

ским секвенированием по Сэнгеру. В данном исследовании использованы экзомное секвенирование [6] и разработанная нами таргетная панель генов. В таргетную панель включены кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга генов, ассоциированных с моногенными формами сахарного диабета. Последующий биоинформационный анализ представлял собой удаление ПЦР-дубликатов, поиск однонуклеотидных вариантов с помощью Genome Analysis Toolkit v.3.3 и их аннотацию с использованием программы ANNOVAR. Также были использованы данные баз gnomAD, ClinVar и учтены литературные данные.

Результаты. У 51 пробанда из 280 обнаружены патогенные и вероятно патогенные ранее описанные и новые варианты в генах, ассоциированных с MODY-диабетом. Замены выявлены в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* и *ABCC8*. Кроме этого обнаружены описанные ранее редкие варианты в генах *WFS1* (кодирует трансмембранный белок вольфрамин) у одного пациента и *TRMT10A* (кодирует белок тРНК метилтрансферазы 10 гомолога А, принадлежащий к семейству тРНК (гуанин-1)-метилтрансфераз) также у одного пациента.

Показано, что молекулярно-генетическое тестирование является быстрым и надежным способом диагностики моногенных форм СД, в отличие от СД1 и СД2. Генетическое тестирование в семьях пробандов позволило выявить носителей мутаций среди их родственников с целью проведения первичной профилактики у бессимптомных носителей патогенных вариантов.

Заключение. Представленное исследование демонстрирует перспективность молекулярно-генетического тестирования пациентов с се-

мейными формами СД с помощью технологии секвенирования нового поколения. Персонализированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении неклассического течения СД у лиц молодого возраста.

Финансирование. Высокотехнологичное секвенирование нового поколения частично выполнено при поддержке проекта FWNR-2022-0021.

Литература

1. Schwitzgebel V.M. Many faces of monogenic diabetes. *J. Diabetes Investig.*, 2014; 5: 121–133. doi: 10.1111/jdi.12197
2. Fajans S.S., Bell G.I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, 2011; 34: 1878–1884.
3. Воевода М.И., Рымар О.Д., Шахтштейн Е.В., Овсянникова А.К., Иванюк Д.Е., Малахина Е.С., Сазонова О.В. Диагностика и ведение пациентов с диабетом MODY: методические рекомендации для врачей. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2020.
4. Hattersley A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 2017; 60: 769–777.
5. Donath X., Saint-Martin C., Dubois-Laforgue D., Rajasingham R., Mifsud F., Ciangura C., Timsit J., Bellanne-Chantelot C., Monogenic Diabetes Study Group of the Societe Francophone du D. Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16 % of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis. *BMC Med.*, 2019; 17 (1): 132. doi: 10.1186/s12916-019-1363-0
6. Шахтштейн Е.В., Иванюк Д.Е., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Орлов П.С., Втюрин К.А., Воевода М.И. Экзомы пациентов с моногенными формами сахарного диабета (ЭМСД). Свидетельство о государственной регистрации базы данных. 2020; № 2020620959.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-415-417

Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные аспекты прогнозирования развития тиреотоксической кардиомиопатии

Л.В. Квиткова¹, Д.С. Виниченко²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия

Цель. Проанализировать влияние клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных показателей и их сочетаний на риск развития тиреотоксической кардиомиопатии (ТТК).

Материал и методы. В исследование включены 113 женщин 25–60 лет с диагнозом «болезнь Грейвса» (БГ) (54,0 % ($n = 61$) со средней степенью тяжести, 46,0 % ($n = 52$) – с тяжелой

степенью), поступившие на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии. Длительность течения БГ со средней степенью тиреотоксикоза (ТТ) в молодом возрасте – 18,5 (14,0; 20,0) месяцев (медиана (Q1; Q3)), в среднем возрасте – 19,0 (15,0; 21,0) ($p = 0,51$), с тяжелой степенью ТТ – соответственно 25,0 (18,0; 30,0) и 25,0 (20,0; 31,0) месяцев ($p = 0,51$). На

момент поступления в хирургическое отделение у всех больных был достигнут субклинический ТТ. Продолжительность периода от начала декомпенсации и до проведения оперативного лечения ТТ составила 2–3 месяца. Критерии включения: установленный согласно критериям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) от 2014 г. диагноз БГ с манифестным и осложненным тиреотоксикозом; женский пол; возраст 25–60 лет; уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ) $>1,0$ МЕ/л; объем щитовидной железы (ЩЖ) по данным УЗИ $> 18,0$ см³; рецидивирующее течение ТТ (два и более рецидива на фоне стандартной тиреостатической терапии тирозолом). Критерии исключения: мужской пол; возраст моложе 25 лет и старше 60 лет; дебют БГ; уровень свободного тироксина (св.Т4) меньше 22,0 пмоль/л в период декомпенсации ТТ; уровень АТ к рТТГ $\leq 1,0$ МЕ/л; объем ЩЖ по результатам визуализации методом УЗИ $< 18,0$ см³ и обнаружение узловых образований в ЩЖ; наличие сердечно-сосудистой патологии, диагностированной до дебюта БГ (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)); проведение химической окраски волос в последние два месяца; курение; алкоголизм; наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические, инфекционные, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность. Показания к оперативному лечению: рецидивирующее течение ТТ – 100 % случаев, большой размер зоба – 100 %, тяжелые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с тяжелым ТТ – 100 % случаев. Контрольную группу составили 37 женщин без патологии ЩЖ и сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 25–60 лет.

Изучение лабораторно-инструментальных показателей у всех пациентов проводилось как при декомпенсации БГ (по данным выкопировок из амбулаторных карт), так и в момент поступления на оперативное лечение. Оценивали следующие показатели: в крови – содержание ТТГ, св.Т4, АТ к рТТГ методом ИФА, в волосах – уровень селена, цинка, меди методом спектрального анализа. Всем пациентам проведено УЗИ ЩЖ на аппарате DC-3 (Mindray, Китай), ЭКГ на аппарате Cardiovit AT-1 (Schiller, Швейцария), ЭХО-КГ на аппарате Vivid 7 Dimension (GE, США). За референсный диапазон принимали содержание ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л, св.Т4 9–22 пмоль/л, АТ к рТТГ $\leq 1,0$ МЕ/л, цинка 180–230 мкг/г, меди 11–17 мкг/г, селена 0,2–1,8 мкг/г, объем ЩЖ по УЗИ 9–18 см³.

Результаты и их обсуждение. В период декомпенсации ТТ у всех пациентов, особенно при осложненном ТТ, наблюдался высокий уровень св.Т4: у молодых – 40,0 (32,0; 46,0) пмоль/л, у лиц среднего возраста – 37,0 (32,0; 44,0) пмоль/л ($p = 0,02$); при манифестном ТТ он составил 36,5 (32,0; 42,0) и 31,0 (29,0; 32,0) пмоль/л ($p = 0,01$) соответственно, будучи ниже, чем при тяжелом ТТ ($p = 0,01$, $p = 0,01$). Увеличение содержания св.Т4 при декомпенсации БГ сопровождалось снижением уровня ТТГ в большей степени у лиц молодого возраста при осложненном ТТ – 0,0014 (0,0007; 0,003) мЕд/л, в среднем возрасте показатель составил 0,003 (0,001; 0,005) мЕд/л ($p = 0,01$). При манифестном ТТ концентрация ТТГ равнялась соответственно 0,005 (0,003; 0,01) и 0,01 (0,009; 0,02) мЕд/л ($p = 0,01$, $p = 0,01$). Содержание АТ к рТТГ было повышено у всех пациентов, особенно молодого возраста. Так, при манифестном ТТ оно равнялось 13,0 (11,0; 16,0) МЕ/л у молодых и 11,0 (7,0; 13,0) МЕ/л у лиц среднего возраста ($p = 0,01$). При осложненном ТТ показатель составил соответственно 23,0 (18,0; 26,5) и 16,0 (12,0; 22,0) МЕ/л ($p = 0,01$, $p = 0,01$). У всех пациентов с БГ, особенно молодого возраста, наблюдалось увеличение объема ЩЖ. В декомпенсации БГ при манифестном ТТ он составил в молодом возрасте 30,0 (24,0; 37,0) см³, в среднем возрасте – 27,5 (22,5; 30,0) см³ ($p = 0,01$), при осложненном ТТ – соответственно 35,0 (29,5; 41,0) и 27,0 (22,0; 37,0) см³ ($p = 0,01$, $p = 0,01$).

В момент поступления в клинику на оперативное лечение все обследованные пациентки находились в состоянии субклинического ТТ, достигнутого на фоне стандартной тиреостатической терапии тиамазолом. Так, у женщин с манифестным ТТ в молодом возрасте содержание ТТГ равнялось 0,06 (0,03; 0,10) мЕд/л, в среднем возрасте – 0,08 (0,05; 0,15) мЕд/л ($p = 0,04$), при осложненном ТТ – соответственно 0,05 (0,03; 0,14) и 0,08 (0,05; 0,1) мЕд/л ($p = 0,04$, $p = 0,03$), уровень св.Т4 – соответственно 19,0 (16,0; 21,0) и 19,0 (16,0; 20,0) пмоль/л ($p > 0,05$), 18,0 (16,5; 19,0) и 19,0 (17,5; 20,0) пмоль/л ($p > 0,05$). Уровень АТ к рТТГ на фоне тиреостатической терапии оставался повышенным, особенно в группе с тяжелым ТТ у лиц молодого возраста – 22,0 (17,0; 25,0) МЕ/л ($p = 0,01$).

У лиц контрольной группы все показатели были в норме: содержание ТТГ в молодом и среднем возрасте – соответственно 2,5 (1,5; 4,0) и 2,5 (2,5; 4,0) мЕд/л, св.Т4 – 11,5 (11,0; 14,0) и 9,0 (9,0; 12,0) пмоль/л, АТ к рТТГ – 0,0 (0,0; 0,0) МЕ/л, объем ЩЖ – 10,0 (8,0; 17,5) и 14,0 (10,0; 18,0) см³ ($p < 0,05$). В период де-

компенсации тяжелого ТТ все пациенты имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 г.) зарегистрирована у 17,3 % ($n = 9$) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0 % ($n = 39$), ХСН III ФК – у 7,7 % ($n = 4$) ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,59$, $p_{2-3} = 0,03$). Проводимая тиреостатическая терапия тирозолом, кардиопротективная терапия β -блокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов у больных с тяжелым ТТ способствовали не только наступлению субклинического ТТ, но и снижению ФК ХСН. Так, ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5 % ($n = 7$) человек, ХСН II ФК – у 55,8 % ($n = 29$) ($p = 0,01$), ХСН III и IV ФК не выявлена. В период декомпенсации тяжелого ТТ у 59,6 % ($n = 31$) пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП): у 19,2 % ($n = 10$) – персистирующей, у 40,4 % ($n = 21$) – пароксизмальной формы ($p = 0,01$). На фоне лечения тиреостатиками пароксизмальная и персистирующая формы ФП были купированы у всех пациентов.

У всех больных БГ зарегистрированы нарушения микроэлементного (МЭ) состава волос, встречавшиеся более часто при тяжелой степени. Так, дефицит цинка имели 82,7 % ($n = 43$), селена – 76,9 % ($n = 40$), меди – 76,9 % ($n = 40$) пациентов с тяжелым ТТ и ХСН. У здоровых добровольцев дефицит цинка встречался реже – в 27,0 % случаев ($n = 10$; $p = 0,01$), дефицит селена – в 15,5 % ($n = 6$; $p = 0,01$), дефицит меди – в 10,8 % ($n = 4$; $p = 0,01$). При средней степени тяжести БГ нарушение МЭ регистрировалось реже, чем при тяжелой степени: дефицит селена – у 42,6 % ($n = 26$); $p = 0,02$, дефицит цинка – у 52,5 % ($n = 32$; $p = 0,01$), однако уровень меди у всех больных был повышен по сравнению с группой контроля и с тяжелым ТТ

($p = 0,01$). Среди больных с ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9 % ($n = 22$), дефицит цинка – у 77,4 % ($n = 24$), дефицит меди – у 67,7 % ($n = 21$) пациентов.

С помощью логистической регрессии и ROC-анализа составлена диагностическая модель и таблица факторов риска тиреотоксической кардиомиопатии в баллах, учитывающая содержание ТТГ, св.Т4, АТ к рТТГ в дебюте БГ, объем ШЖ, длительность течения ТТ, количество рецидивов, длительность периода отсутствия лечения тиреостатиками, обеспеченность селеном, цинком, медью. Таблицу целесообразно использовать у всех больных БГ в дебюте для определения степени риска развития ТТ и персонализированного подхода к ее профилактике. Учитывая значительные нарушения МЭ состава волос при средней и тяжелой степени БГ, больным с высоким и средним риском развития ТТ в схему лечения с профилактической целью целесообразно включать, помимо тиреостатической и кардиопротективной терапии, препараты селена, цинка, меди.

Выводы.

1. У всех больных тяжелой степенью БГ с ХСН в волосах встречался дефицит МЭ: цинка – у 82,7 % ($n = 43$), селена – у 76,9 % ($n = 40$), меди – у 76,9 % ($n = 40$) пациентов.

2. Всем больным БГ целесообразно определение МЭ при постановке диагноза и в динамике заболевания.

3. Разработанная модель позволяет в дебюте БГ оценить риск развития ХСН и дифференцированно подойти к ее профилактике. При среднем и высоком риске развития ХСН в дебюте заболевания в схему лечения БГ помимо тиреостатической, кардиопротективной терапии следует включать препараты цинка, меди, селена.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-417-420

Ассоциация полиморфного варианта гена *PLAUR* и концентрации растворимой формы его продукта *uPAR* в сыворотке крови с тяжестью течения COVID-19

Л.А. Некрасова^{1, 2}, Л.М. Самоходская¹, Е.В. Семина^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБУ НМИЦ Кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Определение факторов, ассоциированных с тяжестью заболевания при COVID-19, может помочь в ранней стратификации пациентов, выборе оптимальной тактики лечения, улучшении

результатов лечения пациентов и снижении нагрузки на систему здравоохранения. В последнее время появились данные о возможной наследственной предрасположенности к определенно-