 5,8)	5,2 (4,5; 6,0)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,8 (4,1; 5,7)	4,4 (3,8; 5,1)	4,0 (3,6; 4,4)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,2; 3,4)	2,6 (2,2; 3,3)	2,5 (2,2; 3,0)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,8)	1,2 (1,0; 1,4)	0,95 (0,8; 1,2)	0,02
ТГ, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,3)	1,3 (0,9; 1,7)	0,95 (0,8; 1,3)	<0,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	347 (305; 385)	425,5 (276; 460)	316,5 (306; 327)	>0,05

групп при обнаружении значения *p*-критерия менее 0,05. Статистически значимые различия получены между группами III ФК и IV ФК по уровню ХС ЛПВП (*p*=0,02) и по уровню ТГ (*p*<0,01); табл. 3.

Аналогичный анализ по метаболическим показателям проведен и для двух групп пациентов, сформированных по признаку наличия или отсутствия у них иной, чем ХТЭЛГ, сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на тенденцию к более высокому ИМТ, а также уровню глюкозы и мочевой кислоты у пациентов без коморбидности, статистически значимой разницы между группами не выявлено (табл. 4).

Обсуждение

Регистр ПОЛЕТ в настоящее время является молодой, но уже достаточно крупной базой данных пациентов с ХТЭЛГ. К нему планируется подключение других экспертных центров ЛГ Российской Федерации. Большой потенциал развития регистра подтверждается эпидемиологическими данными, согласно которым только в нашей стране проживают не менее 2400 пациентов с ХТЭЛГ [1, 3, 4, 11]. Преимуществом по сравнению с другими регистрами является возможность учета более 500 параметров для каждого больного.

В сравнении с результатами Национального регистра в регистр ПОЛЕТ включены более возрастные пациенты – 40,5 (30,0–52,5) года против 59 (50; 71) лет [12]. Обращает на себя внимание тяжелое функциональное состояние пациентов при включении в регистр – 68 (87%) человек отнесены к III и IV ФК, что может в определенной мере обуславливаться возрастом больных, а также наличием сопутствующей патологии (до 46% всех включенных в регистр лиц). Также можно отметить довольно высокую частоту назначения пациентам ЛАГ-специфической терапии до их обследования в экспертном центре и окончательной

Таблица 4. Метаболические параметры пациентов в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии

Table 4. Metabolic parameters of patients depending on the presence or absence of cardiovascular pathology

Характеристика	Наличие другой сердечно-сосудистой патологии (n=37)	Отсутствие другой сердечно-сосудистой патологии (n=44)	P
ИМТ при поступлении, кг/м ²	25,0 (22,9; 28,2)	26,1 (24,5; 31,5)	>0,05
ИМТ при выписке, кг/м ²	24,8 (22,0; 27,3)	25,9 (23,4; 29,4)	
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,0 (4,6; 5,4)	5,3 (4,5; 6,0)	
ОХС, ммоль/л	4,4 (3,9; 5,2)	4,4 (3,7; 4,9)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,3)	2,7 (2,2; 3,2)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,8)	1,1 (1,0; 1,4)	
ТГ, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,3)	1,0 (0,8; 1,7)	
Мочевая кислота, мкмоль/л	315 (276; 379)	403 (370; 456)	

верификации диагноза – до 23%. Основным препаратом, назначаемым больным по месту жительства, стал силденафил, имеющий спорные результаты применения у пациентов с ХТЭЛГ и отнесенный к классу рекомендаций Пб В [1, 11, 13].

При анализе метаболических нарушений и их взаимосвязи с гемодинамическими и структурными изменениями малого круга кровообращения у пациентов обнаружена положительная корреляция размеров ПП с уровнем ОХС, ХС ЛПНП и мочевой кислоты. В то же время уровень ТГ имел слабую, но отрицательную связь с площадью ПП. Похожее исследование представлено в 2018 г. G. Khirfan и соавт., в котором указывалось на отрицательную корреляцию уровня ХС ЛПВП с размерами правого желудочка по данным ЭхоКГ после операции тромбэндартерэктомии из ЛА [14]. Площадь ПП входит в схему расчета риска летального исхода ЛАГ, предлагаемую Европейским обществом кардиологов и используемую также для пациентов с ХТЭЛГ, что подчеркивает важность полученных нами результатов [3]. Кроме того, в настоящем исследовании связь между уровнем ОХС и дистанцией в Т6МХ также определялась как статистически значимая ($r=0,44$; $p=0,04$). Однако в мета-анализе 2022 г., включавшем пациентов с ЛАГ, ХС ЛПНП не имел связи с параметрами гемодинамики и дистанции в Т6МХ [15].

Другим результатом стало выявление статистически значимых различий по уровню ХС ЛПВП и ТГ между группами пациентов III и IV ФК, в то время как II ФК не имел различий с III и IV ФК. Подобные изменения могут быть обусловлены снижением белково-синтетической функции у пациентов в тяжелом функциональном состоянии, а также относительно небольшой группой пациентов со II ФК в выборке – 10 (13%) человек. Наличие у больных ХТЭЛГ других сердечно-сосудистых заболеваний не нашло своего отражения в их метаболическом статусе. Можно предполагать, что влияние на результаты исследования оказал возможный прием статинов частью коморбидных пациентов и лиц с исходно повышенными уровнями ХС ЛПНП и ТГ, что также хорошо объясняет выявленные статистически незначимые более высокие ИМТ, уровень глюкозы и мочевой кислоты у пациентов без коморбидности. Данное направление работы требует увеличения выборки пациентов, а также дополнительных целенаправленных исследований для лучшего понимания метаболических нарушений, сопровождающих ЛГ [10].

Мы рассчитываем, что развитие современного специализированного регистра больных ХТЭЛГ ПОЛЕТ позволит сформировать новое понимание и новые подходы к диагностике и лечению этой категории больных, а также оптимизировать использование ресурсов здравоохранения за счет более глубокого понимания проблем пациентов с коморбидной патологией. Включение в регистр других экспертных центров позволит увеличить охват больных и повысить взаимопонимание между группами экспертов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДЛА – давление в легочной артерии
ДПП – давление в правом предсердии
ИМТ – индекс массы тела
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОХС – общий холестерин
ПП – правое предсердие

СВ – сердечный выброс
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ТГ – триглицериды
ФК – функциональный класс
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024;(1):6-85 [Chazova IE, Martynyuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian Heart Journal*. 2024;(1):6-85 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
2. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2012.04.004
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
4. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;57(6):2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509-16. DOI:10.1164/rccm.201706-1215oc
7. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):77-87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):77-87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
8. Девятьрова Е.А., Дюжиков А.А., Дюжикова А.В. Регистр больных с легочной гипертензией в Ростовской области. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(2S):36-7 [Devetiarova EA, Diuzhikov AA, Diuzhikova A.V. Registr bolnykh s legochnoi gipertenziei v Rostovskoi oblasti. *Evraziyskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2019;(2S):36-7 (in Russian)].
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66 [Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
10. Шелкова Г.В., Яровой С.Ю., Диневич Е.О., Чазова И.Е. Легочная гипертензия и метаболические нарушения. *Системные гипертензии*. 2024;21(1):37-46 [Schelkova GV, Yarovoy SYu, Dinevich EO, Chazova IE. Pulmonary hypertension and metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):37-46 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082x-2024-1-37-46
11. Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современные возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1017-21 [Chazova IE. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Current diagnostic and treatment options: A Review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1017-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202495
12. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64 [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(9):56-64 (in Russian)].
13. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681
14. Khirfan G, Tejwani V, Wang X, et al. Plasma levels of high density lipoprotein cholesterol and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLOS ONE*. 2018;13(5). DOI:10.1371/journal.pone.0197700
15. Smits AJ, Botros L, Mol MAE, et al. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00009-2022. DOI:10.1183/23120541.00009-2022

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Отбор пациентов на имплантацию устройства механической поддержки левого желудочка: основные проблемы

О.Ю. Нарусов, Ж.А. Шахраманова✉, В.А. Аманатова, А.В. Сычев, Ю.Ф. Осмоловская, К.Г. Ганаев, А.А. Ширяев, И.А. Меркулова, Д.В. Певзнер, М.И. Макеев, М.А. Саидова, Ф.Н. Палеев, Р.С. Акчурин, С.Н. Терешенко, С.А. Бойцов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ опыта ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» по отбору пациентов, направленных на имплантацию устройства механической поддержки левого желудочка (left ventricular assist device – LVAD).

Материалы и методы. Для отбора кандидатов на имплантацию LVAD проскринирован 901 пациент, чьи документы были направлены в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» из региональных лечебно-профилактических учреждений. На I этапе всем пациентам проводили трансторакальную эхокардиографию, выполненную по расширенному протоколу с комплексной оценкой размеров и функции левого и правого желудочков сердца. Пациентам, прошедшим скрининговую процедуру, выполняли дальнейшее обследование, включающее как лабораторные, так и инструментальные методы диагностики. Проанализирована поликлиническая база данных пациентов с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН), «дилатационная кардиомиопатия».

Результаты. Из 901 скринированного пациента подходящими кандидатами на имплантацию LVAD являлись 7,9%, операция выполнена только 23 (2,6%) пациентам. Среди неподходящих кандидатов на операцию: 208 (29%) пациентов не принимали оптимальную медикаментозную терапию, 15% показаны иные хирургические методы лечения ХСН, 12% имели выраженную правожелудочковую недостаточность, 9,8% – тяжелую сопутствующую патологию, 6,8% пациентов отказались от операции.

Заключение. Основными проблемами отбора на имплантацию LVAD явились низкая осведомленность врачей о внедрении новых методик лечения, плохое качество трансторакальной эхокардиографии, большое число больных, не получающих базовую терапию ХСН, несвоевременное направление пациентов на другие виды хирургического лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, устройство механической поддержки левого желудочка, постоянная механическая поддержка кровообращения, LVAD, трансплантация сердца

Для цитирования: Нарусов О.Ю., Шахраманова Ж.А., Аманатова В.А., Сычев А.В., Осмоловская Ю.Ф., Ганаев К.Г., Ширяев А.А., Меркулова И.А., Певзнер Д.В., Макеев М.И., Саидова М.А., Палеев Ф.Н., Акчурин Р.С., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Отбор пациентов на имплантацию устройства механической поддержки левого желудочка: основные проблемы. Терапевтический архив. 2024;96(9):885–891. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202851

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН и СН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Годичная смертность амбулаторных пациентов с ХСН IV функционального класса (ФК) достигает 50% и более [2]. Основой лечения ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ и ФВ) является фармакотерапия, однако, когда ее резервы исчерпаны, а ХСН продолжает прогрессировать, стратегия лечения смещается от использования фармакологических средств к приме-

нению хирургических методов. В зависимости от показаний пациентам может быть имплантировано устройство ресинхронизирующей терапии, кардиовертер-дефибриллятор (КВД), модулятор сердечной сократимости, выполнена транскатетерная пластика митрального клапана (МК) или имплантация аортального клапана (АК), проведено интервенционное лечение нарушений ритма сердца (НРС) [3]. При крайней тяжести ХСН, когда все варианты лечения уже исчерпаны, возможно проведение трансплантации сердца (ТС) или применение устройств

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шахраманова Жанна Александровна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. E-mail: Jane-20498@mail.ru

Нарусов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Аманатова Валерия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Сычев Алексей Викторович – канд. мед. наук, врач-кардиолог отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. 8-м кардиологическим отд-нием, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Ганаев Камил Гаджимурадович – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца и сосудов отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Ширяев Андрей Андреевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. микрохирургии сердца и сосудов сердечно-сосудистой хирургии

✉ **Janna A. Shahramanova.** E-mail: Jane-20498@mail.ru; ORCID: 0009-0007-9478-9530

Oleg Yu. Narusov. ORCID: 0000-0003-2960-0950

Valeriia A. Amanatova. ORCID: 0000-0002-0678-9538

Aleksei V. Sychev

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Kamil G. Ganaev. ORCID: 0000-0002-8438-2450

Andrey A. Shiryaev. ORCID: 0000-0002-3325-9743

Patient selection for left ventricular assist device implantation. The main problems

Oleg Yu. Narusov, Janna A. Shahramanova✉, Valeriia A. Amanatova, Aleksei V. Sychev, Yulia F. Osmolovskaya, Kamil G. Ganaev, Andrey A. Shiryaev, Irina A. Merkulova, Dmitry V. Pevzner, Maksim I. Makeev, Marina A. Saidova, Filipp N. Paleev, Renat S. Akchurin, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the experience of Chazov National Medical Research Center of Cardiology in patient selection for left ventricular assist device (LVAD) implantation.

Materials and methods. 901 patients, whose documents were sent to Chazov National Medical Research Center of Cardiology from regional medical and prophylactic institutions, were screened as selection for LVAD implantation. Firstly, all patients underwent transthoracic echocardiography performed according to the extended protocol with a comprehensive assessment of the left and right ventricle size and function. Patients who underwent the screening procedure underwent further examination including both laboratory and instrumental diagnostic methods. In addition, the polyclinic database of patients diagnosed with chronic heart failure (CHF) and dilated cardiomyopathy was also analyzed.

Results. Among 901 screened patients 7.9% were suitable candidates for LVAD implantation and only 23 (2.6%) patients underwent surgery. Among those not eligible for surgery: 208 (29%) patients were not on optimal medical therapy, 15% of patients had indications for other surgical treatment of CHF, 12% of patients had severe right ventricular failure, 9.8% had severe comorbidities, 6.8% of patients refused surgery.

Conclusions. The main problems of selection for LVAD implantation were: low awareness of doctors about the introduction of new treatment methods, poor quality of transthoracic echocardiography, a large percentage of patients not receiving basic therapy for CHF, untimely referral of patients for other types of surgical treatment.

Keywords: chronic heart failure, left ventricular mechanical support device, permanent mechanical circulatory support, LVAD, heart transplantation

For citation: Narusov OYu, Shakhramanova JA, Amanatova VA, Sychev AV, Osmolovskaya YuF, Ganaev KG, Shiryaev AA, Merkulova IA, Pevzner DV, Makeev MI, Saidova MA, Paleev FN, Akchurin RS, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Patient selection for left ventricular assist device implantation. The main problems. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):885–891. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202851

для постоянной механической поддержки кровообращения (пМПК) [4]. Следует учитывать, что кроме проблемы дефицита донорских органов, часть больных имеют противопоказания к трансплантации, которые не являются ограничением к имплантации систем пМПК, например возраст старше 65 лет, высокая легочная гипертензия или наличие онкологических заболеваний [2]. Задача врачей – своевременное направление пациентов для применения данных методов лечения.

В XXI в. произошло стремительное развитие МПК, в том числе в клиническую практику вошла имплантация устройства механической поддержки левого желудочка – ЛЖ (без кровообращения) (left ventricular assist device – LVAD), что стало альтернативным методом лечения для па-

циентов с прогрессирующей ХСНнФВ [4]. LVAD-поддержка может использоваться в качестве моста к трансплантации, моста к принятию решения или в качестве постоянной терапии без цели трансплантации [5, 6]. Применение осевых насосов в качестве долгосрочной терапии одобрено FDA – Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2010 г., а с 2018 г. одобрено применение центрифугальных насосов [7]. Длительная терапия LVAD должна рассматриваться для пациентов с прогрессирующей ХСНнФВ для улучшения прогноза и качества жизни в случае невозможности проведения трансплантации сердца [8].

В отличие от предыдущих лет, когда примерно 1/2 имплантаций LVAD в мире проводилась в качестве долгосрочной терапии и почти 1/4 – в качестве моста к ТС, в

Информация об авторах / Information about the authors

Меркулова Ирина Алексеевна – врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии, мл. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии

Певзнер Дмитрий Вольфович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии

Макеев Максим Игоревич – врач ультразвуковой диагностики

Сайдова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования

Палеев Филипп Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир.

Акчурин Ренат Сулейманович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по хирургии, рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир.

Irina A. Merkulova. ORCID: 0000-0001-7461-3422

Dmitry V. Pevzner. ORCID: 0000-0002-5290-0065

Maksim I. Makeev. ORCID: 0000-0002-4779-5088

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Filipp N. Paleev. ORCID: 0000-0001-9481-9639

Renat S. Akchurin. ORCID: 0000-0002-2105-8258

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

2022 г. уже >81% имплантаций LVAD применяли в качестве окончательной терапии и <10% – как мост к трансплантации [9]. В том числе это обусловлено внедрением в практику современных устройств с центрифугальным насосом, которые показывают лучшие результаты выживаемости пациентов как на ранних этапах, так и в долгосрочной перспективе [10].

Согласно результатам исследования MOMENTUM-3 2-летняя выживаемость после имплантации LVAD приближается к таковой после ТС [11]. Однако энтузиазм, вызванный улучшением результатов после имплантации LVAD, сдерживается постимплантационными осложнениями, включая инсульт, инфекцию, тромбоз устройства и правожелудочковую недостаточность (ПЖН) [12, 13]. Важно, что эффективность и безопасность имплантации LVAD во многом зависят как от своевременности направления пациентов на операцию, так и от тщательности отбора кандидатов [4], требующей всесторонней комплексной оценки показаний и противопоказаний, факторов риска и оценки общих результатов [14].

До недавнего времени имплантация LVAD в Российской Федерации носила спорадический характер, в связи с чем информированность о новом методе лечения среди врачей амбулаторного звена и региональных учреждений была крайне низкой [15]. В 2022 г. стартовала клиническая апробация по имплантации устройства механической поддержки ЛЖ (без кровообращения) пациентам с ХСНнФВ III–IV ФК, рефрактерной к медикаментозным и прочим хирургическим методам лечения. Во время скрининга кандидатов на LVAD мы столкнулись с проблемой направления большого числа пациентов, которые либо не соответствовали критериям, либо нуждались в других видах лечения, либо были направлены на имплантацию LVAD слишком поздно.

Целью нашей работы явился анализ опыта ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» по отбору пациентов, направленных на имплантацию LVAD.

Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках клинической апробации 2021-11-5. Предварительно в ряд региональных медицинских учреждений направлены критерии имплантации LVAD: ХСН с ФВ ЛЖ <30% III–IV ФК, потребность в инотропной поддержке или сердечный индекс <2,2 л/мин/м² без инотропной поддержки и неэффективность оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в течение последних 45 из 60 дней. Основные противопоказания: гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, наличие механического АК, который не может быть заменен на биологический протез; непереносимость антитромбоцитарных/антикоагулянтных препаратов; тяжелое нарушение функции жизненно важных органов.

В исследование включен 901 пациент, чьи документы направлены в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» из региональных лечебно-профилактических учреждений, как потенциальные кандидаты на имплантацию LVAD. На этапе отбора пациентам проводили скрининговое обследование. Основным методом являлась трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), выполненная по расширенному протоколу с комплексной оценкой размеров и функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сердца. Пациентам, прошедшим скрининговую процедуру, выполнялось дальнейшее обследование, включающее как лабораторные, так и инструментальные методы диагностики.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистиче-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=901)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n=901)

Характеристика	Значение
Мужчин/женщин, абс. (%)	676 (75)/225 (25)
Возраст, лет	63 [55; 69]
ФВ ЛЖ, %	32 [26; 44]
Этиология ХСН, абс. (%):	
ишемическая болезнь сердца	351 (39,0)
дилатационная кардиомиопатия	518 (57,5)
НРС	32 (3,5)

ских программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Выборочные параметры, приводимые в таблице, представлены в виде $M(SD)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, $Lq; Uq$ – межквартильный размах.

Результаты

Всего в исследование включен 901 пациент.

Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

В ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» госпитализированы 240 (27%) пациентов для прохождения полного предоперационного обследования, 661 (73%) больной обследован амбулаторно (включая выездные консультации, телемедицину).

Из 901 пациента при прохождении скрининговой ТТЭхоКГ 200 (22%) человек имели ФВ ЛЖ >30% и не являлись кандидатами на LVAD, в связи с чем их не учитывали в дальнейшем анализе. Среди оставшегося 701 больного с ФВ ЛЖ <30% медиана ФВ ЛЖ составила 25 [21; 27].

Всего имплантировано 23 устройства LVAD, что составляет 2,6% из 901 проанализированного случая с ФВ ЛЖ >30% и 3,3% – из когорты пациентов с ФВ ЛЖ <30%.

На момент осмотра 208 (29%) пациентов с медианой ФВ ЛЖ 25 [23,75; 28]% не принимали ОМТ. Назначена максимально переносимая базовая терапия ХСН, включавшая валсартан + сакубитрил, дапаглифлозин, β -блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов, запланирован повторный визит для выполнения ТТЭхоКГ. Подавляющее большинство пациентов имели улучшение на фоне модификации лечения ХСН: у 144 (69%) больных отмечалось повышение ФВ ЛЖ >30% (медиана 40 [36;45]%), 59 пациентов отметили улучшение самочувствия и отказались от повторного визита; 5 (2,4%) пациентам, у которых сохранялись показания для имплантации LVAD, выполнена операция.

К проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (cardiac resynchronization therapy – CRT) имели показания 45 (6,4%) пациентов, 16 из них в итоге имплантированы устройства. Через 3 мес после имплантации CRT-дефибриллятора (CRT-D) ФВ ЛЖ увеличилась с 24,5 [21,75; 26,25]% до 45 [35,5; 46,5]% (**рис. 1**). Оставшиеся 29 пациентов находятся в очереди на имплантацию устройства.

Гемодинамически значимое поражение коронарного русла при отсутствии обширных рубцовых зон наблюда-

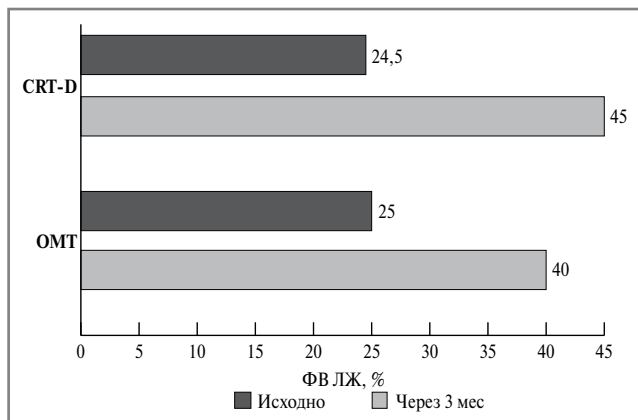


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ (%) исходно и через 3 мес после проведения оптимального лечения.

Примечание. Здесь и далее на рис. 2: данные статистики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова».

Fig. 1. Dynamics of LVEF (%) at baseline and 3 months after optimal treatment.

лось у 31 (4,4%) больного, это послужило показанием для выполнения реваскуляризации миокарда с положительным эффектом в виде увеличения ФВ ЛЖ >30%. Тяжелую клапанную патологию (КП), игравшую значимую роль в патогенезе ХСН, имели 34 (4,8%) пациента; 17 (2,4%) имели тяжелую митральную недостаточность, что стало поводом для проведения транскатетерной пластики МК «край в край» с помощью системы MitraClip; 13 (2,4%) имели выраженную аортальную недостаточность; 4 (0,7%) пациента нуждались в операции транскатетерной имплантации АК (TAVI) по причине значимого стеноза устья аорты. У 25 (3,6%) больных снижение ФВ ЛЖ обусловлено НРС, после купирования которых отмечалось повышение или полное восстановление сократительной способности миокарда ЛЖ.

Выраженная ПЖН была у 84 (12%) пациентов, что является противопоказанием к имплантации LVAD. У 18 (2,6%) больных конечный диастолический размер ЛЖ составлял менее 5,9 см, что, учитывая механизм работы и размеры устройства, сопряжено с высоким риском периперационных осложнений. У 69 (9,8%) пациентов была сопутствующая патология, ограничивающая применение LVAD. Наиболее часто встречались тяжелая почечная и легочная патологии, значимый периферический атеросклероз. Выраженные когнитивные расстройства или другие противопоказания со стороны психиатрии определены у 28 (4%) пациентов. Подходящий по предварительному скринингу 61 (8,7%) больной отказался от полного протокола обследования для обсуждения возможности имплантации устройства. Подходящими кандидатами для имплантации LVAD были 48 (6,8%) пациентов, однако они отказались от операции. Таким образом, 71 (7,9%) из 901 направленного к нам пациента соответствовал критериям имплантации LVAD.

Причины отказа в имплантации LVAD представлены на рис. 2.

Дополнительно проанализирована база данных одной из поликлиник. Согласно медицинской документации среди 1000 пациентов, имеющих коды заболевания I50.0 (ХСН) или I42.0 (дилатационная кардиомиопатия), только 372 имели клинико-инструментальные признаки СН, и ни один больной не подходил под критерии имплантации системы LVAD.

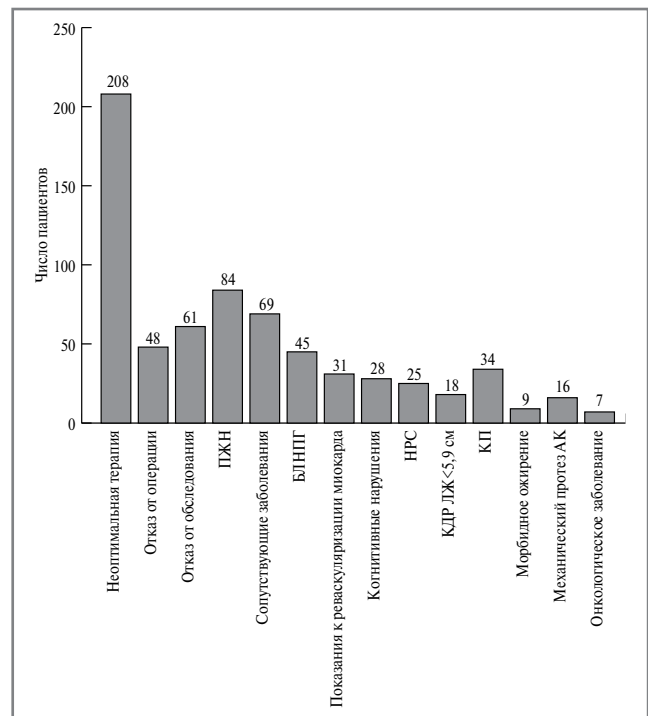


Рис. 2. Структура пациентов (абс.), не прошедших отбор.

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер.

Fig. 2. Structure of patients (abs.) not selected.

Клинические примеры пациентов, направленных для решения вопроса об имплантации LVAD, но имеющих показания к альтернативному лечению

Оптимальная медикаментозная терапия

Пациент С. 49 лет, длительность заболевания 2 года, декомпенсация ХСН по обоим кругам кровообращения. По данным ТТЭхоКГ на момент госпитализации ФВ ЛЖ составляла 28%, ФК ХСН – III. Пациенту проводили парентеральную диуретическую терапию, назначена OMT, включающая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, блокатор минералокортикоидных рецепторов, β-блокатор. Через 3 мес приема базовой терапии ХСН отмечалось повышение ФВ ЛЖ до 38–40%, также выросла толерантность к физическим нагрузкам, что проявилось в улучшении ФК ХСН.

Радиочастотная абляция устойчивой желудочковой тахикардии

Пациент З. 70 лет, декомпенсация ХСН по обоим кругам кровообращения. ФВ ЛЖ по данным ТТЭхоКГ составляла 26%. При регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена медленная непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия (рис. 3).

Гемодинамическая значимость НРС определяла показания к проведению интервенционного лечения. Проведено внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Выполнено активационное картирование: субстрат аритмии располагался в заднебазальной части ЛЖ, перимитральной области. После серии воздействий в указанной зоне отмечено замедление тахикардии с последующим купированием. При повторном электрофизиологическом исследовании индукции аритмии не произошло. После опе-

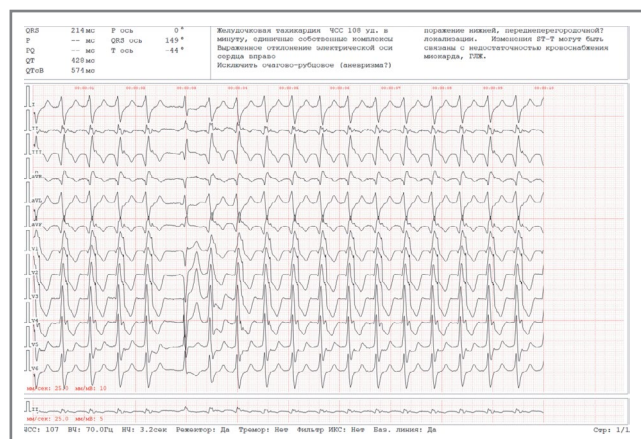


Рис. 3. ЭКГ пациента с желудочковыми НРС.

Примечание. Здесь и далее на рис. 4: данные из архива ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова».

Fig. 3. Electrocardiogram of a patient with ventricular arrhythmias.

ративного вмешательства с восстановлением синусового ритма ФВ ЛЖ увеличилась до 35%.

Имплантация устройства ресинхронизирующей терапии

Пациент А. 60 лет с длительным анамнезом СН, блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), регистрируемой по крайней мере с 2021 г. По данным ТТЭхоКГ на момент госпитализации ФВ ЛЖ составляла 20–22%. При регистрации ЭКГ – БЛНПГ с шириной комплекса QRS 170 мс (рис. 4).

Пациенту выполнена оценка диссинхронии миокарда, выявлены критерии меж-, внутри- и предсердножелудочковой диссинхронии. Больной направлен на имплантацию устройства ресинхронизирующей терапии. Через 2 мес после оперативного вмешательства по данным ТТЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 40%.

Транскатетерная пластика МК «край в край»

Пациент 3. 52 лет поступил в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с тяжелой декомпенсацией ХСН, преимущественно по малому кругу кровообращения. По данным ТТЭхоКГ ФВ ЛЖ составляла 28%, митральная недостаточность (МН) 4-й степени, проксимальная зона регургитации $r=1,2$ см, эффективная площадь отверстия регургитации – $0,63$ см², объем регургитации – 60 мл. Пациенту выполнена транскатетерная пластика МК «край в край» с помощью устройства MitraClip. При контрольной ТТЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 42%.

Обсуждение

Отбор кандидатов на LVAD представляет важную и сложную задачу. Следует помнить, что имплантация LVAD является последним вариантом лечения ХСН, когда все возможные методы уже были применены и трансплантация сердца невозможна. Значимый принцип в применении терапии LVAD – «нужный пациент и нужное время» [16]. Об этом свидетельствует и международный опыт. Для отслеживания таких пациентов и оптимизации медицинской помощи больным с ХСНФВ рассматривают различные варианты скрининга на LVAD. Исследователи из Европы изучили возможность использования базы данных пациентов с известной с ХСНФВ и уже имплантированными устройствами CRT-D или KVD для выявления кандидатов на имплантацию LVAD. Результаты работы представлены в

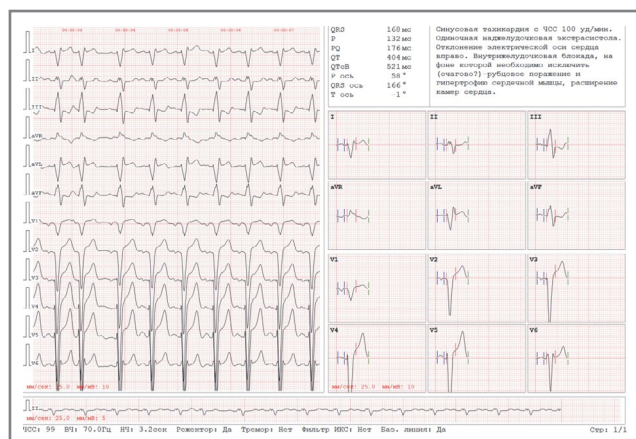


Рис. 4. ЭКГ пациента с БЛНПГ.

Fig. 4. Electrocardiogram of a patient with left bundle branch block.

исследовании ScREning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF). Из регистра отобраны пациенты с III–IV ФК ХСН, ФВ ЛЖ <40%; далее из этой когорты пациентов проводился скрининг на предмет показаний к имплантации LVAD или ТС. Из 1722 (средний возраст – 64 ± 14 лет, 26% женщин) пациентов, прошедших скрининг в 8 центрах в 7 европейских странах, 121 (7,0%) пациент соответствовал критериям и 99 (5,7%) больных (средний возраст – 61 ± 10 лет, 19% женщин) включены для дополнительного обследования. Из 99 (26%) включенных в исследование пациентов 26 подходили для проведения ТС или имплантации LVAD (18 больным показано ТС, 7 – имплантация LVAD и 1 пациенту – обе процедуры). В список на ТС включены 11 больных, а 3 имплантирована система LVAD. Полученные данные свидетельствуют о том, что скрининг, основанный на наличии CRT-D/KVD, выявляет подходящих кандидатов для имплантации LVAD с низким результатом (только 1,5% больных допущены к вмешательству и 0,8% получили лечение) [17]. Интересно, что в нашей работе число пациентов, соответствующих критериям имплантации, было примерно таким же (7,9%), хотя метод скрининга отличался.

Противопоказания к имплантации LVAD могут быть выявлены как на первых этапах скрининга, так и на этапе комплексного обследования, включающего клиническую оценку тяжести ХСН, ТТЭхоКГ, инвазивное измерение центральной гемодинамики, оценку сопутствующей патологии и периперационного риска [18]. Об этом свидетельствует исследование MOMENTUM-3, в котором 62,5% пациентов исключены непосредственно на этапе предоперационного обследования [10]. Целью нашей работы был анализ причин большого отсева пациентов, направленных в качестве кандидатов на LVAD. К сожалению, 60% направленных пациентов не соответствовали критериям имплантации и исключались на этапе скрининга после беседы и выполнения стандартной ТТЭхоКГ, даже без использования особых диагностических методик. Одной из проблем явилось низкое качество выполнения обследований, в том числе ТТЭхоКГ: ФВ ЛЖ оценивалась по Тейхольцу и недооценивалась КП. Отдельного внимания заслуживает функция ПЖ. Окончательное решение об имплантации устройства принимается в экспертном центре и основывается на тщательном изучении функции ПЖ с использованием различных, в том числе инвазивных, методик и клинической картины. Однако базовая оценка функции ПЖ должна быть проведена при каждом эхокардиографическом исследовании, так как определяет

тактику лечения и прогноз пациентов [14]. К сожалению, у большинства пациентов, направленных к нам, такую оценку либо не проводили совсем, либо была выполнена в недостаточном объеме. Часто наличие тяжелой ПЖН, а также полиорганной недостаточности является следствием позднего направления больных на оперативное лечение, когда оно уже противопоказано или связано с высоким риском [17]. Так, во Франции 54% имплантаций приходится на пациентов 1–2-го профиля INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), а в регистре EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) – 39%, что закономерно сопряжено с более высокой годовой летальностью, достигающей почти 50% [19].

Множество пациентов направлены на имплантацию LVAD без предшествующего приема базовой терапии ХСНнФВ или в ранние сроки ее назначения. Большое число больных имели обратимые причины снижения сократительной способности миокарда, например персистирующую тахисистолическую фибрилляцию предсердий, БЛНПГ, клапанные пороки, включая тяжелую МН и стеноз устья аорты. К сожалению, таких пациентов своевременно не направляли на хирургическое лечение, что могло привести к необратимым поражениям органов-мишеней. Отдельного внимания заслуживает оценка психосоциальной поддержки и когнитивных функций, которые могут негативно повлиять на результаты применения LVAD [20]. Часть таких изменений было возможно диагностировать по месту жительства, что сделано не было и больным не оказывалась соответствующая помощь.

Отбор пациентов отразил качество оказания медицинской помощи пациентам с ХСН. Наш опыт свидетельствует о необходимости обучения врачей в региональных медицинских учреждениях, информирования их о внедрении новых методов лечения, показаний и противопоказаний к ним и важности своевременного направления пациентов в специализированные центры для их применения.

Выводы

1. Среди больных, направляемых на имплантацию LVAD, 29% не получают ОМТ в полном объеме.
2. Большое число пациентов с потенциально корректируемыми отягощающими СН заболеваниями, в том числе БЛНПГ, НРС, КП, не получают должного лечения.
3. Несмотря на наличие унифицированного протокола проведения ТТЭхоКГ, в большом количестве учреждений, в особенности амбулаторного звена, отмечаются дефекты проведения данного исследования: ФВ ЛЖ оценивается по Тейхольцу, функция ПЖ изучается в недостаточном объеме, КП недооценивается.

Список сокращений

АК – аортальный клапан
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
КВД – кардиовертер-дефибриллятор
КП – клапанная патология
ЛЖ – левый желудочек
МК – митральный клапан
МН – митральная недостаточность
НРС – нарушение ритма сердца
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ПЖ – правый желудочек
ПЖН – правожелудочковая недостаточность
пМПК – постоянная механическая поддержка кровообращения
СН – сердечная недостаточность
ТС – трансплантация сердца

4. Необходимо повышение информированности врачей, в том числе кабинетов лечения ХСН в учреждениях здравоохранения базового уровня, о внедрении новых методик.

5. Как показало исследование SEE-HF и наш собственный опыт, использование неспециализированных баз данных для выявления кандидатов на имплантацию LVAD имеет низкую эффективность.

Заключение

Имплантация LVAD в качестве долгосрочной терапии является перспективным методом лечения прогрессирующей ХСНнФВ. Этот вид лечения относительно новый в Российской Федерации. Основные проблемы отбора кандидатов на имплантацию LVAD следующие: низкая осведомленность врачей о внедрении новых методик лечения, плохое качество ТТЭхоКГ, большой процент пациентов, не получающих базовую терапию ХСН, несвоевременное направление больных на хирургическое лечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЭКГ – электрокардиограмма
CRT (cardiac resynchronization therapy) – сердечная ресинхронизирующая терапия
CRT-D (CRT defibrillator) – сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором
LVAD (left ventricular assist device) – устройство механической поддержки левого желудочка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schlendorf KH, Russell SD. New diagnostic devices in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(3):262-7. DOI:10.1097/HCO.0b013e3283387962
- Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: Patient selection and outcomes. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(5):595-602. DOI:10.1002/ehf.779
- Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., и др. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1443-50 [Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, et al. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1443-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201218
- Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):630-9. DOI:10.1016/j.pcad.2020.09.003
- Michaels A, Cowger J. Patient Selection for Destination LVAD Therapy: Predicting Success in the Short and Long Term. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(5):140-9. DOI:10.1007/s11897-019-00434-1
- Шахраманова Ж.А., Аманатова В.А., Нарусов О.Ю., и др. Особенности оценки гемодинамики у пациентов с центрифугальной системой вспомогательного кровообращения. *Кардиологический вестник*. 2023;18(3):6-15 [Shahramanova ZhA, Amanatova VA, Narusov OYu, et al. Peculiarities of hemodynamic assessment in patients with centrifugal circulatory assist system. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(3):6-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin2023180316
- Rector TS, Taylor BC, Greer N, et al. Use of left ventricular assist devices as destination therapy in end-stage congestive heart failure: A systematic review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US), 2012. PMID:22855974
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. DOI:10.1093/eurheartj/ehab670
- Yuzefpolskaya M, Schroeder SE, Houston BA, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2022 annual report: Focus on the 2018 heart transplant allocation system. *Ann Thorac Surg*. 2023;115(2):311-27. DOI:10.1016/j.athoracsur.2022.11.023
- Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *JAMA*. 2022;328(12):1233-42. DOI:10.1001/jama.2022.16197
- Mehra MR, Cleveland JC Jr, Uriel N, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: A study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1392-400. DOI:10.1002/ehf.2211
- Masarone D, Houston B, Falco L, et al. How to select patients for left ventricular assist devices? A Guide for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023;12(16):5216. DOI:10.3390/jcm12165216
- Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, et al. Trends and outcomes of left ventricular assist device therapy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(11):1092-107. DOI:10.1016/j.jacc.2022.01.017
- Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):434-43. DOI:10.1093/eurjhf/hfq006
- Gautier SV, Shevchenko AO, Itkin GP, et al. Artificial heart in Russia: Past, present, and future. *Artificial Organs*. 2021;45(2):111-4. DOI:10.1111/aor.13860
- Frigerio M. Left ventricular assist device: Indication, timing, and management. *Heart Fail Clin*. 2021;17(4):619-34. DOI:10.1016/j.hfc.2021.05.007
- Lund LH, Trochu JN, Meyns B, et al. Screening for heart transplantation and left ventricular assist system: Results from the ScREEning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):152-60. DOI:10.1002/ehf.975
- Lietz K, Miller LW. Patient selection for left-ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(3):246-51. DOI:10.1097/HCO.0b013e32832a0743
- de By TMMH, Mohacsi P, Gahl B, et al.; EUROMACS members. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Second report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(2):309-16. DOI:10.1093/ejcts/ezx320
- Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(Suppl. 6):S29-35. DOI:10.1016/s0003-4975(03)00461-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

Длительное лечение гофликицептом пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: данные промежуточного анализа открытого продленного исследования

В.Ю. Мячикова^{1,2}, А.А. Маслянский^{1,3,4}, О.М. Моисеева¹, М.А. Шедрова⁵, А.Н. Егорова⁵, Е.Г. Пономарь⁵, М.Ю. Самсонов⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

⁵АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность гофликицепта при длительном применении у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом (ИРП).

Материалы и методы. Оценивали промежуточные результаты открытого продленного (open-label extension – OLE) исследования гофликицепта у пациентов с ИРП (NCT05673902), являющегося продолжением основного исследования NCT04692766. Изучали частоту рецидивов и время до рецидива через 12 и 60 нед терапии гофликицептом, динамику С-реактивного белка, интенсивность боли в грудной клетке, размер перикардального выпота, а также нежелательные явления (НЯ).

Результаты. У всех пациентов на фоне длительной 60-недельной терапии гофликицептом сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия. Частота рецидивов после отмены терапии, по завершении 60 нед терапии гофликицептом, в OLE-исследовании составила 31,3% ($n=5/16$), в то время как после 12 нед лечения рецидивы возникли у 90% пациентов ($n=9/10$); $p<0,001$. У 16 (94,1%) пациентов зарегистрировано 64 НЯ, в большинстве случаев легкой и умеренной тяжести, наиболее частыми НЯ стали инфекции – у 11 (64,7%) человек. У 5 пациентов зарегистрировано 9 серьезных НЯ. Все серьезные НЯ расценивали как не связанные с препаратом. Смертельных случаев не выявлено.

Заключение. Длительная терапия гофликицептом приводила к снижению риска рецидива и увеличению длительности ремиссии, а также не ассоциировалась с увеличением частоты НЯ.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий перикардит, ингибиторы интерлейкина-1, RPH-104, гофликицепт

Для цитирования: Мячикова В.Ю., Маслянский А.А., Моисеева О.М., Шедрова М.А., Егорова А.Н., Пономарь Е.Г., Самсонов М.Ю. Длительное лечение гофликицептом пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом: данные промежуточного анализа открытого продленного исследования. Терапевтический архив. 2024;96(9):892–900. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202984

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) – редкое заболевание неизвестной этиологии, вовлекающее в патологический процесс серозные оболочки, преимущественно перикарда [1]. В настоящее время на основании клиничко-экспериментальных исследований доказана роль инфламматомы NLRP3, приводящей к избыточной продукции воспалительных цитокинов: интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), высвобождаемого поврежденными клетками перикарда, и ИЛ-1 β , высвобождаемого моноцитами и макрофагами, в

патогенезе ИРП [1–4]. ИРП остается значимой медицинской и социальной проблемой.

ИРП входит в перечень орфанных аутовоспалительных заболеваний Минздрава России [5], а его предполагаемая распространенность оценивается как 1,1 случая на 100 тыс. населения [1].

По данным ретроспективного анализа базы данных медицинского страхования США распространенность рецидивирующего перикардита достигает 11,2 случая на 100 тыс. населения [6]. Вероятность повторного рецидива,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мячикова Валентина Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, ассистент каф. факультетской терапии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», науч. сотр. Научно-исследовательской лаб. аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины». E-mail: v.myachikova@gmail.com

Маслянский Алексей Леонидович – д-р мед. наук, зав. Научно-исследовательской лаб. ревматологии и иммунопатологии, проф. каф. факультетской терапии, врач-ревматолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. научно-клинического и образовательного Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ, науч. консультант лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., рук., гл. науч. сотр. отд. некоронарогенных заболеваний сердца, дир. Института сердца и сосудов, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

✉ **Valentina Yu. Myachikova** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine. E-mail: v.myachikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7590-742X

Alexey L. Maslyanskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg State University, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0003-2427-4148

Olga M. Moiseeva – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-7817-3847

Long-term goflkicept therapy for patients with idiopathic recurrent pericarditis: results of the interim analysis of an ongoing open-label extension study

Valentina Yu. Myachikova^{✉1,2}, Alexey L. Maslyanskiy^{1,3,4}, Olga M. Moiseeva¹, Margarita L. Schedrova⁵, Alina N. Egorova⁵, Ekaterina G. Ponomar⁵, Mikhail Yu. Samsonov⁵

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁵R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the long-term safety and efficacy of goflkicept treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis (IRP).

Materials and methods. This report presents the interim analysis of an ongoing open-label extension (OLE) clinical trial of goflkicept in patients with IRP (NCT 05673902), as a continuation of the core study (NCT04692766). The study assessed the frequency of pericarditis recurrence, time to recurrence after 12 and 60 weeks of goflkicept therapy, changes in C-reactive protein level, chest pain intensity, pericardial effusion size, and adverse events (AEs).

Results. All patients remained in clinical-laboratory remission during the 60 weeks of goflkicept treatment. The recurrence frequency was 31.3% (5/16) after 60 weeks and 90% (9/10) after 12 weeks of goflkicept treatment ($p < 0.001$). A total of 64 AEs were reported in 16 patients (94.1%), mostly of mild to moderate severity. The most common AEs were infections, occurring in 11 patients (64.7%). Nine serious adverse events were reported in 5 patients, none of which were considered drug-related. There were no deaths.

Conclusion. Long-term goflkicept therapy resulted in a significant reduction in the risk of recurrence and prolonged remission without an increase in adverse events.

Keywords: idiopathic recurrent pericarditis, interleukin-1 inhibitors, RPH-104, goflkicept

For citation: Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, Schedrova ML, Egorova AN, Ponomar EG, Samsonov MYu. Long-term goflkicept therapy for patients with idiopathic recurrent pericarditis: results of the interim analysis of an ongoing open-label extension study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):892–900. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202984

согласно данным авторов, увеличивается с каждым последующим эпизодом, при этом время между рецидивами сокращается. Следует отметить, что каждый рецидив может стать причиной такого неотложного, жизнеугрожающего состояния, как тампонада сердца, и значительно увеличить риск развития констриктивного перикардита. Кроме того, рецидивы оказывают негативное влияние на качество жизни пациента, что связано с ограничением привычной физической активности, снижением качества сна, появлением тревоги в ожидании очередного приступа [7]. Бремя болезни негативно сказывается и на обществе: общее снижение производительности пациентов может достигать 50% [7].

Основой лечения рецидивирующего перикардита остаются высокие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицин, применяемые в монотерапии или в комбинации, а в качестве препаратов терапии 2-й линии рассматриваются глюкокортикостероиды (ГК) [8, 9].

Применение НПВП ассоциировано с возможными осложнениями: со стороны желудочно-кишечного тракта – с появлением язв, желудочно-кишечных кровотече-

ний, ухудшением течения воспалительных заболеваний кишечника; со стороны сердечно-сосудистой системы – с дестабилизацией артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышением риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта; со стороны функции почек – с задержкой жидкости и развитием отеков [10, 11]. Таким образом, у некоторых больных применение НПВП в адекватных дозах на протяжении длительного периода времени не представляется возможным. В целом терапия колхицином хорошо переносится, однако вследствие узкого «терапевтического окна» при его применении могут возникать побочные эффекты. Наиболее часто упоминаются желудочно-кишечные расстройства, что приводит к прекращению лечения в 5–10% случаев. Необходимо помнить о таких нежелательных явлениях (НЯ), как миелотоксичность (влияет в основном на миелоцитарный росток), гепатотоксичность (цитоллиз) и миотоксичность (мышечная слабость, боли в мышцах), нейропатии. Несмотря на отсутствие точных статистических данных о частоте этих явлений, считается, что они возникают редко. Требуется особая осторожность при применении у пациентов с тяжелыми почечной и печеночной недостаточностью, а также при сочетании

Информация об авторах / Information about the authors

Шедрова Маргарита Леонидовна – науч. советник департамента клинической разработки и медицинской экспертизы аутоиммунных заболеваний медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Егорова Алина Николаевна – специалист по биостатистике медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Пonomарь Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. советник департамента клинической разработки и медицинской экспертизы аутоиммунных заболеваний медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Самсонов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, мед. дир. медицинского отд. АО «Р-Фарм»

Margarita L. Schedrova – scientific adviser, R-Pharm JSC. ORCID: 0009-0002-4660-913X

Alina N. Egorova – specialist in biostatistics, R-Pharm JSC. ORCID: 0000-0002-0405-9590

Ekaterina G. Ponomar – Cand. Sci. (Med.), R-Pharm JSC. ORCID: 0009-0009-9779-0507

Mikhail Yu. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), R-Pharm JSC. ORCID: 0000-0003-2685-1623

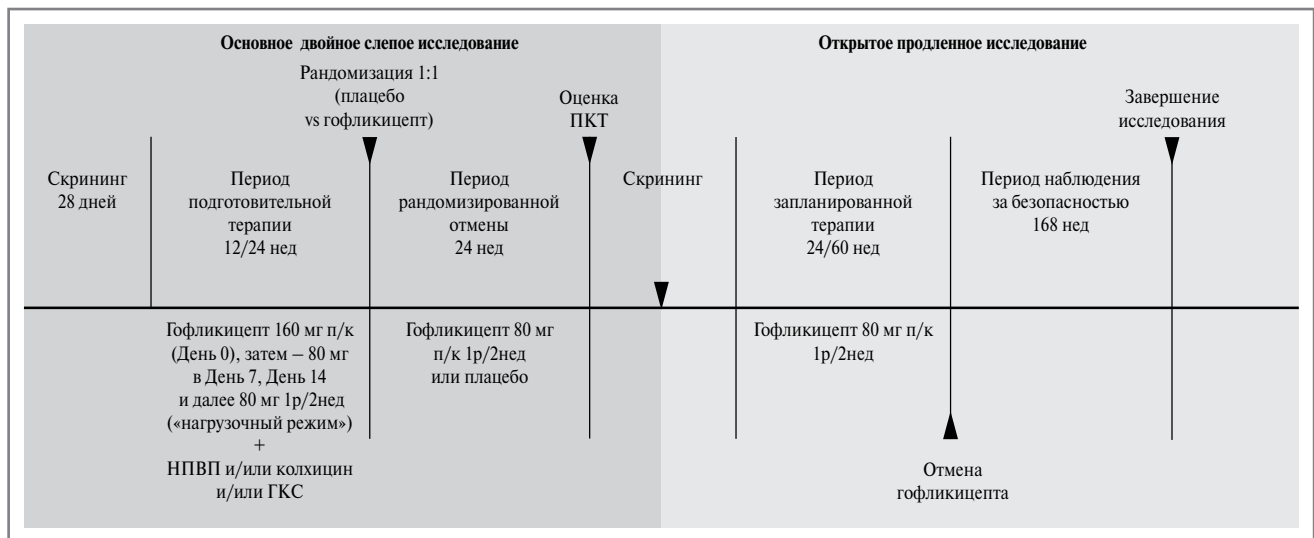


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ПКТ – первичная конечная точка исследования (время до рецидива перикардита в период рандомизированной отмены), нед – неделя, п/к 1р/2нед – подкожно 1 раз в 2 недели.

Fig. 1. Study design.

с ингибиторами цитохрома Р3А4 или Р-гликопротеина из-за возможного накопления и увеличения токсичности колхицина [10, 12–15].

При неэффективности терапии колхицином и НПВП применяют ГК, а некоторым пациентам требуется назначение средних и высоких доз, которые хотя и обеспечивают контроль симптомов заболевания, часто способствуют хронизации процесса, ассоциированы с формированием стероидозависимости и стероидорезистентности, долгосрочными побочными эффектами, такими как остеопороз, инфекции и сердечно-сосудистые осложнения [1, 9, 16, 17].

Около 5–10% пациентов с ИРП не отвечают на терапию НПВП, колхицином или ГК или их комбинацией [18, 19].

Учитывая ключевую роль ИЛ-1 в патогенезе ИРП, ингибирование ИЛ-1 в настоящее время является одной из наиболее перспективных стратегий его лечения [20].

Гофликицепт (RPH-104) – новый отечественный препарат, являющийся ингибитором ИЛ-1, эффективность и безопасность которого продемонстрированы в основном плацебо-контролируемом исследовании фазы II/III у пациентов с ИРП [21].

В настоящее время продолжается открытое продленное исследование (open-label extension – OLE) с целью оценки безопасности и эффективности длительного применения гофликицепта у пациентов с ИРП, завершивших основное исследование.

В данной статье мы представляем результаты промежуточного анализа OLE-исследования.

Материалы и методы

Протокол OLE-исследования одобрен Советом по этике Минздрава России, локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

В OLE-исследование перешли пациенты, у которых достигнута ремиссия в основном исследовании. Под ремиссией понималось отсутствие новых рецидивов перикардита, а именно наличия следующих 3 признаков одновременно: балл интенсивности боли в грудной клетке по цифровой

рейтинговой шкале (ЦРШ) ≤ 3 , уровень С-реактивного белка (СРБ) ≤ 5 мг/л, отсутствие или малый (< 10 мм) выпот в полость перикарда в диастолу по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Другие причины увеличения уровня СРБ, интенсивности боли в грудной клетке исключались.

OLE-исследование включало период скрининга в течение одного дня через 2 нед после окончания периода рандомизированной отмены основного исследования. Продолжительность периода запланированной терапии гофликицептом составляла 24 нед для пациентов, сохранивших статус ремиссии в периоде рандомизированной отмены, или максимально 60 нед от момента рецидива перикардита у пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию гофликицептом в периоде рандомизированной отмены основного исследования. Продолжительность периода наблюдения за безопасностью составляла 168 нед после завершения периода запланированной терапии, когда в случае возникновения рецидива перикардита было возможным возобновить терапию гофликицептом длительностью 60 нед (рис. 1).

Критерием рецидива перикардита считалось наличие как минимум двух из следующих признаков: интенсивность боли в грудной клетке по ЦРШ > 3 , уровень СРБ > 5 мг/л, появление нового или прогрессирование имевшегося выпота в полости перикарда по данным ЭхоКГ.

Схема и режим дозирования гофликицепта

Гофликицепт вводили в виде подкожных инъекций в дозе 80 мг 1 раз в 2 нед в течение 24 или 60 нед, в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в периоде рандомизированной отмены препарата в ходе основного исследования.

При развитии рецидива перикардита в течение периода наблюдения за безопасностью терапия гофликицептом возобновлялась по схеме: 160 мг однократно с последующим введением в дозе 80 мг через 7 дней, через 14 дней после первой инъекции, далее – в дозе 80 мг 1 раз в 2 нед на протяжении 60 нед. По решению исследователя для купирования рецидива применяли НПВП и/или колхицин, ГК были запрещены.

Статистический анализ

Данные представлены при помощи методов описательной статистики. Время до рецидива оценивали методом Каплана–Мейера. Лог-ранговый тест использовали для межгруппового сравнения времени до рецидива. Все статистические тесты были двусторонними, значение $p < 0,050$ считалось статистически значимым. Анализ проведен с использованием программного обеспечения системы R версии 4.3.1.

Оценки эффективности и безопасности

Проведена оценка эффективности и безопасности длительного применения гофликицепта на момент среза базы данных 1 октября 2023 г.

Сравнивали частоту рецидивов и время до развития рецидива через 12 нед терапии гофликицептом во время основного исследования и через 60 нед терапии в период OLE-исследования, а также динамику СРБ, интенсивность боли в грудной клетке и размер перикардального выпота.

Уровень СРБ в сыворотке крови оценивали иммуно-турбидиметрическим методом на анализаторах Beckman Coulter AU-400, референсные значения составили $< 5,0$ мг/л. Интенсивность боли в грудной клетке оценивали по ЦРП, содержащей 11 значений – 0–10 баллов, где 0 – очень хорошее состояние, 10 – очень плохое состояние. Размер перикардального выпота оценивали методом ЭхоКГ.

Проводили регистрацию и анализ НЯ по критериям шкалы токсичности CTCAE v5.0 [22], данных физикального обследования и лабораторных исследований.

Результаты

На момент среза данных из 22 пациентов, включенных в основное исследование, 17 перешли в протокол OLE.

Из 17 пациентов, перешедших в OLE-исследование, 16 (94,1%) завершили 60-недельную терапию гофликицептом и перешли в период наблюдения за безопасностью (рис. 2). Медиана (межквартильный диапазон) возраста пациентов, перешедших в OLE-исследование, составила 47,0 (37,0–55,0) года, 76,5% больных ($n=13$) – женщины, медиана длительности заболевания составила 0,50 (0,17–1,99) года.

В связи с необходимостью проведения трансплантации сердца по жизненным показаниям у одной пациентки из-за сопутствующей патологии – рестриктивной кардиомиопатии постлучевой и антрациклиновой (терапия лимфогранулематоза в анамнезе), естественное течение которой привело к ухудшению ее состояния, зарегистрировано серьезное НЯ (СНЯ). Пациентка досрочно завершила период наблюдения. До трансплантации сердца она находилась в ремиссии в течение 10 мес после завершения терапии гофликицептом.

Вторая пациентка досрочно завершила исследование по причине наступления беременности и пропуска 2 визитов из-за СНЯ (отслойка сетчатки). Продолжают принимать участие в OLE-исследовании 13 (76,5%) пациентов.

У 29,4% пациентов ($n=5$) в периоде наблюдения после отмены терапии гофликицептом возник рецидив, в связи с чем возобновлена терапия гофликицептом. Десять пациентов находятся в периоде наблюдения за безопасностью (рис. 2).

Эффективность

Медиана длительности участия пациентов в OLE-исследовании на момент среза данных составила 95,8 нед. После завершения 60 нед лечения гофликицептом и его отмены согласно протоколу частота рецидивов в OLE-ис-

следовании составила 31,3% ($n=5/16$) по сравнению с частотой рецидивов 90% ($n=9/10$) после 12 нед лечения в основном исследовании (отношение рисков 0,045, $p < 0,001$). Медиана времени [95% доверительный интервал – ДИ] до рецидива перикардита после 12 нед терапии гофликицептом в основном исследовании составила 49,5 дня [6,0; 84,0] [21]. После 60 нед лечения гофликицептом в OLE-исследовании не удалось рассчитать медиану времени до рецидива из-за малого количества рецидивов (минимальное время до рецидива составило 114 дней, максимальное – 374 дня); рис. 3.

На протяжении длительной 60-недельной терапии гофликицептом отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия: рецидивов во время терапии не было, сохранялся нормальный средний уровень СРБ, низкие средние уровни интенсивности боли в грудной клетке и перикардального выпота (рис. 4).

Для купирования рецидива, возникшего в периоде наблюдения за безопасностью OLE-исследования, 4 из 5 пациентов назначали терапию НПВП и/или колхицином на протяжении 13–14 дней от даты подтверждения рецидива и возобновления терапии гофликицептом, после чего НПВП и колхицин отменяли, а больные продолжали терапию только гофликицептом.

Безопасность

За период наблюдения у 16 (94,1%) пациентов возникло в общей сложности 64 НЯ, которые в большинстве случаев были легкой и умеренной степени тяжести. Самыми частыми НЯ стали инфекции – у 11 (64,7%) пациентов. У 5 (29,4%) человек возникло 9 СНЯ, не связанных с исследуемым препаратом:

- 1) фибрилляция предсердий, новая коронавирусная инфекция;
- 2) ухудшение течения железодефицитной анемии (2 события);
- 3) отслойка сетчатки;
- 4) протрузия межпозвоночного диска;
- 5) сердечная недостаточность, рестриктивная кардиомиопатия, трансплантация сердца.

Смертельных случаев не зарегистрировано (табл. 1).

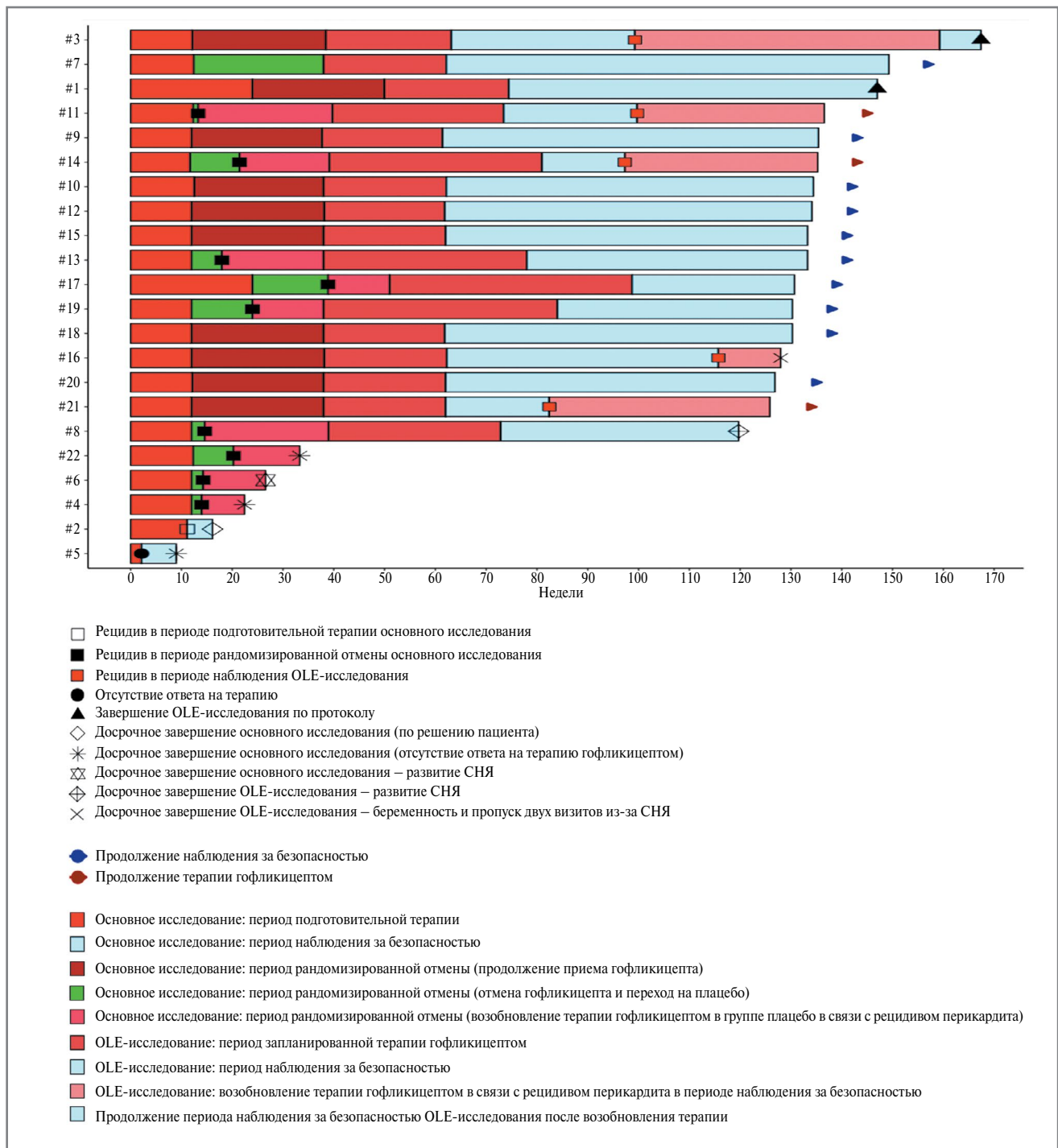
У одной пациентки наступила беременность, терапия и исследование досрочно прекращены, беременность завершилась преждевременным прерыванием.

Следует отметить, что при анализе НЯ за период непрерывной 60-недельной терапии гофликицептом не отмечено нарастание числа НЯ с увеличением длительности терапии (рис. 5).

По данным анализа жизненно важных показателей и данных электрокардиограммы в большинстве случаев не отмечено клинически значимых отклонений. В лабораторных данных обращали на себя внимание повышение медианных уровней показателей липопротеинов низкой плотности и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, а также снижение липопротеинов высокой плотности. У 4 пациентов отмечены клинически значимые повышения холестерина и триглицеридов, которые ассоциировались с 6 НЯ дислипидемии или повышения уровня холестерина. Все отклонения активированного частичного тромбопластинового времени расценивали как клинически незначимые.

Обсуждение

Проблема лечения рецидивирующего перикардита по-прежнему окончательно не решена. Не все пациенты

**Рис. 2. Статус пациентов.**

Примечание. Статус пациентов представлен от включения в основное исследование до даты среза 1 октября 2023 г.

Fig. 2. Status of patients.

отвечают на препараты терапии 1-й линии, а у ряда из них имеются противопоказания к ним. К сожалению, ГК, которые относятся к терапии 2-й линии, достаточно часто необоснованно применяют в 1-й линии. В соответствии с существующими рекомендациями применение ГК может быть рассмотрено у исходно тяжелых больных с рецидивирующим фенотипом [23]. Однако ГК, согласно некоторым данным, способны ухудшать течение заболевания, приводя к увеличению числа рецидивов [16, 24] и ухудшая отдаленный

прогноз за счет риска возникновения констрикции перикарда [24]. Использование ГК во многих случаях приводит к формированию стероидрезистентности, когда течение заболевания не контролируется приемом низких доз (<5 мг/сут в эквиваленте преднизолона) [25], и стероидозависимости, когда попытка отмены ГК вызывает рецидив [16, 18, 26]. Систематических эпидемиологических данных, посвященных этому вопросу, не представлено. Согласно опубликованным результатам 48% пациентов испытывали рецидив перикар-

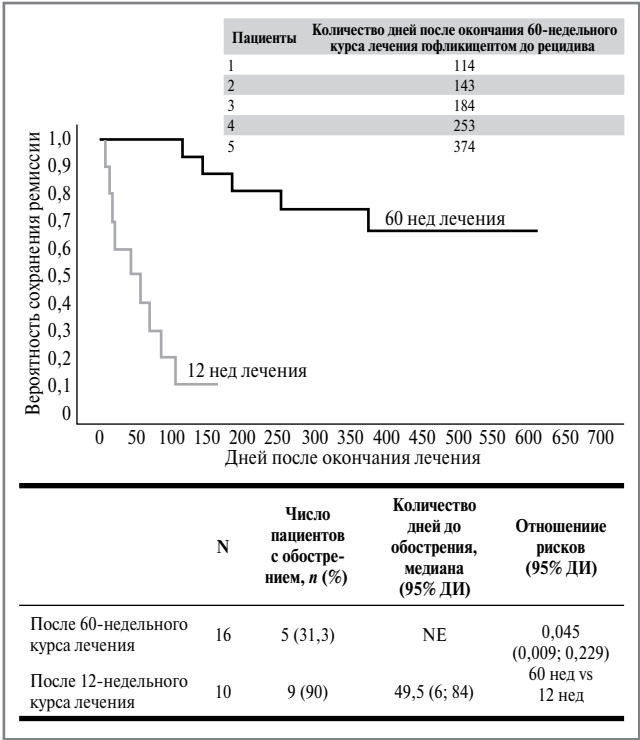


Рис. 3. Время до рецидива перикардита.
Fig. 3. Time to pericarditis recurrence.

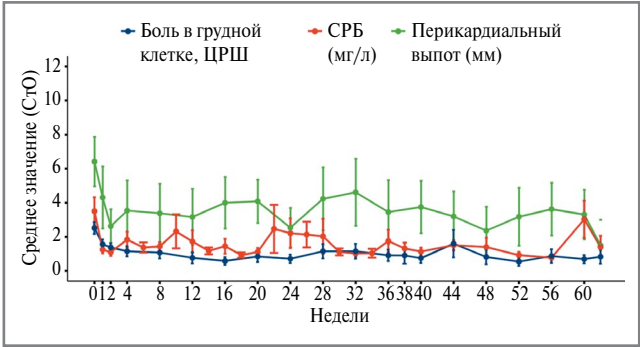


Рис. 4. СРБ, боль в грудной клетке и перикардиальный выпот в течение 60-недельной терапии гофликицептом.
Примечание. Повышение уровня СРБ (60-я неделя) обусловлено НЯ у 2 пациентов: у одного пациента зарегистрирован бурсит, у второго – ринит. СтО – стандартная ошибка.
Fig. 4. C-reactive protein, chest pain and pericardial effusion during 60 weeks of goflikicept therapy.

дита, несмотря на прием ГК [27, 28], а также 39% находились на терапии ГК перед применением ингибитора ИЛ-1 [29]. Результаты регистрационного исследования гофликицепта показали, что все пациенты на терапии ГК ($n=2$) успешно отменили их прием на фоне терапии гофликицептом, а также ни у одного из участников ($n=20$) не возникло необходимости назначения ГК *de novo* [21]. Таким образом, использование гофликицепта, ингибитора ИЛ-1, в лечении ИРП обладает стероид-сберегающим действием, способствует преодолению стероидорезистентности и стероидозависимости, позволяет отменить ГК. В этой связи, вероятно, может быть рассмотрено более раннее назначение гофликицепта как альтернативы ГК, во всяком случае у пациентов, имеющих

Таблица 1. НЯ в течение OLE-исследования
Table 1. Adverse events (AEs) during the OLE study

	абс. (%)	НЯ
НЯ, всего	16 (94,1)	64
Легкие	14 (82,4)	35
Умеренные	10 (58,8)	19
Тяжелые	5 (29,4)	9
Жизнеугрожающие	1 (5,9)	1
НЯ, связанное с приемом препарата	9 (52,9)	24
По крайней мере одно СНЯ	5 (29,4)	9
СНЯ, связанное с приемом препарата	0	0
НЯ, приведшее к смерти	0	0
НЯ, приведшее к преждевременной отмене препарата	1 (5,9)	1
Инфекции и инвазии	11 (64,7)	17
Бронхит	1 (5,9)	1
Пневмония, вызванная коронавирусной инфекцией (COVID-19)	1 (5,9)	1
Назофарингит	6 (35,3)	8
Инфекция дыхательных путей	2 (11,8)	2
Ринит	3 (17,6)	3
Трахеобронхит	1 (5,9)	1
Инфекция мочевыводящих путей	1 (5,9)	1
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	1 (5,9)	2
Новообразование желудочно-кишечного тракта	1 (5,9)	2
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	2 (11,8)	3
Железодефицитная анемия	1 (5,9)	2
Нейтропения	1 (5,9)	1
Нарушения метаболизма и питания	3 (17,6)	3
Дислипидемия	3 (17,6)	3
Нарушения со стороны нервной системы	0 (0,0)	0
Нарушения со стороны органа зрения	2 (11,8)	3
Конъюнктивит аллергический	1 (5,9)	1
Миопия	1 (5,9)	1
Разрыв сетчатки	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны сердца	3 (17,6)	4
Фибрилляция предсердий	1 (5,9)	1
Хроническая сердечная недостаточность	1 (5,9)	1
Рестриктивная кардиомиопатия	1 (5,9)	1
Экстрасистолы желудочков	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны сосудов	1 (5,9)	1
Гипертензия	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1 (5,9)	1

Таблица 1 (Окончание). НЯ в течение OLE-исследования
Table 1 (End). Adverse events (AEs) during the OLE study

	абс. (%)	НЯ
Ринорея	1 (5,9)	1
Желудочно-кишечные нарушения	2 (11,8)	2
Геморрой	2 (11,8)	2
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	3 (17,6)	3
Сыпь	1 (5,9)	1
Крапивница	2 (11,8)	2
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	6 (35,3)	7
Артралгия	5 (29,4)	5
Бурсит	1 (5,9)	1
Протрузия межпозвоночного диска	1 (5,9)	1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (5,9)	2
Хроническая болезнь почек	1 (5,9)	1
Почечная киста	1 (5,9)	1
Общие нарушения и реакции в месте введения	1 (5,9)	12
Реакция в месте введения	1 (5,9)	12
Лабораторные и инструментальные данные	1 (5,9)	3
Повышение уровня холестерина в крови	1 (5,9)	3
Хирургические и медицинские процедуры	1 (5,9)	1
Трансплантат сердца	1 (5,9)	1

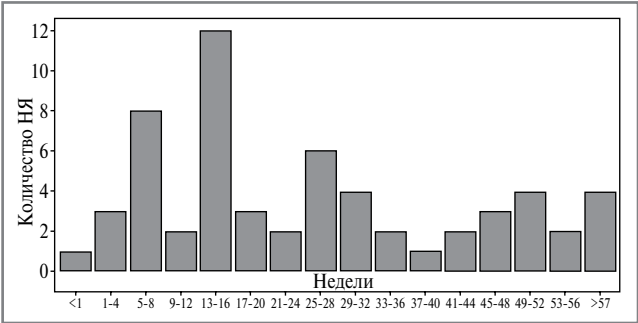


Рис. 5. Количество НЯ за период непрерывной 60-недельной терапии гофликицептом.

Примечание. В анализ вошли пациенты (n=10) которые получали гофликицепт непрерывно от начала основного исследования.

Fig. 5. Number of AEs during the period of continuous 60-week therapy with goflikicept.

противопоказания к ГК и высокие риски развития побочных эффектов.
В настоящее время зарегистрировано только 2 препарата для лечения рецидивирующего перикардита, в част-

ности ингибиторы ИЛ-1: рилонацепт – в США, гофликицепт, который в июне 2024 г. Минздрав России одобрил для лечения ИРП у взрослых пациентов [30].
Гофликицепт и рилонацепт относятся к семейству «белков слияния», представляющих собой «ловушку» для ИЛ-1¹ [28, 31]. Гофликицепт селективно связывает и инактивирует как ИЛ-1 β , так и ИЛ-1 α , имеет меньшую молекулярную массу по сравнению с рилонацептом (~150 кДа vs ~250 кДа), что потенциально может способствовать лучшему проникновению в ткани [31]. Гофликицепт по сравнению с рилонацептом обладает более длительным периодом полувыведения (10 дней vs 7 дней соответственно) [2, 21, 28, 32], что создает фармакокинетические преимущества и позволяет вводить его реже, чем рилонацепт.
В целом данные по гофликицепту, полученные в OLE-исследовании, согласуются с результатами длительного применения рилонацепта [33]. Несмотря на различную продолжительность лечения рилонацептом (>18 мес vs <18 мес) [33] и гофликицептом (60 нед vs 12 нед, что соответствует 15 мес vs 3 мес), результаты обоих исследований подтверждают эффективность и безопасность длительного лечения ингибиторами ИЛ-1 для снижения риска рецидива. Учитывая, что по мере увеличения продолжительности терапии гофликицептом повышается длительность безлекарственной ремиссии, можно рассмотреть такую схему лечения препаратом для некоторых пациентов, когда он может быть отменен в течение длительного времени с сохранением статуса ремиссии.
НЯ, возникшие в ходе OLE-исследования гофликицепта, были сопоставимы с таковыми для рилонацепта [33]. В исследовании RHAPSODY в открытом продленном периоде НЯ зарегистрированы у 83,8% (n=62/74) пациентов, смертельных исходов и злокачественных новообразований не выявлено. У 6 (8,1%) пациентов возникло 14 СНЯ, у 2 СНЯ расценивались как возможно связанные с препаратом. Наиболее частыми НЯ стали инфекции, которые отмечены у 31 (41,9%) пациента. Реакции в месте инъекции зарегистрированы у 5 (6,8%) человек [33].
В обоих исследованиях наиболее часто отмечались инфекции верхних дыхательных путей [33]. В исследовании гофликицепта все инфекции расценены как интеркуррентные, а случаев оппортунистических инфекций не выявлено. Важно отметить, что с увеличением длительности терапии в нашем исследовании не выявлено кумулятивного эффекта препарата.
Мы наблюдали по мере стихания воспаления увеличение концентрации липопротеинов низкой плотности, общего холестерина. Данный универсальный феномен описан ранее и характеризуется более низким уровнем липидов при воспалительном процессе до терапии и повышением их уровня при применении разных активных противовоспалительных препаратов и уменьшения воспаления [28, 34–36].
При приеме рилонацепта рекомендованы контроль уровня липопротеинов и назначение гиполипидемической терапии при необходимости [28], что может быть применимо и к гофликицепту.

Ограничения

Несравнительный дизайн и малый размер выборки в силу орфанности заболевания служат ограничениями данного исследования.

¹Препарат Арцерикс® (МНН – гофликицепт) 80 мг, раствор для подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5eac7f2d-c716-43ef-9411-787645aca4da. Ссылка активна на 01.08.2024.

Заключение

Результаты промежуточного анализа OLE-исследования свидетельствуют в пользу длительной 60-недельной терапии гофликцептом для продолжения ответа на лечение и профилактики рецидива, а также подтверждают данные об эффективности и безопасности, полученные в ходе основного плацебо-контролируемого исследования фазы II/III у пациентов с ИРП [21].

Раскрытие интересов. Авторы М.Л. Щедрова, А.Н. Егорова, Е.Г. Пономарь, М.Ю. Самсонов являются сотрудниками АО «Р-Фарм».

Disclosure of interest. Authors Schedrova, Egorova, Ponomar, and Samsonov are employees of JSC R-Pharm.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол №11-20-02С от 30.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Centre (Protocol №11-20-02C, 30.11.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность пациентам, которые принимали и принимают участие в клиническом исследовании, и всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», вовлеченным в проведение исследования. Авторы благодарят клиническую команду АО «Р-Фарм» за проведение клинического исследования, сбор и проверку данных для промежуточного анализа.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the patients who took and are taking part in the clinical trial and to all employees of the Almazov National Medical Research Centre involved in the study. The authors thank the clinical team of R-Pharm JSC for conducting the clinical trial, collecting and checking data for the interim analysis.

Источник финансирования. Спонсором исследования является ООО «Р-Фарм Интернешнл».

Funding source. R-Pharm International is the Sponsor of the study.

Список сокращений

ГК – глюкокортикоиды

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательное явление

СНЯ – серьезное нежелательное явление

СРБ – скорость реактивного белка

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

ЭхоКГ – эхокардиография

OLE (open-label extension) – открытое продленное исследование

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное ауто-воспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). *Кардиология*. 2021;61(1):72-7 [Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoimmune disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1475
2. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2946-97. DOI:10.1093/eurheartj/ehab452
3. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, et al. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e024931. DOI:10.1161/JAHA.121.024931
4. Feldman JM, Frishman WH, Aronow WS. Goflikcept and Related IL-1 Inhibitors in the Treatment of Recurrent Pericarditis. *Cardiol Rev*. 2024. DOI:10.1097/CRD.0000000000000704
5. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9773-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Ссылка активна на 25.07.2024 [Perechen' redkikh (orfannykh) zabolevaniy. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9773-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Accessed: 25.07.2024 (in Russian)].
6. Klein A, Cremer P, Kontzias A, et al. US Database Study of Clinical Burden and Unmet Need in Recurrent Pericarditis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e018950. DOI:10.1161/JAHA.120.018950
7. LeWinter M, Kontzias A, Lin D, et al. Burden of Recurrent Pericarditis on Health-Related Quality of Life. *Am J Cardiol*. 2021;141:113-1. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.11.018
8. Adler Ye, Charron P, Imazio M, и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):117-62 [Adler Ye, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117-62 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162
9. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И., и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5398 [Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5398

10. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
12. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183-90 [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183-90 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-183-190
13. Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Ротарь О.П., и др. Новые подходы к патогенетической противовоспалительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(2):19-32 [Kolesova EP, Maslyanskiy AL, Rotar OP, et al. New approaches to pathogenetic anti-inflammatory therapy of cardiovascular diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(2):19-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov296331
14. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, et al. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(4):936-44. DOI:10.1093/rheumatology/kead625
15. Özen S, Sag E, Ben-Chetrit E, et al. Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3799-808. DOI:10.1093/rheumatology/keaa863
16. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064
17. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289-94. DOI:10.1097/00004836-200110000-00006
18. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):99-105. DOI:10.1038/nrcardio.2015.115
19. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*. 1998;97(21):2183-5. DOI:10.1161/01.cir.97.21.2183
20. Lazaros G, Antonatou K, Vassilopoulos D. The Therapeutic Role of Interleukin-1 Inhibition in Idiopathic Recurrent Pericarditis: Current Evidence and Future Challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:78. DOI:10.3389/fmed.2017.00078
21. Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, et al. Treatment of Idiopathic Recurrent Pericarditis With Goflikicept: Phase II/III Study Results. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(1):30-40. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.046
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 24.07.2024.
23. Imazio M, Lazaros G. Corticosteroids for pericarditis: a warning but don't throw the baby out with the bathwater. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(6):364-6. DOI:10.1016/j.hjc.2019.04.002
24. Imazio M, Andreis A, Lubian M, et al. The Torino Pericarditis Score: a new-risk stratification tool to predict complicated pericarditis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1921-96. DOI:10.1007/s11739-021-02803-y
25. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1905-3. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203249
26. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-64. DOI:10.1177/2047487319879534
27. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(1):31-41. DOI:10.1056/NEJMoa2027892
28. Highlights of prescribing information. ARCALYST® (rilonacept) for injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval. 2008. Available at: https://www.arcalyst.com/sites/arcalyst.com/files/2023-11/PI_IFU.pdf. Accessed: 03.06.2024.
29. Luis S, Cremer P, Raisinghani A, et al. Rilonacept utilization in a steroid-sparing paradigm for recurrent pericarditis: real world evidence demonstrating increased adoption. *JACC*. 2024;83 (Suppl. 13):408. DOI:10.1016/S0735-1097(24)02398-2
30. FDA approves first treatment for disease that causes recurrent inflammation in sac surrounding heart. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-disease-causes-recurrent-inflammation-sac-surrounding-heart>. Accessed: 03.06.2024.
31. Samsonov M, Bogin V, Van Tassel BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade with RPH-104 in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: study design and rationale. *J Transl Med*. 2021;19(1):169. DOI:10.1186/s12967-021-02828-z
32. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPH-104 in Healthy Subjects. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02667639?term=RPH-104&draw=2&rank=8>. Accessed: 03.06.2024.
33. Imazio M, Klein AL, Brucato A, et al. Sustained Pericarditis Recurrence Risk Reduction With Long-Term Rilonacept. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(6):e032516. DOI:10.1161/JAHA.123.032516
34. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1503-7. DOI:10.1136/ard.2006.066191
35. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):451-6. DOI:10.1007/s00296-009-1303-y
36. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71-80. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.03.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клинический случай обратного ремоделирования левого желудочка у пациента с патогенным вариантом в гене *TTN*

С.Н. Насонова^{✉1}, А.Н. Мешков^{1,2}, И.В. Жиров¹, Ю.Ф. Осмоловская¹, А.А. Шошина¹, А.В. Гаглов¹, И.Х. Джуманиязова³, Е.А. Зеленова³, В.В. Ерема³, М.С. Гусакова³, М.В. Иванов³, М.В. Терехов³, Д.А. Каштанова³, А.И. Некрасова³, С.И. Митрофанов³, А.С. Шингалиев³, В.С. Юдин³, А.А. Кескинов³, Н.В. Гомыранова¹, У.В. Чубыкина¹, М.В. Ежов¹, С.Н. Терешенко¹, С.М. Юдин³, С.А. Бойцов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является основной причиной сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти и трансплантации сердца у пациентов молодого возраста. Причины возникновения ДКМП разнообразны и включают в себя как генетические, так и метаболические, инфекционные, токсические и другие факторы. В настоящее время известно, что герминальные мутации более чем в 98 генах могут быть ассоциированы с возникновением ДКМП. Однако пенетрантность данных генов зачастую зависит от совокупности факторов, в том числе и от модифицируемых, т.е. от тех, которые меняются под воздействием окружающей среды. Около 20–25% генетически обусловленных форм ДКМП приходится на мутации в гене титина (*TTN*). Несмотря на то что *TTN* является крупнейшим белком в организме человека, его роль в физиологии сердца и заболеваниях еще полностью не изучена. Вместе с тем изменения в гене *TTN* могут в дальнейшем стать потенциальными терапевтическими мишенями для лечения генетических и приобретенных кардиомиопатий. Соответственно, анализ клинических случаев развития кардиомиопатий у пациентов с выявленными мутациями в гене *TTN* представляет большой научный интерес. В статье представлен клинический случай развития ДКМП у пациента с выявленным патогенным вариантом мутации в гене *TTN* и обратного ремоделирования левого желудочка на фоне оптимальной терапии сердечной недостаточности при последующем амбулаторном наблюдении.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, титин, секвенирование, хроническая сердечная недостаточность, обратное ремоделирование

Для цитирования: Насонова С.Н., Мешков А.Н., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Шошина А.А., Гаглов А.В., Джуманиязова И.Х., Зеленова Е.А., Ерема В.В., Гусакова М.С., Иванов М.В., Терехов М.В., Каштанова Д.А., Некрасова А.И., Митрофанов С.И., Шингалиев А.С., Юдин В.С., Кескинов А.А., Гомыранова Н.В., Чубыкина У.В., Ежов М.В., Терешенко С.Н., Юдин С.М., Бойцов С.А. Клинический случай обратного ремоделирования левого желудочка у пациента с патогенным вариантом в гене *TTN*. Терапевтический архив. 2024;96(9):901–908. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202852

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru

Мешков Алексей Николаевич – д-р мед. наук, помощник ген. дир. по научной и клинической работе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», рук. Института персонализированной терапии и профилактики ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Осмоловская Юлия Файльевна – канд. мед. наук, зав. 8-м кардиологическим отд.-нием, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Шошина Анастасия Александровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Гаглов Алан Владимирович – врач-ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Джуманиязова Ирина Хамрабековна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Зеленова Елена Андреевна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Ерема Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, аналитик II категории отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Гусакова Мария Сергеевна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

[✉]Svetlana N. Nasonova. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

Aleksei N. Meshkov. ORCID: 0000-0001-5989-6233

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Anastasiia A. Shoshina. ORCID: 0000-0002-9519-7373

Alan V. Gaglov. ORCID: 0009-0009-0976-9442

Irina H. Dzhumaniiazova. ORCID: 0000-0001-5167-2112

Elena A. Zelenova

Veronika V. Erema. ORCID: 0000-0003-0547-3280

Mariia S. Gusakova. ORCID: 0000-0002-0036-9241

A clinical case of reverse left ventricular remodeling in patient with pathogenic *TTN* mutation. Case report

Svetlana N. Nasonova^{✉1}, Aleksei N. Meshkov^{1,2}, Igor V. Zhironov¹, Yulia F. Osmolovskaya¹, Anastasiia A. Shoshina¹, Alan V. Gagloev¹, Irina H. Dzhumaniiazova³, Elena A. Zelenova³, Veronika V. Erema³, Mariia S. Gusakova³, Mikhail V. Ivanov³, Mikhail V. Terekhov³, Daria A. Kashtanova³, Aleksandra I. Nekrasova³, Sergey I. Mitrofanov³, Andrey S. Shingaliev³, Vladimir S. Yudin³, Anton A. Keskinov³, Nataliya V. Gomyranova¹, Uliana V. Chubykina¹, Marat V. Ezhov¹, Sergey N. Tereshchenko¹, Sergey M. Yudin³, Sergey A. Boytsov¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
³Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a leading cause of heart failure, sudden cardiac death, and heart transplantation in young patients. The causes of DCM are varied and include genetic factors and metabolic, infectious, toxic and others factors. Today it is known that germline mutations in more than 98 genes can be associated with the occurrence of DCM. However, the penetrance of these genes often depends on a combination of factors, including modifiable ones, i.e. those that change under the influence of the environment. About 20–25% of genetically determined forms of DCM are due to mutations in the titin gene (*TTN*). Titin is the largest protein in the body, which is an important component of the sarcomer. Although titin is the largest protein in the human body, its role in the physiology of heart and disease is not yet fully understood. However, a mutation in the *TTN* gene may later represent a potential therapeutic target for genetic and acquired cardiomyopathy. Thus, the analysis of clinical cases of cardiomyopathy in patients with identified mutations in the *TTN* gene is of great scientific interest. The article presents a clinical case of manifestation of DCM in patient with a revealed pathogenic variant of mutation in the gene *TTN* and reverse left ventricular remodeling of the against the background of optimal therapy of heart failure in a subsequent outpatient observation.

Keywords: dilated cardiomyopathy, titin, sequencing, chronic heart failure, reverse remodeling
For citation: Nasonova SN, Meshkov AN, Zhironov IV, Osmolovskaya YF, Shoshina AA, Gagloev AV, Dzhumaniiazova IH, Zelenova EA, Erema VV, Gusakova MS, Ivanov MV, Terekhov MV, Kashtanova DA, Nekrasova AI, Mitrofanov SI, Shingaliev AS, Yudin VS, Keskinov AA, Gomyranova NV, Chubykina UV, Ezhov MV, Tereshchenko SN, Yudin SM, Boytsov SA. A clinical case of reverse left ventricular remodeling in patient with pathogenic *TTN* mutation. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(9):901–908. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202852

Информация об авторах / Information about the authors

Иванов Михаил Вячеславович – вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП
Терехов Михаил Валерьевич – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП
Каштанова Дарья Андреевна – канд. мед. наук, вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП
Некрасова Александра Игоревна – аналитик I категории отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП
Митрофанов Сергей Игоревич – нач. отд. системной биологии и биоинформатики ФГБУ ЦСП
Шингалиев Андрей Станиславович – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП
Юдин Владимир Сергеевич – канд. биол. наук, дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ ЦСП
Кескинов Антон Артурович – канд. мед. наук, канд. экон. наук, зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП
Гомыранова Наталия Вячеславовна – д-р биол. наук, зав. отд. нием клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»
Чубыкина Ульяна Валериевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»
Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»
Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»
Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ ЦСП
Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Mikhail V. Ivanov
Mikhail V. Terekhov. ORCID: 0009-0006-4549-7470
Daria A. Kashtanova. ORCID: 0000-0001-8977-4384
Aleksandra I. Nekrasova. ORCID: 0000-0002-7951-2003
Sergey I. Mitrofanov. ORCID: 0000-0003-0358-0568
Andrey S. Shingaliev. ORCID: 0009-0002-1488-2721
Vladimir S. Yudin. ORCID: 0000-0002-9199-6258
Anton A. Keskinov. ORCID: 0000-0001-7378-983X
Nataliya V. Gomyranova. ORCID: 0000-0003-4500-0904
Uliana V. Chubykina. ORCID: 0000-0003-2760-2792
Marat V. Ezhov. ORCID: 0000-0002-1518-6552
Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129
Sergey M. Yudin. ORCID: 0000-0002-7942-8004
Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Введение

Одной из основных причин сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и трансплантации сердца у людей молодого возраста является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Этиология формирования фенотипа ДКМП многообразна и включает генетические причины, прямое повреждение миокарда инфекционными или токсическими агентами, эндокринные и метаболические нарушения, тахикардии, иммуноопосредованные процессы и перипартальную кардиомиопатию, среди которых около 1/2 случаев составляют наследственные факторы [1]. С появлением секвенирования нового поколения описаны герминальные мутации более чем в 98 генах, вызывающих ДКМП [2]. В то же время реализация патогенного потенциала происходит под влиянием сложной совокупности модифицирующих факторов, среди которых наследственными являются эпигенетические модификации генома, а в качестве приобретенных могут выступать беременность, артериальная гипертензия, чрезмерное употребление алкоголя и воздействие других токсинов [3–5].

Из известных генетических мутаций, вызывающих ДКМП, наиболее распространены мутации в гене титина (*TTN*), на которые приходится 20–25% случаев всех генетически обусловленных форм заболевания [6]. *TTN* – самый большой белок в организме, который является важным компонентом саркомера. *TTN* кодируется 364 экзонами гена *TTN*, которые продуцируют белок длиной 27 000–33 000 аминокислот с молекулярной массой 2900–3800 кДа [7, 8]. Он служит соединением Z-диска с M-линией саркомера и выполняет, соответственно, каркасные и сигнальные функции. Мутации в гене *TTN* приводят к развитию различных кардиомиопатий, но чаще всего к ДКМП. Вместе с тем следует отметить, что у 2–3% населения, не имеющего явных заболеваний на момент обследования, обнаруживаются мутации в гене *TTN* [9–11]. *TTN* относится к генам группы *FLAGS* (frequently mutated genes – «часто мутирующие гены») [12]. При этом наиболее частыми генетическими дефектами являются варианты, укорачивающие белок гена *TTN* (*TTNtv*) [10]. Предполагается, что и другие механизмы могут оказывать влияние на сердечную функцию, например изменения в фосфорилировании *TTN* влияют на жесткость белка, а альтернативный сплайсинг приводит к синтезу различных изоформ *TTN*.

Несмотря на то что *TTN* является крупнейшим белком в организме человека, его роль в физиологии сердца и патогенезе заболеваний еще полностью не изучена. Изменения в гене *TTN* могут в дальнейшем стать потенциальными терапевтическими мишенями для лечения генетических и приобретенных кардиомиопатий. Следовательно, анализ клинических случаев (КС) развития кардиомиопатий у пациентов с выявленными мутациями в гене *TTN* представляет большой научный интерес.

Клинический случай

Пациент Л., 46 лет. Первые жалобы появились в возрасте 34 лет. 11.12.2009 впервые выявлено нарушение ритма – пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), синусовый ритм (СР) восстановился самостоятельно. По данным проведенной эхокардиографии (ЭхоКГ) сократительная способность (СС) миокарда левого желудочка (ЛЖ) сохранена. Клинически значимой патологии не выявлено. В течение 3 мес после пароксизма получал терапию β -блокатором, а затем самостоятельно прекратил лечение по причине хорошего самочувствия. В последующие годы постоянного лечения не получал, врачами не наблюдался, приступы были очень

редкими, короткими, купировались самостоятельно и субъективно хорошо переносились пациентом. 13.01.2022 появились «неприятные ощущения в области сердца», общая слабость и недомогание, однако как такового учащенного неритмичного сердцебиения больной не ощущал. 21.01.2022 обратился за медицинской помощью. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) зафиксирована ФП. Пациента госпитализировали по месту жительства. Больному проводили ритмурежающую терапию, впервые по данным ЭхоКГ отмечено снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 35%. Через 5 дней после выписки из стационара почувствовал слабость, появились одышка при физической нагрузке – ФН (подъем на 3-й этаж), субфебрильная температура. Самостоятельно обратился к участковому терапевту. 26.01.2022 выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, которая показала наличие вирусной пневмонии КТ-1. Госпитализирован в госпиталь для пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). При поступлении обнаружены гидроторакс, венозный застой (ВЗ) в легких. Тогда же повторно выполнена ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) – 40 мм, правое предсердие – 41 мм, правый желудочек – 31 мм, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 140 мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 85 мл, ФВ – 38%, обнаружены диффузный гипокинез стенок ЛЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, повышенная трабекулярность стенок ЛЖ, незначительный выпот в полости перикарда, выпот в плевральных полостях. Проведено консервативное лечение. Выписан 31.01.2022, назначена амбулаторная терапия: ривароксабан 20 мг/сут, метопролол 50 мг 2 раза в день, спиронолактон 25 мг/сут, лозартан 12,5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут. Выписан с положительной динамикой. Через 1 нед после выписки из стационара состояние постепенно ухудшалось, снижалась толерантность к ФН, что стало причиной обращения в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (рис. 1).

При поступлении обнаружены явления декомпенсации хронической СН (ХСН) по малому и большому кругам кровообращения, в частности: умеренные отеки нижних конечностей до нижней 1/3 голени с обеих сторон; по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки – ВЗ II стадии, двустороннее небольшое количество выпота в синусах; при ультразвуковом исследовании – признаки ВЗ в системе нижней полой вены, свободная жидкость в правой плевральной полости, которые потребовали проведения активной мочегонной терапии фуросемидом 40 мг внутривенно.

По данным лабораторных исследований у пациента при поступлении обращал на себя внимание повышенный уровень мозгового натрийуретического гормона (до 5060 пг/мл), общего билирубина (до 55,8 мкмоль/л), мочевой кислоты (до 522,6 мкмоль/л), в остальном показатели (в том числе уровни гормонов щитовидной железы, высокочувствительного тропонина и С-реактивного белка) находились в пределах нормальных значений.

На ЭКГ выявлена ФП с максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) 178 уд/мин, средняя ЧСС – 131 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Диффузные изменения миокарда (рис. 2).

Проведение ЭхоКГ при поступлении было затруднено по причине выраженной тахисистолии. Тем не менее при анализе данных ЭхоКГ выявлены расширение всех камер сердца, преимущественно левых отделов, и значительное диффузное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ. Четких зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Обнаружены нарушения диастолической

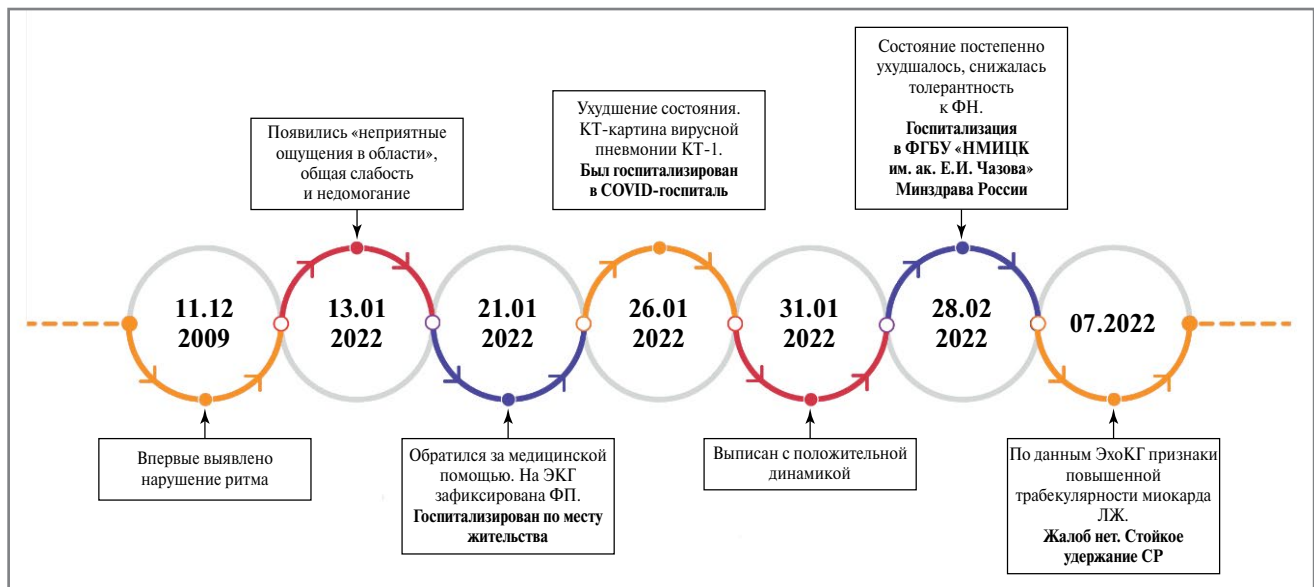


Рис. 1. Анамнез заболевания пациента Л.

Fig. 1. Patient L. medical history.

функции ЛЖ с признаками повышения давления наполнения, регургитация митрального клапана 2-й степени, регургитация трикуспидального клапана 2–3-й степени, легочная гипертензия 2-й степени, признаки высокого центрального венозного давления. Обращала на себя внимание повышенная трабекулярность верхушки ЛЖ, апикального и среднего сегментов боковой стенки, отношение некомпактного слоя миокарда к компактному слою ~2,0–2,2 с учетом затрудненной визуализации верхушки ЛЖ.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ при терапии метапрололом 100 мг/сут регистрировалась ФП со средней частотой сокращения желудочков 95 уд/мин (минимально – 70 уд/мин в 07:02, максимально – 151 уд/мин в 14:21). Выявлено 940 одиночных и 46 куплетов желудочковых экстрасистол, часть комплексов с аберрацией внутрижелудочкового проведения, 6 коротких пробежек желудочковой тахикардии (3–9 комплексов) с максимальной частотой сокращения желудочков 197 уд/мин в 17:38, 2 паузы продолжительностью более 2,0 с, максимальный относительный риск – 2,1 с в 06:29. Ишемической динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Таким образом, первоначально сложилось следующее суждение: пациент молодого возраста, без вредных привычек, профессиональных вредностей. Семейный анамнез: мать страдает артериальной гипертензией, отец трагически погиб в возрасте 54 лет. Длительность имеющегося пароксизма точно была неизвестна, поскольку жалоб на неритмичное сердцебиение больной не предъявлял. При анализе имеющихся ЭКГ с 2009 г. сделано заключение об отсутствии СР и наличии ФП. Не исключено, что СР так и не восстанавливался, хотя общее самочувствие пациента было удовлетворительным. Впервые снижение ФВ ЛЖ зафиксировано через 3 мес от момента обращения в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова», причем по данным предыдущих ЭхоКГ расширение полостей сердца было весьма незначительным. Вероятнее всего, длительно существующая тахиформа ФП привела к расширению полостей сердца и снижению ФВ ЛЖ. На фоне COVID-19 произошла декомпенсация ХСН. Вынесен диагноз ДКМП, ХСН со значительно сниженной ФВ на фоне персистирующей фор-

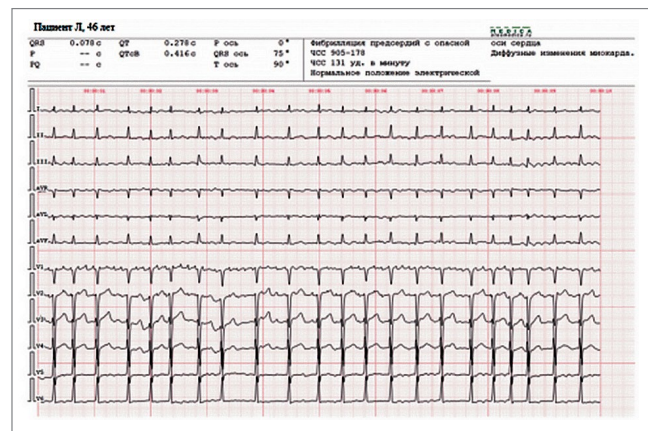


Рис. 2. ЭКГ пациента Л.

Fig. 2. ECG of patient L.

мы ФП. С учетом неудовлетворительного контроля за ЧСС (метопролол 100 мг/сут), склонности к гипотонии принято решение о попытке восстановления и удержания СР. Учитывая длительность ФП, с целью увеличения шансов на восстановление и удержание СР врачи инициировали антиаритмическую терапию амиодароном. После проведенной чреспищеводной ЭхоКГ под внутривенной анестезией разрядом дефибриллятора 150 кДж восстановлен СР с ЧСС 80 уд/мин (рис. 3).

Следует отметить, что после восстановления СР самочувствие пациента улучшилось: уменьшилась степень выработки одышки, возросла толерантность к ФН.

После восстановления СР и достижения нормосистолии с целью уточнения диагноза проведено дообследование. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием выявлены: очаговое поражение миокарда передней стенки ЛЖ ишемического генеза, МР-признаки некомпактного миокарда ЛЖ (толщина компактного слоя миокарда снижена до 4–5 мм, толщина некомпактного слоя – 12–16 мм; соотношение слоев – 1:3–4; повышение трабекулярности миокарда боковой стенки



Рис. 3. ЭКГ пациента Л. после восстановления СР.

Fig. 3. ECG of patient L. after sinus rhythm recovery.

ЛЖ в среднем и апикальном сегментах, в систолу, не достигающее критериев диагноза «некомпактный миокард»; повышенная трабекулярность миокарда верхушки ПЖ; расширение полости ЛП; снижение сократимости миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 29%); гидроперикард; двусторонний гидроторакс. МР-признаков острого миокардита не обнаружено. Принимая во внимание выявленное очаговое поражение миокарда передней стенки ЛЖ, врачи выполнили коронароангиографию, по данным которой коронарные артерии представлялись интактными.

Пациент выписан из стационара, назначены: амбулаторная терапия ХСН (периндоприл 2 мг, бисопролол 2,5 мг, дапаглифлозин 10 мг, спиронолактон 25 мг), терапия для удержания эуволемиического статуса петлевым диуретиком – торасемидом 10 мг/сут. Ввиду склонности к гипотонии (80/68–85/65 мм рт. ст.) не представлялось возможным перевести больного на прием ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендована терапия ривароксабаном 20 мг/сут, а для удержания СР – амиодарон 200 мг/сут. В дальнейшем ввиду появившегося сухого кашля периндоприл заменен на кандесартан 8 мг.

Генетическое обследование

С целью исключения первичного характера ДКМП пациенту проведено полногеномное секвенирование (ПГС). Проанализированы 154 гена, связанные с наследственными формами сердечно-сосудистой патологии, в том числе с моногенными кардиомиопатиями [13].

Полногеномное секвенирование

ДНК выделяли из образцов цельной крови при помощи набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Подготовку библиотек полногеномных последовательностей проводили при помощи набора Nextera DNA Flex (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Образцы секвенировали с длиной прочтения 150 п.о. и не менее чем 30-кратным покрытием. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе Dragen Bio-IT (Illumina, США), а определение вариантов – на Strelka2 [14].

Клиническая интерпретация патогенности выявленных вариантов

Использовали полуавтоматический вариант аннотации с опорой на базу данных ClinVar и автоматический интер-

претатор InterVar (версия от 27.07.2021). Данный интерпретатор обеспечивает 18 вызовов критериев рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG), в частности PVS1, PS1, PS4, PM1, PM2, PM4, PM5, PP2, PP3, PP5, BA1, BS1, BS2, BP1, BP3, BP4, BP6 и BP7, из 28. Дополнительная фильтрация включала фильтрацию по количеству альтернативных и референсных аллелей каждого варианта из результатов ПГС – суммарно должно было быть не менее 30, 15 и более аллелей референсного и альтернативного значения.

Конечную интерпретацию вариантов осуществляли на основании интерпретации InterVar, базы данных ClinVar, а также информации из литературных источников. В анализ включали только патогенные или вероятно патогенные варианты по классификации ACMG 2015 г. [15].

Полученные результаты

У пациента выявлен патогенный вариант в гене *TTN*, который соотносится с областью А-полосы белка (A-band region): Chr2:178570882_G/A; NM_001267550.2: exon326:c. C75250T:p.R25084X; rs794729286. Других патогенных или вероятно патогенных вариантов в изучаемых генах не выявлено. Данный вариант приводит к укорочению белка *TTN* и ассоциирован с развитием ДКМП (рис. 4).

Данные динамического наблюдения

С целью динамического наблюдения и определения дальнейшей тактики ведения пациента пригласили на визит через 3 мес, однако по семейным обстоятельствам он прибыл через 5 мес. На визите больной сообщил, что чувствует себя здоровым, одышка не беспокоит, нарушения ритма не рецидивировали, при активном самоконтроле «срывов пульса» не отмечал. По данным тонометра артериальное давление и ЧСС оставались стабильными – 110/70 мм рт. ст. и 60–68 уд/мин соответственно. По данным клинко-инструментальных методов обследования отмечена положительная динамика на фоне проводимого лечения и стойкого удержания СР. На момент осмотра признаков декомпенсации СН не обнаружено. Отмечено снижение в динамике мозгового натрийуретического гормона до 108,9 пг/мл. Данные контрольной ЭхоКГ представлены в сравнительной табл. 1.

Обсуждение

В настоящее время механизмы, приводящие к формированию фенотипа кардиомиопатии у пациентов с мутациями в гене *TTN*, до конца не известны [16–18]. Большая роль уделяется дополнительным факторам-модификаторам заболевания. Кроме того, не ясен и генез обратного ремоделирования ЛЖ (ОРЛЖ) у пациентов с ДКМП и выявленной мутацией в гене *TTN* [19, 20]. Под ОРЛЖ понимают абсолютное увеличение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ или нормализацию (ФВ ЛЖ $\geq 55\%$) систолической функции после начала лечения СН. У пациента восстановление ФВ ЛЖ произошло в первые полгода с момента манифеста являвшийся СН, ФВ увеличилась с 23 до 55%. Нормализация камер сердца и ФВ ЛЖ отмечена во многих клинических исследованиях. Например, С. Vissing и соавт. (2021 г.) выявили критерии обратного ремоделирования у 58% пациентов, причем контрольное исследование выполнено в среднем через 6 лет, обнаружили улучшение ФВ ЛЖ – с $28 \pm 13\%$ до $39 \pm 16\%$ ($p < 0,0001$) [21]. М. Akhtar и соавт. (2020 г.) выявили ОРЛЖ у 69% пациентов с *TTN*-ДКМП. Интересен тот факт, что у 39% пациентов с исходным ОРЛЖ в последую-

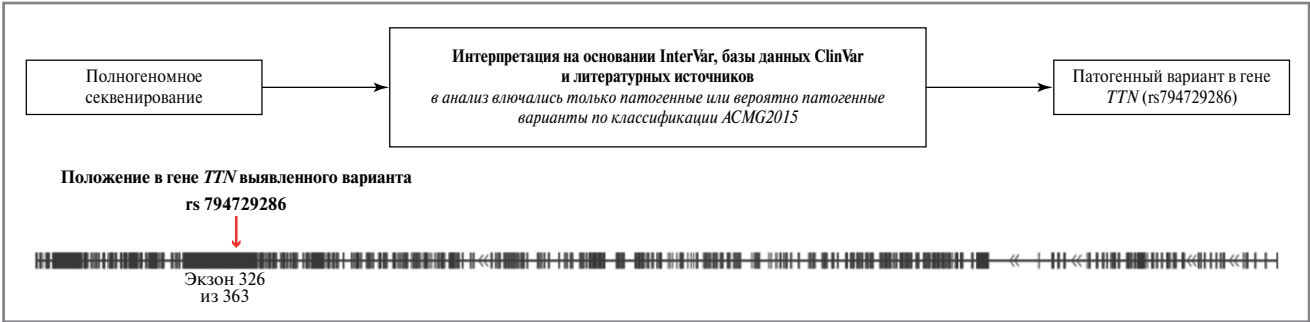


Рис. 4. Схема генетического обследования и положение выявленного варианта в гене *TTN*.

Fig. 4. The scheme of genetic examination and the position of the identified variant in the *TTN* gene.

шем наблюдали повторное снижение ФВ ЛЖ. Исследователи сообщают о том, что местоположение мутации *TTN* не было связано со статистически значимыми различиями в обратном ремоделировании ЛЖ [22]. Кроме того, следует отметить, что течение ДКМП, обусловленной мутацией в гене *TTN*, является более благоприятным по сравнению с ДКМП, обусловленной мутациями в иных генах [19, 20, 23]. Однако следует учитывать и тот факт, что при сравнении частоты ОРЛЖ среди пациентов с более доброкачественными и злокачественными генотипами ДКМП значимых различий не выявлено (39,6% против 46,2%; $p=0,047$) [24].

Заболевание у пациента манифестировало в 34-летнем возрасте с нарушения ритма сердца (пароксизма ФП), причем сохранялась СС миокарда ЛЖ, проявлений СН не было. Такое начало характерно для *TTN*-КМП и было описано ранее. Распространенность ФП в исследовании С. Vissing и соавт. (2021 г.) составила 43%, что почти в 2 раза выше, чем сообщалось в работе U. Tayal и соавт. (2017 г.) [21, 25]. Следует отметить, что нарушения ритма сердца (НРС) при *TTN*-ДКМП встречаются в несколько раз чаще, чем в общей популяции пациентов с ДКМП [26–28]. Особенно примечателен тот факт, что у 23% больных ФП развивалась до или одновременно с установлением диагнозом ДКМП, что подчеркивает факт связи наличия мутации *TTN* с риском раннего начала ФП [29, 30]. У пациентов с *TTN*-мутациями могут встречаться и желудочковые нарушения ритма [21], однако их злокачественное течение возникает у больных с тяжелой систолической дисфункцией.

Возвращаясь к приведенному клиническому наблюдению, следует обратить внимание на то, что частота пароксизмов и длительность персистирующего варианта ФП неизвестны, поскольку для больного НРС были малосимптомны, никакой медикаментозной терапии длительное время он не получал. Можно предположить, что в данном случае имела место кардиомиопатия, индуцированная аритмией, при которой систолическая дисфункция ЛЖ провоцируется тахикардией или НРС. Особым аспектом данного вида КМП является обратное ремоделирование ЛЖ после устранения аритмии, что и наблюдалось у нашего пациента. Исследования миокарда желудочков человека демонстрируют, что различные клеточные структурные и функциональные механизмы активируются даже при нормосистолическом варианте ФП [31]. Соответственно, в данном случае ФП может рассматриваться и как следствие клеточных изменений у пациента с мутацией в гене *TTN*, и как фактор, способствующий вторичному патологическому ремоделированию сердца. Молекулярные механизмы развития аритмии при *TTN*-индуцированной ДКМП до конца не изучены. Модели на грызунах и рыбах да-

Таблица 1. Сравнение данных ЭхоКГ
Table 1. Comparison of echocardiography findings

Данные диагностики ЭхоКГ	01.03.2022	11.03.2022	23.08.2022
ЛП, см	4,3	4,3	3,2
Апикально, см	6,1×4,6	–	–
Объем ЛП, мл	98	96	44
КДР ЛЖ / КДО ЛЖ, см/мл	6,2/158	6,0/170	5,0/95
КСР ЛЖ / КСО ЛЖ, см/мл	5,2/121	5,3/121	3,5/43
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	85,9	–	51,6
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	65,8	–	23,4
ФВ ЛЖ, %	23–24	28–29	55
ТМЖП, см	0,7	0,7	0,8–0,9
ТЗСЛЖ, см	0,7	0,7	0,8–0,9
Площадь ПП, см ²	18,5	–	13
ПЖ, см	2,9	–	2,5
Нижняя полая вена, см	2,5/1,8 колеблется <50%	2,1/1,5 колеблется	Не расширена
СДЛА, мм рт. ст	55	35–37	27
Недостаточность МК, степень	2	2	1
Недостаточность ТК, степень	3	2	1
Показатели диастолической функции ЛЖ по ТМД, см/с			
Em l	96		10
Em s	4		6–7
E/Em	24		24

Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МК – митральный клапан, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТК – трикупикулярный клапан, ТМД – тканевая миокардиальная доплерография, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

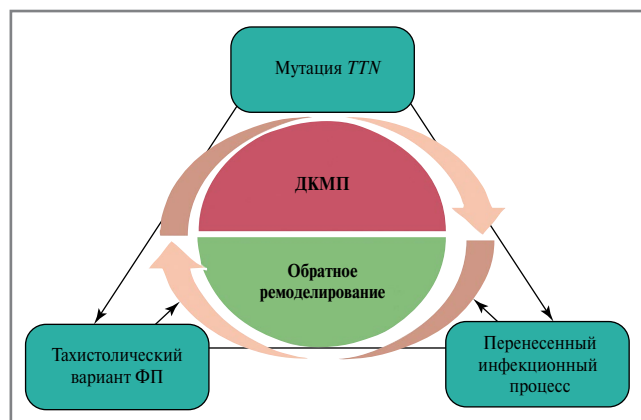


Рис. 5. Схема развития заболевания.

Fig. 5. Pattern of the disease development.

функции и выраженного фиброза как в предсердиях, так и в желудочках, что может служить субстратом как предсердных, так и желудочковых НР [33]. Кроме того, при эндомиокардиальной биопсии пациентов с ДКМП, имеющих варианты, укорачивающие ген *TTN*, выявлен повышенный интерстициальный фиброз по сравнению с пациентами с ДКМП, вызванными другими причинами [34].

При сборе анамнеза пациента Л. отчетливо прослеживалась хронологическая связь между появлением симптомов развернутой клиники СН и перенесенной COVID-19, что заставило рассматривать миокардит как причину выявленных изменений. Однако тот факт, что НРС возникли задолго до перенесенной инфекции, а также то, что по данным МРТ сердца с контрастированием отсутствовали признаки острого миокардита, а в анализах крови фиксировались нормальные уровни С-реактивного белка и тропонина, поставили под сомнение данный диагноз. Тем не менее перенесенную инфекцию с развитием пневмонии, интоксикацией следует рассматривать как фактор-модификатор болезни у больного с *TTN*-мутацией.

Еще одним фактом, на который следует обратить внимание, являются структурные особенности миокарда пациента Л. Так, при анализе данных ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием обращало на себя внимание наличие повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, однако критерии постановки диагноза некомпактного миокарда не достигнуты. При восстановлении ФВ ЛЖ, сокращении полостей приведенная особенность сохранялась, что, вероятно, является одним из проявлений *TTN*-мутации.

Таким образом, приведенный КС демонстрирует многофакторность в развитии такого заболевания, как ДКМП. Наличие патогенной мутации в гене *TTN* сделало миокард пациента наиболее уязвимым для таких факторов, как инфекционно-воспалительный процесс, тахисистолический вариант аритмии, что и привело к развитию дилатации камер сердца, снижению СС миокарда ЛЖ и манифесту явлений СН. Вместе с тем, принимая во внимание анамнез заболевания, перенесенная COVID-19, как и любое другое инфекционное заболевание, может быть рассмотрена как дополнительный фактор-модификатор болезни. Следует подчеркнуть, что устранение дополнительных факторов-модификаторов болезни позволило добиться хорошего клинического эффекта (рис. 5).

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиомиопатиям [35] с фенотипической точки зрения приведенную клиническую

ситуацию можно рассматривать как прогрессирование недилатационной кардиомиопатии (НКМП) до ДКМП и обратное развитие от ДКМП к НКМП. Вместе с тем наличие мутации в гене *TTN*, даже несмотря на обратное ремоделирование ЛЖ и клиническое выздоровление пациента, делает оправданным неопределенно долгое пролонгирование основной терапии ХСН. Приведенный КС показывает необходимость более тщательного обследования молодых пациентов с пароксизмальной формой ФП, которая может казаться на первый взгляд идиопатическим вариантом. Помимо ЭхоКГ необходимо рассматривать проведение МРТ сердца с контрастированием и генетических методов тестирования.

Кроме того, должно быть организовано тщательное диспансерное наблюдение за таким пациентом с целью раннего выявления рецидива заболевания и нарушений ритма. Больного необходимо информировать и о других факторах-модификаторах заболевания, среди которых, например, прием алкоголя, артериальная гипертензия.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Оказание медицинской помощи осуществлялось на основании действующих рекомендаций. Были получены информированное согласие на медицинские процедуры, вмешательства, проведение генетического исследования, обработку персональных данных и публикацию.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki. The provision of medical care was carried out on the basis of current recommendations. Informed consent was obtained for medical procedures, interventions, genetic research, processing of personal data and publication.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВЗ – венозный застой
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
КДО – конечный диастолический объем
КС – клинический случай
КСО – конечный систолический объем
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МРТ – магнитно-резонансная томография
НКМП – недилатационная кардиомиопатия
НРС – нарушение ритма сердца
ОРЛЖ – обратное ремоделирование левого желудочка
ПГС – полногеномное секвенирование
СН – сердечная недостаточность

СР – синусовый ритм
СС – сократительная способность
ФВ – фракция выброса
ФН – физическая нагрузка
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ACMG (American College of Medical Genetics and Genomic) – Американская коллегия медицинской генетики и геномики
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
TTN – ген титина

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv27
- Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1123-35a. DOI:10.1093/eurheartj/ehu301
- McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121(7):731-48. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
- Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293-302. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.462
- Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated with Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934
- Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41. DOI:10.1056/NEJMoa1505517
- LeWinter MM, Granzier HL. Titin is a major human disease gene. *Circulation*. 2013;127(8):938-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.139717
- Shyr C, Tarailo-Graovac M, Gottlieb M. FLAGS, frequently mutated genes in public exomes. *BMC Med Genomics*. 2014;64. DOI:10.1186/s12920-014-0064-y
- Golbus JR, Puckelwartz MJ, Fahrenbach JP, et al. Population-based variation in cardiomyopathy genes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(4):391-9. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.112.962928
- Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. DOI:10.1056/NEJMoa1110186
- Roberts AM, Ware JS, Herman DS, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(270):270ra6. DOI:10.1126/scitranslmed.3010134
- Shyr C, Tarailo-Graovac M, Gottlieb M, et al. FLAGS, frequently mutated genes in public exomes. *BMC Med Genomics*. 2014;7:64. DOI:10.1186/s12920-014-0064-y
- Clinical Genome Resource. Cardiovascular CDWG – ClinGen. Available at: <https://clinicalgenome.org/working-groups/clinical-domain/cardiovascular>. Accessed: 12.11.2023.
- Kim S, Scheffler K, Halpern AL, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nat Methods*. 2018;15(8):591-4. DOI:10.1038/s41592-018-0051-x
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30
- LeWinter MM, Wu Y, Labeit S, Granzier H. Cardiac titin: structure, functions and role in disease. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):1-9. DOI:10.1016/j.cca.2006.06.035
- Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):241-52. DOI:10.1038/nrcardio.2017.190
- Tharp CA, Haywood ME, Sbaizero O, et al. The Giant Protein Titin's Role in Cardiomyopathy: Genetic, Transcriptional, and Post-translational Modifications of TTN and Their Contribution to Cardiac Disease. *Front Physiol*. 2019;10:1436. DOI:10.3389/fphys.2019.01436
- Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):1998. DOI:10.1038/s41598-018-20114-9
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical Phenotype and Genotype Associations with Improvement in Left Ventricular Function in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005220. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220
- Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet*. 2021;58(12):832-41. DOI:10.1136/jmedgenet-2020-107178
- Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail*. 2020;13(10):e006832. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):512-21. DOI:10.1002/ehf.673
- Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants with Outcomes in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17):1682-99. DOI:10.1016/j.jacc.2021.08.039
- Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and Clinical Outcomes of Titin Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2264-74. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.063
- Köber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30. DOI:10.1056/NEJMoa1608029
- Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(11):1480-90. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.072
- Corden B, Jarman J, Whiffin N, et al. Association of Titin-Truncating Genetic Variants with Life-threatening Cardiac Arrhythmias in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Implanted Defibrillators. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e196520. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.6520
- Ahlberg G, Refsgaard L, Lundegaard PR, et al. Rare truncating variants in the sarcomeric protein titin associate with familial and early-onset atrial fibrillation. *Nat Commun*. 2018;9(1):4316. DOI:10.1038/s41467-018-06618-y
- Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2018;320(22):2354-64. DOI:10.1001/jama.2018.18179
- Körtl T, Schach C, Sossalla S. How arrhythmias weaken the ventricle: an often underestimated vicious cycle. *Herz*. 2023;48(2):115-22. DOI:10.1007/s00059-022-05158-y
- Huttner IG, Wang LW, Santiago CF, et al. A-Band Titin Truncation in Zebrafish Causes Dilated Cardiomyopathy and Hemodynamic Stress Intolerance. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(8):e002135. DOI:10.1161/CIRCGEN.118.002135
- Pedretti S, Vargiu S, Baroni M, et al. Complexity of scar and ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy of any etiology: Long-term data from the SCARFEAR (Cardiovascular Magnetic Resonance Predictors of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy Delivery) Registry. *Clin Cardiol*. 2018;41(4):494-501. DOI:10.1002/clc.22911
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39(10):864-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehx808
- Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-99. DOI:10.1093/eurheartj/ehab892

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024



OMNIDOCTOR.RU

Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью

М.А. Шария^{1,2}, Д.В. Устюжанин¹, И.В. Жиров^{✉1,3}, Ю.Ф. Осмоловская¹, С.Н. Терешенко^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Когнитивные нарушения (КН) являются очень частой сопутствующей патологией у больных с сердечной недостаточностью (СН). У пациентов с СН наблюдаются признаки ухудшения памяти, трудности с концентрацией и дефицит внимания. Когнитивная дисфункция при СН связана с неблагоприятным прогнозом. Тем не менее в рутинной клинической практике уделяется недостаточно внимания диагностике КН при СН. Для выявления КН доступны нейропсихологические скрининговые тесты, однако их редко используют. Следовательно, практический интерес представляет поиск магнитно-резонансных эквивалентов когнитивных расстройств. Обсуждаются вопросы использования магнитно-резонансной томографии как инструмента идентификации и количественной оценки нейронных коррелятов когнитивных функций.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография, когнитивные нарушения, фракция выброса левого желудочка, церебральная перфузия, очаговые изменения в белом веществе, атрофия серого вещества

Для цитирования: Шария М.А., Устюжанин Д.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Терешенко С.Н. Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2024;96(9):909–913. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202853

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Evaluation of the results of magnetic resonance imaging of the brain for cognitive impairment in patients with heart failure: A review

Merab A. Shariya^{1,2}, Dmitry V. Ustyuzhanin¹, Igor V. Zhirov^{✉1,3}, Yulia F. Osmolovskaya¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,3}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive impairment is a very common comorbidity in patients with heart failure (HF). Patients with HF show signs of memory decline, difficulty concentrating, and attention deficits. Cognitive dysfunction in HF is associated with a poor prognosis. However, the diagnosis of cognitive impairment in heart failure has received insufficient attention in routine clinical practice. Neuropsychological screening tests are available to screen for cognitive impairment, but they are used infrequently. Therefore, it is of practical interest to search for magnetic resonance equivalents of cognitive disorders. The use of magnetic resonance imaging as a tool for identifying and quantifying neural correlates of cognitive functions is discussed.

Keywords: heart failure, magnetic resonance imaging, cognitive impairment, left ventricular ejection fraction, cerebral perfusion, brain white matter hyperintensities, gray matter atrophy

For citation: Shariya MA, Ustyuzhanin DV, Zhirov IV, Osmolovskaya YF, Tereshchenko SN. Evaluation of the results of magnetic resonance imaging of the brain for cognitive impairment in patients with heart failure: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(9):909–913. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202853

Сердечная недостаточность (СН) является наиболее часто встречаемым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), затрагивающим миллионы людей во всем мире, которому сопутствуют высокие показатели смертности, низкое качество жизни вследствие снижения сердечной функции (СФ) и дисфункции других органов. Улучшение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и неишемическими кардиомиопатиями в значительной степени способствовало росту распространенности СН.

СН представляет собой сложный клинический синдром с множественным взаимодействием между патологией миокарда и церебральными дисфункциями. Появляется все больше доказательств того, что у пациентов с СН по мере развития заболевания часто развиваются когнитивные нарушения (КН), а лечение требует высокой степени понимания и соблюдения рекомендаций [1].

В настоящее время информация о распространенности, типе и тяжести КН у пациентов с СН ограничена. Вероятно,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru

✉ **Igor V. Zhirov**. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

имеется определенный спектр изменений в мозге у больных со сниженной или сохраненной фракцией выброса (ФВ). Приведенные данные все чаще выявляются у людей не только с тяжелой симптоматикой, но и со стабильной СН с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2].

Появляются данные о том, что низкая ФВ левого желудочка (ФВЛЖ) приводит к снижению церебральной перфузии (ЦП), повреждению структур головного мозга (ГМ), а также может способствовать аномальному старению мозга, структурным нейроанатомическим изменениям и, соответственно, КН, повышенному риску болезни Альцгеймера. В то же время КН уменьшаются, а мозговой кровоток увеличивается более чем на 50% после трансплантации сердца предположительно из-за улучшения СФ. Взаимодействие между ГМ и сердцем подтверждается улучшением состояния обоих органов и при оптимальной терапии СН [3].

Цель исследования – описать взаимодействие мозга и сердца при СН, подчеркнуть роль визуализации в ранней диагностике.

Недавние исследования показывают, что частота встречаемости КН при СН составляет 20–80%. Снижение когнитивных функций (КФ) является распространенным состоянием и независимым прогностическим маркером неблагоприятных исходов у больных с СН. Например, у амбулаторных пациентов со стабильной СН более низкая ФВЛЖ и уменьшение объема серого вещества (СВ) предсказывают риск смертности в течение первого года. Наибольшая распространенность, до 80%, отмечается у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией. Когнитивной дисфункции у больных с СН способствуют многочисленные факторы, наиболее актуальными из которых являются артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, инсульт и нарушения гемодинамики. Кроме нарушения цереброваскулярной гемодинамики окислительное повреждение и цитокины приводят к структурным изменениям в ГМ, что в комплексе способствует возникновению КН, наблюдаемых у пациентов с СН. Гиперинтенсивность белого вещества (БВ), лакунарные инфаркты (ЛИ), потеря объема СВ являются общими признаками, выявляемыми при помощи методов нейровизуализации, в частности МРТ [4, 5].

В арсенале МРТ имеется ряд импульсных последовательностей и методик, которые потенциально позволяют выявить нейронные корреляты КФ. В частности, T1-взвешенные изображения помогают количественно оценить СВ. Очаговые изменения в БВ визуализируются на T2-взвешенных изображениях и FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery – последовательность МРТ с восстановлением инверсии), а DTI (Diffusion Tensor Imaging – диффузионно-тензорная

визуализация) позволяет оценить нервные тракты и аксональную организацию мозга. С учетом тяжести пациентов с СН заслуживает внимания и методика ASL (Arterial Spin Labeling – бесконтрастная перфузия), которая позволяет выявить дефекты ЦП мозга.

Одним из основных инструментов, позволяющих оценить корковую нейрональную активность, является функциональная МРТ (фМРТ), представляющая собой разновидность МРТ, которая позволяет визуализировать зоны нейрональной активации (НА) в ответ на предъявляемые стимулы. В основе метода лежат 2 основных понятия: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контраст (Blood-Oxygenation-Level-Dependment – контраст, зависящий от уровня оксигенации крови). Под нейроваскулярным взаимодействием понимается взаимосвязь между НА и региональным кровотоком. В ответ на определенное воздействие в отдельных участках ГМ происходит повышение соотношения окси- и дезоксигемоглобина, приводящее к усилению интенсивности сигнала на серии T2-взвешенных изображений. Методика позволяет оценить распределение зон активации ГМ и провести корреляцию между анатомической локализацией и функциональной активностью коры ГМ [6].

Особой разновидностью фМРТ является фМРТ покоя. Интерес представляет изучение сети пассивного режима работы ГМ. Во время проведения фМРТ покоя больному не предъявляется стимул. Полагают, что низкочастотные колебания BOLD-сигнала в состоянии покоя отражают базальную активность нейронов, а анатомически удаленные друг от друга зоны активации со сходными частотными и временными характеристиками сигнала считаются функционально взаимосвязанными. Данная связь называется функциональной коннективностью. Различные паттерны НА, обладающие индивидуальными пространственными и частотными характеристиками, формируют сети покоя. Наиболее стабильно выявляется сеть пассивного режима работы ГМ [7], которая состоит из функционально связанных между собой участков ГМ, включающих поясные извилины и задние отделы предклинья, средние и нижние височные извилины, надкраевые и угловые извилины, верхние и средние лобные извилины, медиальную префронтальную и фронтальную кору (рис. 1).

Исследователи подчеркивают, что при изучении взаимосвязи СН и КН следует иметь в виду, что и нормальное физиологическое старение (ФС) связано с атрофией СВ, очаговыми изменениями БВ и, соответственно, с функциональным снижением нескольких когнитивных зон. В ряде работ показано уменьшение объема мозга с возрастом, а также то, что распределение возрастной атрофии неоднородно и пре-

Информация об авторах / Information about the authors

Шария Мераб Арчилович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Устюжанин Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Осмоловская Юлия Фаильевна – канд. мед. наук, зав. 8-м кардиологическим отд-нием, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. каф. кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО

Merab A. Shariya. ORCID: 0000-0002-0370-5204

Dmitry V. Ustyuzhanin. ORCID: 0000-0002-0402-3977

Yulia F. Osmolovskaya. ORCID: 0000-0002-7827-2618

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

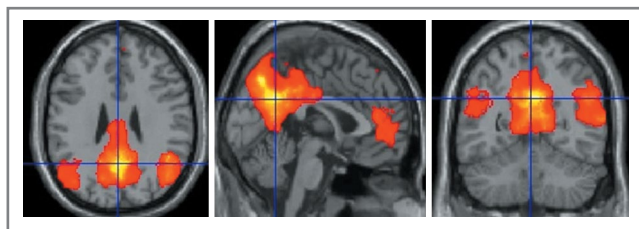


Рис. 1. фМРТ покоя. Групповая карта спонтанной нейрональной активности ГМ в группе пациентов с ИБС. Собственное наблюдение.

Fig. 1. Resting fMRI. Group map of spontaneous neuronal activity of the brain in the group of patients with coronary artery disease. Author's observation.

имущественно поражает лобную, поясную кору. Напротив, затылочно-теменные области, медиальные височные структуры и подкорковое СВ обычно не подвержены возрастным изменениям у обоих полов [8].

В отличие от ФС при СН наблюдаются более обширные кортикальные и подкорковые изменения. В частности, М. Woo и соавт. (2003 г.) по данным МРТ получили результаты, согласно которым у пациентов с СН наблюдались признаки уменьшения объема СВ ГМ в островковой доле, базальных ганглиях, поясной извилине, парагиппокампальной извилине, дорсальной части среднего мозга, вентральной и верхней лобной коре [9].

О. Almeida и соавт. (2013 г.) продемонстрировали, что СН связана с изменениями в областях мозга, которые важны для когнитивной и эмоциональной обработки. Изменения визуализировали в подкорковых ядрах, хвостатых, передних поясных и лобных долях, а пациенты имели худшую непосредственную и долговременную память, а также скорость психомоторики, чем контрольная группа. Исследователи в течение 2 лет наблюдали больных с СН и ИБС. По результатам полученных данных, СН и ИБС не связаны с непропорциональной потерей СВ ГМ или со снижением КФ в течение 2 лет по сравнению с кардиологически здоровыми людьми. У пациентов с СН через 2 года наблюдалось усиление симптомов тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой. Данная повышенная уязвимость была связана с относительной потерей СВ в областях мозга, которые важны для модуляции эмоций. Физиологические механизмы, связанные с такой дифференциальной гибелью клеток ГМ, еще предстоит определить [10].

В проспективном моноцентровом исследовании COGNITION.MATTERS-HF в течение 3 лет наблюдали пациентов с не прогрессирующей СН. На протяжении периода наблюдения наиболее частым оставался II класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации без изменений ФВЛЖ или теста 6-минутной ходьбы. По данным МРТ выявили атрофию медиальной височной доли (МВД), охватывающей гиппокамп и ядро миндалевидного тела, как преобладающую морфологическую особенность повреждения ГМ у пациентов с СН по сравнению со здоровыми людьми, в то время как общий объем мозга и степень изменений БВ не различались между группами. За 3 года наблюдения объем гиппокампа уменьшился на 1,8%, что было сопоставимо с ФС. Объем поражения БВ мозга по данным МРТ уменьшился на 6,2% за период наблюдения, но был сопоставим с изменениями в здоровой популяции. Количество и распределение лакун с течением времени не менялись. Иными словами, при адекватной терапии СН структурные изменения ГМ и, соответственно, КН остаются стабильными [11].

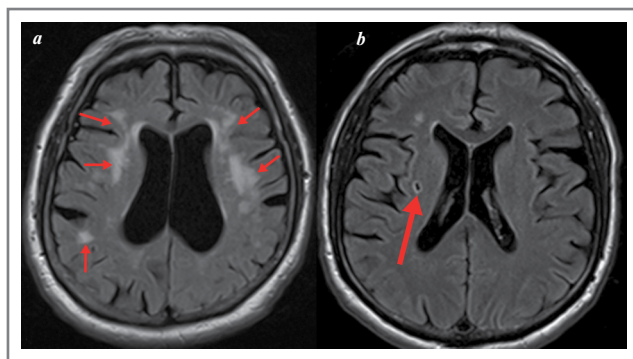


Рис. 2. МР-томограммы ГМ, аксиальные проекции: а – множественные очаговые изменения (стрелки); б – ЛИ (стрелка). Собственное наблюдение.

Fig. 2. MR tomograms of the brain, axial views: a – multiple focal changes (arrows); b – lacunar infarcts (LI) (arrow). Author's observation.

Гипоксические/ишемические процессы, возникающие в результате нарушения ЦП из-за низкого сердечного выброса и нарушения дыхания во сне, сопутствующих состояний, включая диабет и гипертонию, могут приводить к изменениям в скорлупе, мамиллярных телах, а также к локальным истончениям коры. Структурные аномалии ГМ, включая гиперинтенсивность БВ, атрофию МВД (гиппокампа), часто обнаруживают на МР-изображениях мозга как у бессимптомных, так и у пожилых людей с КН (рис. 2, 3).

Высказано предположение о том, что ССЗ, приводящие к СН, связаны с высоким риском цереброваскулярных осложнений. Факторы сердечно-сосудистого риска, которые часто сосуществуют у пациентов с СН, такие как гипертония, фибрилляция предсердий и гиперхолестеринемия, считаются основной причиной так называемой подкорковой ишемической болезни сосудов. В работе R. Vogels и соавт. (2007 г.) показано, что очаговое поражение ГМ, ЛИ, атрофия МВД чаще выявляются у пациентов с СН при сравнении с группой с кардиологическими заболеваниями, но без СН. Возраст и ФВЛЖ были независимы связаны с общим объемом поражения БВ [12]. Согласно одному из исследований более высокое бремя очагового поражения ГМ по данным МРТ связано с ухудшением КФ и депрессией у пациентов с СН [13].

В популяционном исследовании LIFE-Adult Study с наблюдением 10 тыс. человек количественная оценка очагового поражения по данным МРТ проведена у 2490 участников с использованием шкалы Фазекас. По итогам работы выявлена независимая связь между продолжительностью СН, инсультом, гипертонией, возрастом и очаговостью по данным МРТ ГМ. Наиболее выраженной была связь с продолжительностью СН и очаговыми изменениями. Нейрокогнитивное тестирование у пациентов с СН продемонстрировало дефицит внимания, рабочей памяти, снижение скорости психомоторных реакций. Однако пожилой возраст (ПВ) являлся самым сильным предиктором худшего результата в отношении КФ. Авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, можно ли использовать очаговость в качестве маркера снижения КФ у пациентов с СН [14].

Другие исследователи оценивали взаимосвязь между нарушением функции сердца и структурными изменениями ГМ, выявленными на МРТ. Проанализированы корреляции биомаркеров СН и количество СВ мозга. Полученные данные продемонстрировали, что ФВЛЖ положительно коррелиро-

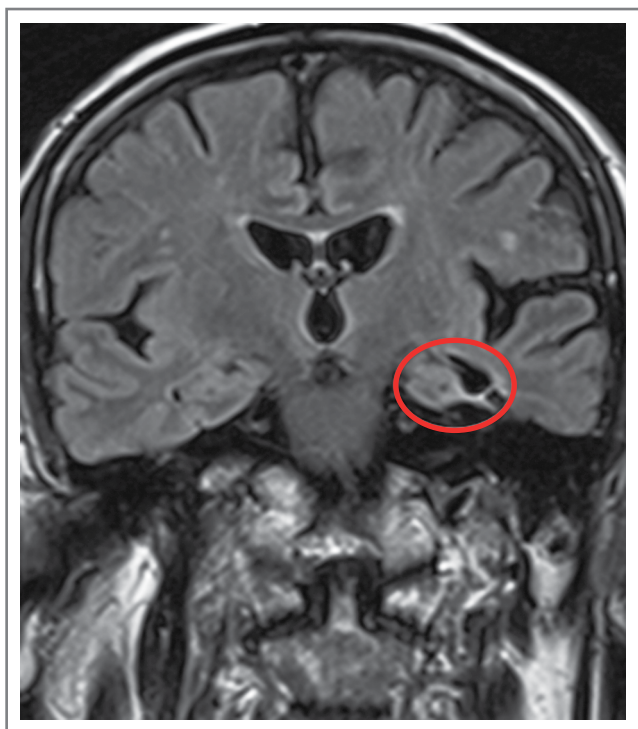


Рис. 3. МР-томограмма ГМ, фронтальная проекция. МР-признаки атрофии МВД слева, хориоидальная щель расширена, толщина гиппокампа снижена.

Fig. 3. MR tomogram of the brain, frontal view. MR signs of atrophy of the medial temporal lobe on the left, the choroidal fissure is widened, the thickness of the hippocampus is reduced.

вала с потерей СВ, тогда как N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида отрицательно коррелировал с потерей СВ в лобных и теменных долях [15].

Немногочисленные исследования направлены на изучение методом МРТ церебральной микрососудистой ангиопатии при СН с сохраненной ФВ. Повреждение микроциркуляторного русла может привести к острой и хронической гипоперфузии, которая в зависимости от органа-мишени проявляется различными симптомами и нарушениями. В целом патология мелких сосудов представляет собой широкую категорию цереброваскулярных заболеваний различной этиологии, которые в первую очередь поражают перфорантные артериолы, капилляры и венулы. Несмотря на различия в патогенезе, она имеет схожие нейровизуализационные маркеры в соответствии со стандартами описания STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), включая нарушение гематоэнцефалического барьера, атрофию вещества мозга, небольшой подкорковый инфаркт, лакуны предполагаемого сосудистого происхождения, гиперинтенсивность БВ, расширение периваскулярных про-

странств и микрокровоизлияния в мозг. Особенности нейровизуализационных маркеров являются показательными для этиологического анализа. Кроме того, при атеросклеротическом патогенезе поражение церебрального микрососудистого русла является значимым предиктором инсульта, глобальных КН, психических расстройств и ухудшения качества жизни в более позднем возрасте [16, 17].

Таким образом, двунаправленные обратные взаимодействия между сердцем и мозгом присущи патофизиологии СН: нарушение СФ влияет на структуру и функциональные возможности мозга, а сигналы нейронов – на сердечно-сосудистый континуум. Данные взаимодействия способствуют проявлению симптоматики у пациентов с СН. Более того, сигналы нейро-кардиальной обратной связи значительно способствуют обострению, дальнейшему прогрессированию СН и являются причиной плохого прогноза [18]. Вопрос о взаимосвязи СН со структурными изменениями ГМ и снижением КФ важен, поскольку современные подходы к лечению рассматриваемого заболевания требуют активного участия пациентов. У больных могут возникнуть проблемы с соблюдением медицинских рекомендаций, что приведет к неоптимальной терапии, частым осложнениям. Более того, точная оценка связи между СН и КН может улучшить наше понимание механизмов, которые связывают ССЗ со снижением КФ в ПВ. Необходимы исследования для выяснения связи между структурными изменениями и когнитивным дефицитом, прежде всего деменции, с учетом болезней ПВ. Возможно, что комбинация когнитивного тестирования и МРТ ГМ, сердца поможет классифицировать пациентов с СН по различным группам тяжести и облегчить индивидуализацию лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БВ – белое вещество
ГМ – головной мозг
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КН – когнитивное нарушение
КФ – когнитивная функция
ЛИ – лакунарный инфаркт
МВД – медиальная височная доля
МРТ – магнитно-резонансная томография
НА – нейрональная активация

ПВ – пожилой возраст
СВ – серое вещество
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
СФ – сердечная функция
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ФС – физиологическое старение
ЦП – церебральная перфузия

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pressler SJ, Kim J, Riley P, et al. Memory dysfunction, psychomotor slowing, and decreased executive function predict mortality in patients with heart failure and low ejection fraction. *J Card Fail.* 2010;16(9):750-60. DOI:10.1016/j.cardfail.2010.04.007
2. Jefferson AL, Himali JJ, Au R, et al. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1346-51. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.06.056
3. Markousis-Mavrogenis G, Noutsias M, Rigopoulos AG, et al. The Emerging Role of Combined Brain/Heart Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of Brain/Heart Interaction in Heart Failure. *J Clin Med.* 2022;11(14):4009. DOI:10.3390/jcm11144009
4. Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, et al. Cognitive Impairment in Heart Failure-A Review. *Biology (Basel).* 2022;11(2):179. DOI:10.3390/biology11020179
5. Almeida OP, Garrido GJ, Beer C, et al. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1769-76. DOI:10.1093/eurheartj/ehr467
6. Волель Б.А., Ахапкин Р.В., Устюжанин Д.В., и др. Нейровизуализационные методы в диагностике и терапии депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):163-8 [Volel' BA, Akhapkin RV, Ustyuzhanin DV, et al. Neuroimaging techniques in the diagnosis and treatment of depressive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2):163-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201711721163-168
7. Зашезова М.Х., Устюжанин Д.В., Каверина А.Р., и др. Особенности активации сети пассивного режима работы головного мозга у людей с высоким уровнем хронического стресса. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017;7(3):31-9 [Zashezova MKh, Ustyuzhanin DV, Kaverina AR, et al. Features of activation of the default mode network in people with a high level of chronic stress. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7(3):31-9 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-31-39
8. Farokhian F, Yang C, Beheshti I, et al. Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. *Aging Dis.* 2017;8(6):899-909. DOI:10.14336/AD.2017.0502
9. Woo MA, Macey PM, Fonarow GC, et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(2):677-84. DOI:10.1152/jappphysiol.00101.2003
10. Almeida OP, Garrido GJ, Etherton-Beer C, et al. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(8):850-8. DOI:10.1093/eurjhf/hft029
11. Frey A, Homola GA, Henneges C, et al. Temporal changes in total and hippocampal brain volume and cognitive function in patients with chronic heart failure-the COGNITION.MATTERS-HF cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1569-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehab003
12. Vogels RLC, van der Flier WM, Van Harten B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(10):1003-9. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.07.006
13. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(4):E29-34. DOI:10.1111/chf.12025
14. Stegmann T, Chu ML, Witte VA, et al. Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights from the population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):697-704. DOI:10.1002/ehf2.13166
15. Mueller K, Thiel F, Beutner F, et al. Brain Damage with Heart Failure: Cardiac Biomarker Alterations and Gray Matter Decline. *Circ Res.* 2020;126(6):750-64. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315813
16. Bennett J, van Dinther M, Voorter P, et al. Assessment of Microvascular Disease in Heart and Brain by MRI: Application in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cerebral Small Vessel Disease. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1596. DOI:10.3390/medicina59091596
17. Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. *J Neurol.* 2019;266(10):2347-62. DOI:10.1007/s00415-018-9077-3
18. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):199-215. DOI:10.1002/ehf.1100

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

Биомаркеры острого коронарного синдрома: от истоков до наших дней

Е.А. Окишева[✉], О.Ю. Трушина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Острый коронарный синдром продолжает оставаться ведущей причиной смерти пациентов как с ишемической болезнью сердца, так и с иными заболеваниями (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания различной этиологии и пр.). Ранняя диагностика повреждения и некроза кардиомиоцитов открывает широкие возможности для улучшения прогноза пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, а также позволяет с высокой долей вероятности переводить из блоков интенсивного наблюдения пациентов без острой сердечно-сосудистой патологии. В статье обсуждается эволюция изучения и внедрения в широкую клиническую практику маркеров повреждения и некроза миокарда, позволивших улучшить современную клиническую практику.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, биомаркер, тропонин, трансаминазы, ишемия, повреждение миокарда, атеросклероз, диагностика, прогноз

Для цитирования: Окишева Е.А., Трушина О.Ю. Биомаркеры острого коронарного синдрома: от истоков до наших дней. Терапевтический архив. 2024;96(9):914–918. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202854

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

Biomarkers in acute coronary syndromes: from the origins to the present

Elena A. Okisheva[✉], Olga Iu. Trushina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Acute coronary syndrome remains the leading cause of death in both patients with coronary artery disease and patients with other diseases (such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, inflammatory diseases of various etiologies, and others). Early diagnosis of cardiomyocyte damage and necrosis opens up wide opportunities to improve the prognosis of patients with atherosclerotic lesions of the coronary arteries, and also makes it possible to discharge patients without acute cardiovascular pathology from intensive care units with a high degree of probability. The article discusses the evolution of the research and introduction into broad clinical practice of markers of myocardial damage and necrosis, which have largely improved modern clinical practice.

Keywords: myocardial infarction, acute coronary syndrome, biomarker, troponin, transaminases, ischemia, myocardial injury, diagnosis, prognosis

For citation: Okisheva EA, Trushina OIu. Biomarkers in acute coronary syndromes: from the origins to the present. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(9):914–918. DOI: 10.26442/00403660.2024.09.202854

Роль сердечных тропонинов как диагностических биомаркеров повреждения миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС) хорошо известна. Быстрая и точная диагностика крайне важна для своевременного начала лечения. Результаты объективного обследования, данные методов визуализации и определение уровня тропонина (сТn) I или T являются краеугольными камнями диагностики при острой боли в груди. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (ИМ) у пациента с клиническими признаками острой ишемии миокарда включает 99-й перцентиль сердечного тропонина как пороговое значение для установления диагноза ИМ [1]. Современные чувствительные и высокочувствительные (вч-сТn) методы определения сердечного тропонина повышают точность диагностики по сравнению с традиционными биомаркерами.

История открытия и использования сердечных биомаркеров

В 1954 г. аспартатаминотрансфераза (АСТ) стала первым биомаркером, используемым в диагностике ОКС [2]. Этот маркер широко использовался в 1960-х годах и включен в определение ИМ Всемирной организации здравоохранения [3, 4]. Однако АСТ неспецифична для поражения сердечной мышцы, и поэтому ее повышение не позволяет достаточно точно диагностировать заболевание с приемлемой специфичностью.

К 1970-м годам в практику вошли еще два биомаркера: лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и креатинфосфокиназа (КФК), однако ни один из них также не является абсолютно специфичным для сердечной мышцы. У человека выделяют три изофермента КФК – ВВ, ММ и МВ. Изофермент МВ-КФК

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Окишева Елена Андреевна – ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: e.okisheva@gmail.com

Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉]Elena A. Okisheva. E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

Olga Iu. Trushina. ORCID: 0000-0002-5820-1759

преобладает в сердечной мышце (~22% от общего содержания КФК в миокарде по сравнению с ~1–3% в скелетных мышцах), в норме практически не обнаруживается в крови, и его уровень увеличивается при заболеваниях сердца и скелетных мышц. В 1972 г. разработан метод электрофореза для идентификации и количественного определения МВ-КФК в сыворотке или плазме, а в 1976 г. создан метод радиоиммунного анализа для определения этого изофермента [5]. В результате в 1979 г. Всемирная организация здравоохранения включила в критерии диагностики острого ИМ (ОИМ) повышение или снижение активности КФК, МВ-КФК, ЛДГ или АСТ [6].

Однако некоторые преаналитические или аналитические переменные (например, длительное или неправильное хранение, действие других веществ, pH и концентрации ионов, используемых в анализах) могут влиять на активность МВ-КФК. Кроме того, активность МВ-КФК может значительно повышаться при многих заболеваниях скелетных мышц.

В 1978 г. разработан метод обнаружения в сыворотке крови миоглобина – небольшого глобулярного белка, переносящего кислород и присутствующего в миокарде и поперечно-полосатых скелетных мышцах [7]. Он появляется в крови через 1–3 ч после начала некроза кардиомиоцитов, достигает максимального значения через 4–7 ч и возвращается к нормальным значениям через 1–1,5 дня. Из-за быстрого клиренса из крови миоглобин не может использоваться для постановки диагноза ИМ при позднем обращении за медицинской помощью.

В 1965 г. открыта новая белковая составляющая миофибриллярного аппарата сердца, впоследствии получившая название тропонина. Идентификация, очистка и характеристика тропонинов почти полностью являются заслугой профессора С. Эбаши, который продемонстрировал, что кальций индуцирует сокращение актиновых и миозиновых нитей, а также доказал существование третьего фактора (помимо миозина и актина), обеспечивающего чувствительность актомиозина к кальцию [8]. Этот фактор сначала назван «нативным тропомиозином» из-за его сходства с тропомиозином, но впоследствии оказалось, что это комплекс тропомиозина и нового типа белков, названных тропининами.

В 1971 г. продемонстрировано, что комплекс тропонина состоит из трех компонентов, которые названы TnC, TnI и TnT в связи с их специфическими свойствами: способность связывания Ca^{2+} (TnC), ингибирование активности АТФазы (TnI) и связывание тропомиозина соответственно (TnT) [9]. В последующие 10 лет многие исследовательские группы заинтересовались изучением тропонинов. Как только окончательно определили аминокислотные последовательности изоформ тропонина, появилась возможность поиска областей их функционального значения, а исследования экспрессии генов показали, что члены семейств генов TnC, TnI и TnT кодируют специфические для каждого типа мышц изоформы, в различной степени экспрессируемые в быстрых и медленных скелетных мышцах, а также в миокарде. К ним относятся быстрая скелетная и медленная скелетно-сердечная изоформы TnC, а также быстрая скелетная, медленная скелетная и сердечная изоформы как TnT, так и TnI (сTnT и сTnI). Эта высокоспецифическая экспрессия сделала возможным использование сTnI и сTnT в качестве биомаркеров повреждения миокарда [10].

В 1980-х годах несколько исследовательских групп начали изучать сердечные тропонины как возможные специфические сердечные биомаркеры. В 1987 г. обнаружено,

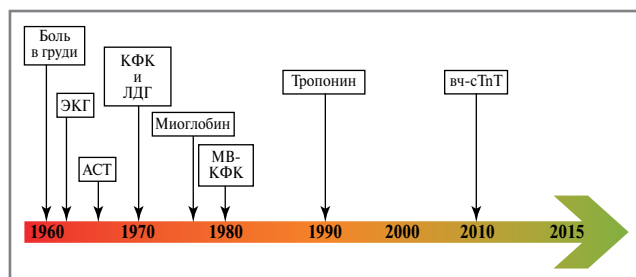


Рис. 1. Хронология использования сердечных биомаркеров для диагностики ОИМ.

Fig. 1. Timeline of the cardiac biomarkers use for the diagnosis of acute myocardial infarction.

что уровень сTnI в сыворотке повышался в течение 4–6 ч у пациентов с ИМ, достигал среднего максимального уровня 112 нг/мл (диапазон 20–550 нг/мл) через 18 ч и оставался выше нормального значения в течение 8 дней после повреждения миокарда [11]. Через 3 года разработали иммуноферментный анализ (ИФА) для количественного определения сTnI в сыворотке в концентрации 1,9 мкг/л и рабочий диапазон до 100 мкг/л; для его выполнения требовалось 3,5 ч [7]. Такой анализ сTnI показал высокую специфичность при повреждении миокарда даже при наличии сопутствующего заболевания или повреждения мышц. В течение следующих 20 лет ИФА для сTnI значительно оптимизирован, и чувствительность аналитических методик возросла почти в 100 раз (1 в сравнении с 100 нг/л).

ИФА I поколения для диагностики сTnT разработан в 1989 г., но детектирующее антитело в этой методике являлось только на 78% кардиоспецифичным, а 20% перекрестная реактивность второго антитела приводила к ложным результатам у пациентов с массивным повреждением скелетных мышц (рабдомиолизом). Такую проблему решили в 1997 г. с появлением так называемых антител TnT II поколения: при использовании данного анализа нижняя граница обнаружения составляла <0,05 мкг/л [12].

В 1999 г. представлен анализ тропонина T III поколения. Разница между II и III поколениями заключается в использовании для калибровки рекомбинантного сTnT человека (III поколение) вместо бычьего сTnT (II поколение), что значительно улучшило характеристики анализа [13]. В анализе сTnT IV поколения, представленном в 2007 г., использовалось связывание фрагментов антигена (FAB) двух сTnT-специфичных мышечных моноклональных антител в сэндвич-формате (рис. 1, табл. 1).

Новый высокочувствительный анализ сTnT (вч-сTnT) представляет собой модификацию анализа IV поколения, который внедрен в 2010 г. [14]. В этом анализе V поколения детектирующее антитело генетически реконструировано в химерное мышечно-человеческое детектирующее антитело, чтобы уменьшить чувствительность к гетерофильным антителам. Аналитическая чувствительность улучшена за счет увеличения объема образца с 15 до 50 мкл, увеличения концентрации рутения в детектирующих антителах и снижения фонового сигнала за счет оптимизации буфера. В результате аналитические характеристики анализа вч-сTnT значительно улучшены; нижняя граница определения составляла 5 нг/л, точка отсечения 99-го перцентиля – 14 нг/л, а коэффициент вариации – 10% при концентрации 13 нг/л.

В настоящее время вместо традиционных тестов сTn все чаще используются новые тесты вч-сTnT и вч-сTnI V поколения, которые позволяют обнаруживать повышение

Таблица 1. Характеристики биомаркеров ОИМ
Table 1. Characteristics of acute myocardial infarction biomarkers

Биомаркер	Год разработки	Молекулярная масса, кДа	Кинетика			Чувствительность в отношении некроза миоцитов	Специфичность в отношении некроза миоцитов
			начинает обнаруживаться в крови после некроза клеток, ч	время достижения максимального значения, ч	возвращение к нормальным значениям, сут		
АСТ	1954	105	3–4	15–28	5	++	+
ЛДГ	1955	140	5–10	60–144	12	++	+
КФК (общая)	1960	83	3–9	10–20	3	++	+
МВ-КФК, активность	1972	83	3–8	10–20	3	++	++
Миоглобин	1978	17,8	1–3	4–7	1–1,5	+++	+
МВ-КФК, уровень	1985	83	3–12	12–18	2–3	+++	+++
cTnI	1987	23,9	3–7	10–20	10	++++	++++
cTnT	1989	37	3–8	15–120	14	++++	++++

тропонина в концентрациях в 10–100 раз ниже, чем традиционные анализы. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе продемонстрировано, что «более низкие пороговые значения» (3–5 нг/л в сравнении 14 нг/л) для однократного исходного значения Т вч-сТn заметно улучшают чувствительность при ОКС и обычно могут использоваться для исключения ОКС у пациентов, госпитализированных более чем через 3 ч после появления симптомов [15]. Таким образом, вч-сТn способствует более раннему исключению ОКС, сокращению продолжительности пребывания в отделении неотложной помощи и своевременному назначению лечения. Однако высокая чувствительность этих анализов может привести к увеличению числа пациентов с повышенным уровнем вч-сТn без ИМ, которым потребуются госпитализация для дальнейшего обследования.

Предложено шесть механизмов для объяснения появления тропонина в крови: естественный жизненный цикл клеток, некроз миокарда, апоптоз, протеолитическая фрагментация, повышение проницаемости клеточных мембран и мембранные пузырьки. Вопрос о том, может ли ишемия миокарда вызывать повышение сТn при отсутствии некроза миоцитов, остается спорным [16], так как результаты исследований противоречивы. Считается, что повышенная нагрузка на миокард также может вызывать повышение сТn. Согласно опубликованным данным почти у 13% пациентов с повышением уровня вч-сТn и болью в груди в конечном итоге не выявлено ИМ [17]. Так, вч-сТn может быть повышен у пациентов с различными сердечными и некоронарными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая хроническую болезнь почек (рис. 2) [18], поэтому для повышения диагностической точности рекомендуется многократное измерение вч-сТn.

В последние годы большое количество исследований посвящено изучению диагностической и прогностической ценности микроРНК как маркеров ИМ [19]. МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. Так, установлено, что подъем микроРНК-208a определяется через 1–4 ч от начала ангинозного приступа, когда уровень тропонина I не успевал измениться [20]. X. Wang и соавт. в своих недавних иссле-

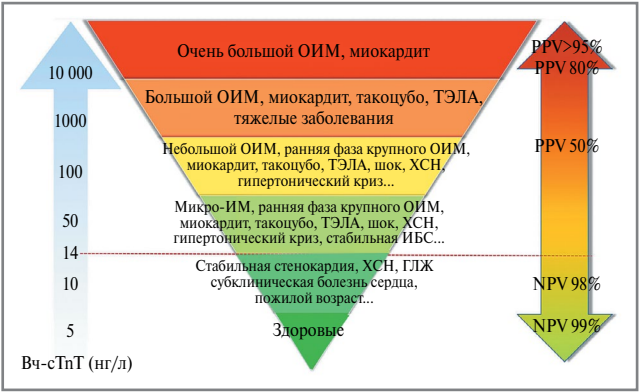


Рис. 2. Вч-сТnT как количественный маркер. Чем ниже уровень вч-сТnT, тем выше прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) наличия ОИМ. Чем выше уровень вч-сТnT, тем выше прогностическая ценность положительного результата (PPV) наличия ОИМ [18].

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Fig. 2. Hs-cTnT as a quantitative marker. The lower the level of hs-cTn, the higher the negative predictive value (NPV) for the presence of AMI. The higher the level of hs-cTn, the higher the positive predictive value (PPV) for the presence of AMI. Levels just above the 99th percentile have a low PPV for AMI [18].

дованиях доказали, что чувствительность микроРНК-499 для диагностики ИМ составила 86%, специфичность – 98% [21].

В настоящее время благодаря достижениям молекулярной биологии открыто огромное количество тканевых белков, часть из которых обладает определенным потенциалом для ранней диагностики ИМ.

Так, белки S100A8 и S100A9 являются важными белками семейства S100. S100A8 и S100A9 образуют нековалентно связанные полимеры (S100A8/A9), также известные как

кальпротектин. Нейтрофилы и макрофаги, инфильтрирующие инфарктированный миокард, являются одними из основных источников повышения концентрации S100A8/A9. По результатам исследования S. Shi и соавт. выявлено повышение в сыворотке крови уровня S100A8/A9 у пациентов с ИМ, и наиболее выражено у пациентов с разрывом сердца [22]. В исследовании Y. Li и соавт. проанализированы 210 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство в течение 24 ч [23]. Пациенты с повышенным уровнем S100A8/A9 в сыворотке крови через 1 день после чрескожного коронарного вмешательства более подвержены серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (MACEs), включая кардиогенный шок, сердечную недостаточность и сердечно-сосудистую смерть [23].

Среди «новых сердечных маркеров», обсуждаемых для использования при ранней диагностики ИМ, также можно выделить изофермент гликогенфосфоорилазы BB (GPBB). Данный фермент участвует в регуляции углеводного обмена, присутствует в значительном количестве в сердце и головном мозге человека. Физиологическая роль GPBB заключается в обеспечении глюкозой перечисленных тканей в условиях повышенной потребности в глюкозе, таких как гипоксия и гипогликемия, или в создании энергии для сокращения мышц. Так, в исследовании N. Singh и соавт. включены 100 пациентов с ИМ [24]. Чувствительность и специфичность GPBB оказались выше, чем КК-МВ и миоглобина, у пациентов с ИМ в течение 4 ч после появления боли в груди, что может говорить об использовании GPBB в качестве дополнительного биомаркера для ранней диагностики ИМ.

Относительно долгая история лабораторной диагностики ИМ отмечена многими веками (см. табл. 1). Более чем через 60 лет исследований мы подошли к моменту, когда ИФА для вч-сТn следует считать «лучшим из существующих». Однако с учетом продолжающихся технологических достижений и накопления информации о

патофизиологии ишемии миокарда представляется преждевременным делать вывод, что Тn также будет «лучшим из когда-либо существовавших». Многие вопросы все еще остаются без ответа, в основном относительно оптимальных значений и времени взятия образцов крови. Вероятно, дальнейшие исследования помогут уточнить клиническое использование вч-сТn при повреждении миокарда. В свою очередь различный уровень экспрессии таких молекул, как микроРНК, S100A8/A9, GPBB, позволяет рассматривать их в качестве потенциальных маркеров для ранней диагностики ИМ, однако целесообразность использования данных биомаркеров-кандидатов требует дополнительного изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АСТ – аспаратаминотрансфераза
вч-сТn – высокочувствительный сердечный тропонин
вч-сТnТ – высокочувствительный сердечный тропонин Т
ИМ – инфаркт миокарда
ИФА – иммуноферментный анализ
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром
сТn – тропонин
GPBB – изофермент гликогенфосфоорилазы BB
сТnI – сердечный тропонин I
сТnТ – сердечный тропонин Т
ТnС – тропонин С
ТnI – тропонин I
ТnТ – тропонин Т

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462
2. LaDue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*. 1954;120:497-9. DOI:10.1126/science.120.3117.497
3. World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. First report of the expert committee on cardiovascular diseases and hypertension. *WHO Tech Rep Ser*. 1959;168.
4. Dreyfus JC, Schapira G, Rasnais J, et al. Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1960;5:386-7.
5. Roberts R, Sobel BE, Parker CW. Radioimmunoassay for creatine kinase isoenzymes. *Science*. 1976;194:855-7. DOI: 10.1126/science.982049
6. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation*. 1979;59:607-9. DOI:10.1161/01.cir.59.3.607
7. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 4:194. DOI:10.21037/atm.2016.05.19
8. Ebashi S. Third component participating in the superprecipitation of 'natural actomyosin'. *Nature*. 1963;200:1010. DOI:10.1038/2001010a0
9. Greaser ML, Gergely J. Reconstitution of troponin activity from three protein components. *J Biol Chem*. 1971;246:4226-33. DOI:10.1016/S0021-9258(18)62075-7

10. Bucher EA, Maisonnier PC, Konieczny SF, et al. Expression of the troponin complex genes: transcriptional coactivation during myoblast differentiation and independent control in heart and skeletal muscles. *Mol Cell Biol*. 1988;8:4134-42. DOI:10.1128/mcb.8.10.4134
11. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113:1333-44. DOI:10.1016/0002-8703(87)90645-4
12. Müller-Bardorff M, Hallermeyer K, Schroder A, et al. Improved Troponin T ELISA specific for cardiac Troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*. 1997;43:458-66.
13. Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. *Scand J Clin Lab Invest. Suppl*. 1999;230:128-31.
14. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254-61. DOI:10.1373/clinchem.2009.132654
15. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2015;350:h15. DOI:10.1136/bmj.h15
16. Røysland R, Kravdal G, Høise AD, et al. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(12):599-606. DOI:10.1042/CS20110557
17. Jeremias A, Gibson CM. Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels when Acute Coronary Syndromes Are Excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142:786-91. DOI:10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015
18. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147-55. DOI:10.1007/s11739-017-1612-1
19. Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 2. МикроРНК в качестве биомаркера. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;(2):64-71 [Mironova OI, Berdysheva MV, Elfimova EM. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 2. MicroRNA as a biomarker. *Eurasian Heart Journal*. 2023;(2):64-71 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2023-2-64-71
20. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013
21. Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(8):2410-7. DOI:10.1002/jcla.23332
22. Shi S, Yi JL. S100A8/A9 promotes MMP-9 expression in the fibroblasts from cardiac rupture after myocardial infarction by inducing macrophages secreting TNFα. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3925-35. DOI:10.26355/eurev_201806_15278
23. Li Y, Chen B, Yang X, et al. S100a8/a9 Signaling Causes Mitochondrial Dysfunction and Cardiomyocyte Death in Response to Ischemic/Reperfusion Injury. *Circulation*. 2019;140(9):751-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039262
24. Singh N, Rathore V, Mahat RK, Rastogi P. Glycogen Phosphorylase BB: A more Sensitive and Specific Marker than Other Cardiac Markers for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(3):356-60. DOI:10.1007/s12291-017-0685-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2024



OMNIDOCTOR.RU