

# Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Шведов И. И., Быкова Е. Е.,  
Иванников А. А., Ханакян С. С., Альмяшева А. М.

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

**Цель.** Оценить изменение активности системы матричных металлопротеиназ (ММП) через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2).

**Материал и методы.** В исследование включены 90 пациентов, проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Критериями включения в исследование были: возраст 18-85 лет; наличие ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Больные были рандомизированы в две группы: I группа (n=60) — пациенты, которые на протяжении 6 мес. после выписки из стационара в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут.; II группа (группа сравнения, n=30) — пациенты, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия без дополнительного назначения спиронолактона. Всем больным определяли плазменные концентрации показателей системы ММП.

**Результаты.** По уровню матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) существенных различий между группами при включении в исследование не было. Повторное исследование активности системы ММП выявило значимое уменьшение концентраций ММП-9 и ТИМП-1 только в I группе. У больных II группы существенного изменения концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови не выявлено. Соотношение ММП-9/ТИМП-1 при первичном обследовании пациентов не имело достоверных различий. Через 6 мес. лечения наблюдалось значимое уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1 только у пациентов, принимавших спиронолактон, положительной динамики данного соотношения во II группе не наблюдалось.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают значимое снижение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Описанные антифибротические эффекты спиронолактона позволяют рекомендовать использование данного препарата у этой категории больных для уменьшения негативного влияния ММП на сердечно-сосудистую систему.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, спиронолактон, хроническая сердечная недостаточность, матричные металлопротеиназы.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Поступила 23/09-2022

Рецензия получена 06/10-2022

Принята к публикации 12/10-2022



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Ханакян С. С., Альмяшева А. М. Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3431. doi:10.15829/1728-8800-2022-3431. EDN RVWOXJ

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И.\* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Шведов И. И. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-9738-1801, Ханакян С. С. — студентка, ORCID: 0000-0003-3201-7061, Альмяшева А. М. — студентка, ORCID: 0000-0003-3731-8111].

## Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Khanakyan S. S., Almyasheva A. M.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the change in the activity of the matrix metalloproteinase (MMP) system after 6-month spironolactone therapy in patients with heart failure (HF) with preserved (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** The study included 90 patients treated at the University Clinical Hospital № 4 of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University with a laboratory-confirmed COVID-19. There were following inclusion criteria: age of 18-85 years; the presence of HFpEF and HFmrEF. The patients were randomized into two groups: group I (n=60) — patients with 6-month spironolactone therapy (25 mg/day) in addition to the standard therapy for HF, spironolactone was taken at a dose of 25 mg/day; Group II (comparison group, n=30) — patients who received standard therapy without spironolactone. All patients were determined plasma MMP concentrations.

**Results.** There were no significant differences in the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) between the groups when included in the study. A repeated investigation revealed a significant decrease in the concentrations of MMP-9 and TIMP-1 only in group I. In patients of group II, there were no significant changes in the plasma concentrations of MMP-9 and TIMP-1. The MMP-9/TIMP-1 ratio during the initial examination of patients did not have significant differences. After 6-months therapy, a significant decrease in the ratio of MMP-9/TIMP-1 was observed only in patients taking spironolactone.

**Conclusion.** The results obtained confirm a significant decrease in MMP system activity after 6-month spironolactone therapy in patients with HFpEF and HFmrEF after COVID-19. The described antifibrotic effects of spironolactone make it possible to recommend the use of this

drug in this category of patients to reduce the negative effect of MMPs on cardiovascular system.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, spironolactone, heart failure, matrix metalloproteinases.

**Relationships and Activities.** The study was supported by Sechenov University. The article publication was supported by Gedeon Richter, which in not affected the study results and the authors' opinion.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I.\* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Shvedov I. I. ORCID: 0000-0001-9722-6097, Bykova E. E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A. A. ORCID: 0000-0002-9738-1801, Khanakyan S. S. ORCID: 0000-0003-3201-7061, Almyasheva A. M. ORCID: 0000-0003-3731-8111.

\*Corresponding author: tarzimanova@mail.ru

**Received:** 23/09/2022

**Revision Received:** 06/10/2022

**Accepted:** 12/10/2022

**For citation:** Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Khanakyan S. S., Almyasheva A. M. Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3431. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3431. EDN RVWOXJ

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, Me — медиана, ММП — матриксная металлопротеиназа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРБ — С-реактивный белок, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Спинонолактон способен блокировать андрогенные рецепторы, уменьшать экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, оказывая противовоспалительное и антифибротическое действия при COVID-19.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Дополнительное назначение спиронолактона в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, перенесших COVID-19, способствовало снижению активности системы матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Spironolactone inhibits androgen receptors, reduce the expression of angiotensin-converting enzyme 2 receptors, providing anti-inflammatory and antifibrotic effects in COVID-19.

#### What might this study add?

- Additional appointment of spironolactone in the complex treatment of patients with heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction after COVID-19 contributed to a decrease in the activity of the matrix metalloproteinase system, which indicates a slower rate of cardiovascular remodeling.

Профилактика и лечение коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), остается одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии [1]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляют группу высокого риска неблагоприятного прогноза при COVID-19. Смертность от COVID-19 среди больных с систолической ХСН в несколько раз выше, чем у пациентов с сохраненной сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ)<sup>1</sup>.

К наиболее значимым механизмам декомпенсации ХСН при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 относят: негативное влияние лихорадки любого происхождения на водно-солевой обмен и увеличение нагрузки на сердце; повреждение миокарда, опосредованное избыточной активацией цитокинов; прямое действие вируса на кардиомиоциты с развитием миокардита [2]. Значимость вклада имеющейся органической патологии сердца в контексте легочных осложнений COVID-19 варьирует от наличия классической ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до развития острой систолической сердечной недостаточности как патологического ответа на цитокиновую фазу течения COVID-19. После перенесенной COVID-19 у большинства пациентов наблюдается декомпенсация ХСН, что связывают с возникновением фиброзных изменений в легочной ткани и миокарде [2].

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов с ХСН, перенесших COVID-19, считают раннее назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона [3–5]. Спиронолактон позволяет блокировать негативные эффекты избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и играет важную роль в лечении ХСН. В работе Clinckemalie L, et al. [3] было показано, что спиронолактон, являясь структурным аналогом стероидных гормонов, способен блокировать андрогенные рецепторы, уменьшать экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS-2), оказывая не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действия в отношении COVID-19.

Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП участвуют в пролиферации, миграции и запрограммированной гибели клеток. Фрагменты матричных белков образуют биологически активные молекулы — "матрикины", которые стимулируют образование соединительной ткани в различных органах. Наряду с ММП на состояние межклеточного матрикса оказывают влияние и их тканевые ингибиторы, которые сдерживают активность ММП. В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза [6].

Одной из наиболее хорошо изученных протеаз является ММП-9, которая регулирует патологические процессы ремоделирования миокарда. ММП-9 играет главную роль в деградации внеклеточного матрикса при различных физиологических и патофизиологических процессах. Основным тканевым ингибитором ММП-9 является тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). Важной величиной при оценке системы ММП является соотношение концентраций ММП-9 к ТИМП-1. Одновременное повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1 приводит к избыточному синтезу коллагена и развитию диастолической сердечной недостаточности. Значительное повышение концентрации ММП-9 и дефицит ТИМП-1 способствуют избыточному разрушению внеклеточного матрикса и развитию систолической сердечной недостаточности [6].

Назначение спиронолактона пациентам с ХСН сопровождалось снижением соотношения ММП-9 к ТИМП-1 и улучшало показатели сократительной функции миокарда [7]. Авторы делают вывод, что прием спиронолактона у пациентов с ХСН способствовал уменьшению синтеза коллагена и степени фиброза миокарда. Немногочисленные и неоднозначные результаты исследований об изменении активности системы ММП у больных с COVID-19 показывают необходимость дальнейшего изучения, и могут иметь большое научно-практическое значение.

Цель исследования — оценить изменение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном (препарат Верошпирон®, Гедеон Рихтер) у пациентов с ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших COVID-19.

## Материал и методы

В исследование включены 90 пациентов, проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, кодированным U07.1 по МКБ-10. Критериями включения в исследование были: возраст 18–

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 14. [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021. \(27.12.2021\)".](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021. (27.12.2021))

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа (n=60)	II группа (n=30)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	71,5 [62,5; 76,2]	71,7 [60,1; 80,3]	0,063
Женщины, n (%)	33 (55,0)	16 (53,3)	0,096
Степень тяжести поражения легких, n (%)			
КТ-1	2 (3,3)	1 (3,3)	0,734
КТ-2	31 (51,7)	17 (56,7)	0,643
КТ-3	27 (45)	12 (40)	0,461
Уровень сатурации O <sub>2</sub> , %	93,8±1,1	93,1±1,5	0,098
АГ, n (%)	51 (85,0)	25 (83,3)	0,127
ИБС, n (%)	45 (75,0)	23 (76,6)	0,183
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (22,0)	7 (23,3)	0,093
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (26,0)	7 (23,3)	0,076
Ожирение, n (%)	32 (53,0)	15 (50,0)	0,134
ХСН, n (%)			
• II ФК (по NYHA)	43 (72,0)	22 (73,3)	0,094
• III ФК (по NYHA)	17 (28,0)	8 (26,6)	0,072

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме — медиана, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

85 лет; наличие ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Фенотип ХСН согласно ФВ ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020) [8].

Критерии не включения в исследование: наличие систолической ХСН с ФВ ЛЖ <40%; острый коронарный синдром; тяжелая патология печени или почек; гиперкалиемия >5,0 ммоль/л; анемия тяжелой степени; онкологические заболевания; беременность. Критерием досрочного исключения из исследования были: появление аллергических реакций или гиперкалиемии.

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: I группа (n=60) — пациенты, которые на протяжении 6 мес. после выписки из стационара в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут. (препарат Верошпирон®, Гедеон Рихтер); II группа (группа сравнения, n=30) — пациенты, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия без дополнительного назначения спиронолактона.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим Комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021г). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, объему поражения легочной ткани, уровню сатурации кислорода, частоте артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения и тяжести ХСН. Степень повышения артериального давления не имела существенных различий между группами: АГ I ст. была диагностирована у 15 (25%) больных I группы и 7 (23%) пациентов II группы, АГ II ст. — у 18 (30%) и 10 (33,3%) больных, АГ III ст. — у 18 (30%) и 8 (26,6%) пациентов, соответственно.

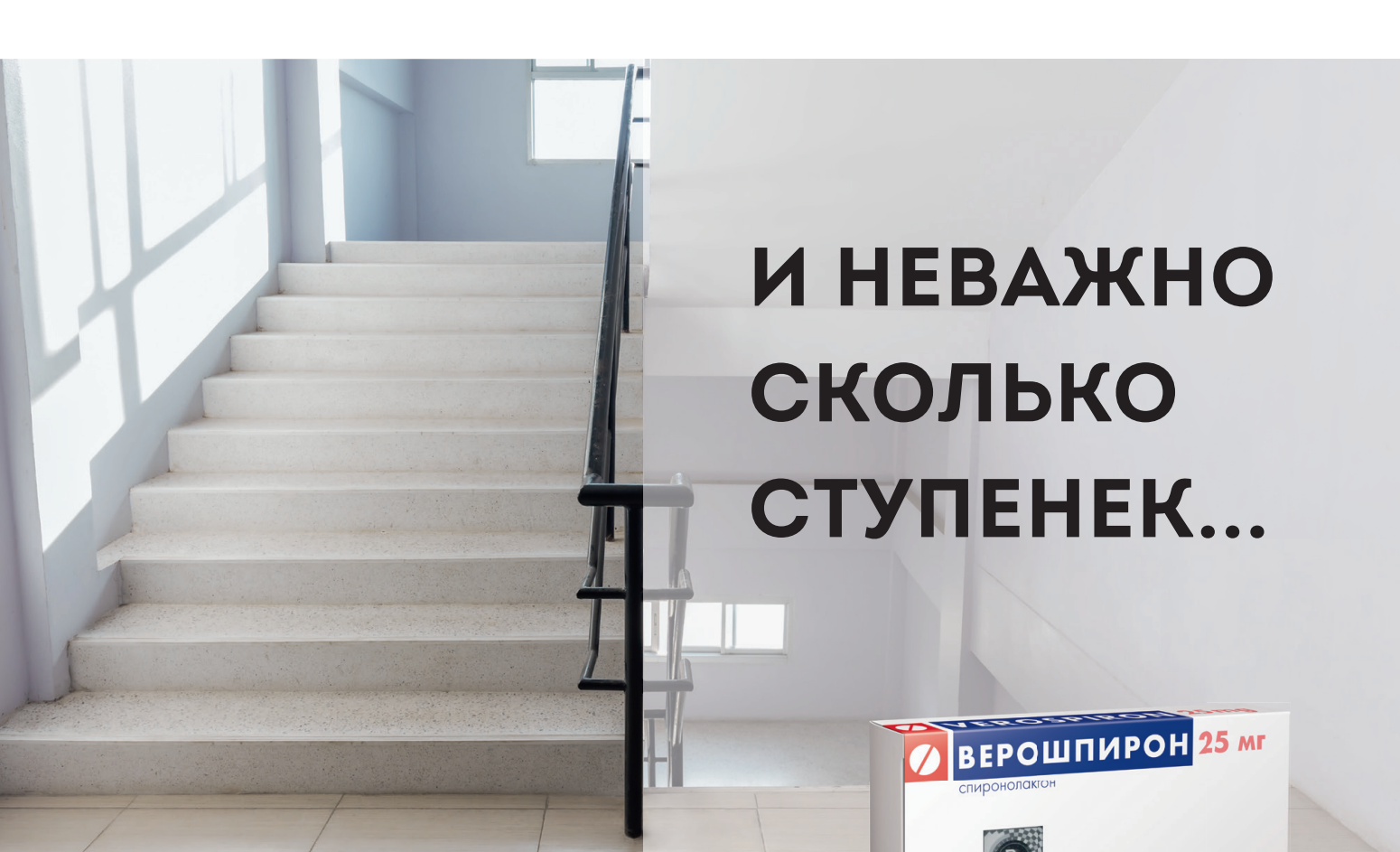
Медикаментозная терапия, проводимая пациентам, не имела достоверных различий: ингибиторы АПФ по-

лучали 51 (85%) больной I группы и 26 (86%) пациентов II группы, блокаторы рецепторов ангиотензина — 19 (15%) и 4 (14%) больных; бета-блокаторы — 54 (90%) и 25 (83%) пациентов; статины — 45 (75%) и 22 (73%) больных, соответственно. После выписки из стационара все пациенты в течение 30 сут. принимали антикоагулянты в рамках лечения COVID-19 и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Исследование концентрации ММП-9 и ТИМП-1 проводили в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (AnthosLabtec, Австрия) с использованием реактивов Thermo Fisher Scientific и R&D Systems (США). Повторное обследование пациентов выполнялось через 6 мес. лечения всем больным, включенным в исследование. Измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов Biomerica (США).

Результаты исследования были внесены в электронную базу данных для выполнения статистической обработки с помощью программы Jamovi версии 2.3.13. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде М (среднее значение) ± SD (среднеквадратичное отклонение), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Переменные сравнивались с использованием критериев Фишера или Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи между двумя переменными применялся корреляционный анализ с использованием расчета коэффициента корреляции по Спирману или Пирсону. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали результат при вероятности ошибки <0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.





# И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



СПИРОНОЛАКТОН

## Верошпирон

Калийсберегающий диуретик

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ  
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ  
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ\*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

\*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь  
с полной инструкцией по применению препарата



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,  
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН№01268/01 от 14.05.2019  
капсулы 50 и 100 мг – ПН№011953/01 от 05.09.2019  
Инструкция по медицинскому применению  
препарата Верошпирон.

Таблица 2

Динамика плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у больных I и II групп

Показатель	I группа (n=60)			II группа (n=30)		
	Исходно	Через 6 мес.	p	Исходно	Через 6 мес.	p
ММП-9, нг/мл	138,7 [105,1; 74,3]	98,4 [67,3; 110,9]	0,003	129,2 [119,8; 165,4]	113,7 [104,3; 153,8]	0,071
ТИМП-1, нг/мл	263,2 [208,3; 352,8]	197,8 [159,3; 248,1]	0,002	253,1 [214,9; 367,9]	225,5 [217,7; 348,6]	0,069

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1.

## Результаты

При проведении эхокардиографии на момент включения в исследование было обнаружено, что 30 (50%) пациентов I группы и 14 (47%) больных II группы имели сниженные значения ФВ ЛЖ от 40 до 50%. Через 6 мес. лечения спиронолактоном было отмечено значимое улучшение показателей систолической функций ЛЖ у больных I группы [9].

По уровню ММП-9 и ТИМП-1 существенных различий между группами при включении в исследование не было. Повторное исследование активности ММП выявило значимое уменьшение плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 только в I группе. У больных II группы существенного изменения уровней ММП-9 и ТИМП-1 выявлено не было (таблица 2).

При включении пациентов в исследование была выявлена прямая зависимость умеренной силы между плазменным уровнем СРБ и ММП-9 у больных I группы ( $r=0,742$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 1).

Через 6 мес. лечения плазменные концентрации СРБ существенно снизились: с 50,37 [37,3; 98,6]

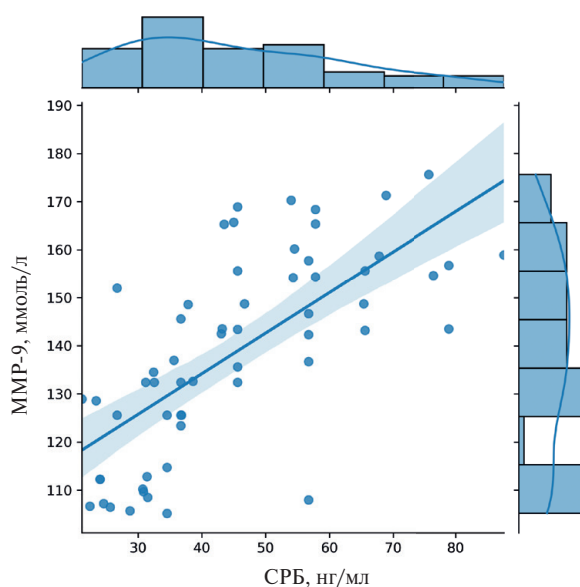


Рис. 1 Взаимосвязь между плазменной концентрацией СРБ и уровнем ММП-9 у пациентов I группы до начала лечения.

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, СРБ — С-реактивный белок.

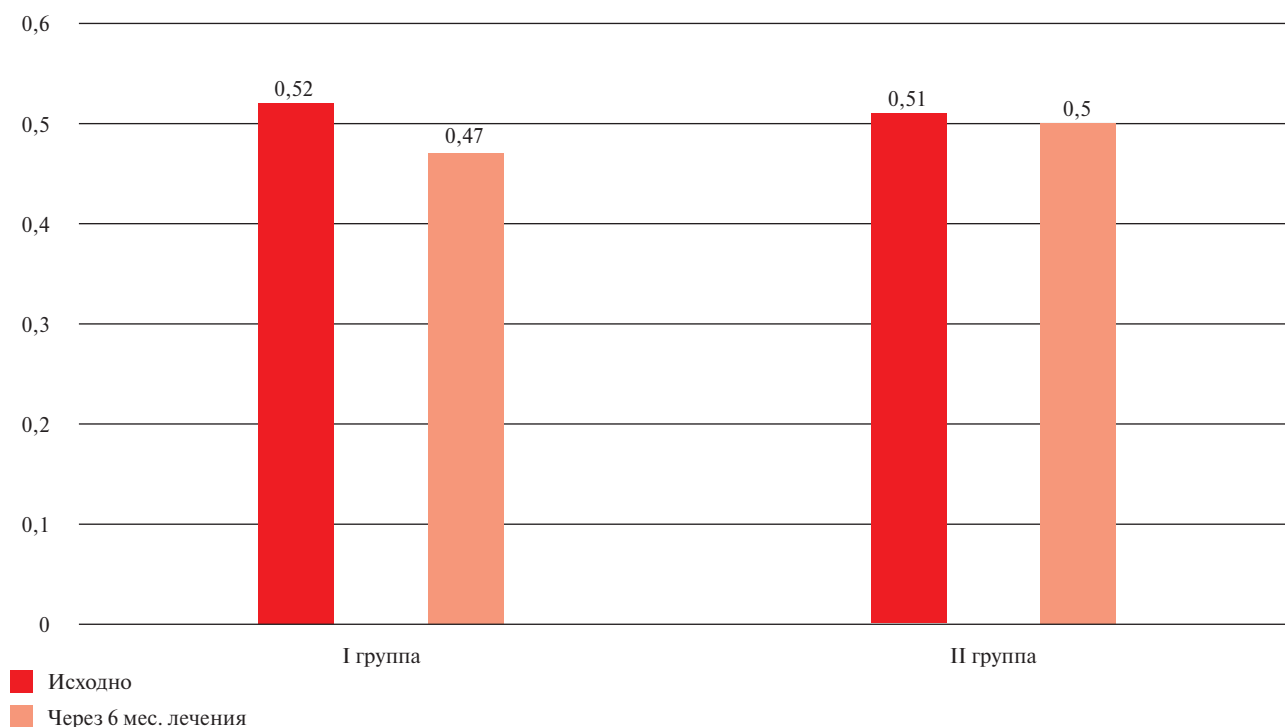


Рис. 2 Соотношение уровней ММП-9 и ТИМП-1 у больных I и II групп.

до 2,8 [0,9; 3,1] мг/л в I группе ( $p=0,00034$ ) и с 67,4 [35,2; 87,9] до 1,9 [0,7; 3,2] мг/л во II группе ( $p=0,00013$ ). Достоверных взаимосвязей между уровнем СРБ и ММП-9 через 6 мес. лечения выявлено не было.

Одним из наиболее важных показателей, позволяющих судить о негативном влиянии системы ММП на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, является соотношение ММП-9 к ТИМП-1 (ММП-9/ТИМП-1). При первичном обследовании пациентов соотношение ММП-9/ТИМП-1 не имело значимых различий. Через 6 мес. лечения наблюдалось существенное уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1 только у пациентов, принимавших спиронолактон, положительной динамики данного соотношения во II группе не наблюдалось (рисунок 2).

## Обсуждение

Проведенные клинические исследования доказывают, что при тяжелом течении COVID-19 в миокарде возникает выраженное воспаление и некроз кардиомиоцитов. Изменения, запускаемые инвазией вируса SARS-CoV-2, способствуют значительному развитию фиброзных изменений [10]. Известно, что чрезмерное повышение концентрации ММП-9 и дефицит ТИМП-1 приводят к деградации межклеточного матрикса, развитию выраженной дилатации полости ЛЖ и быстрому прогрессированию систолической сердечной недостаточности. Уменьшение активности системы ММП свидетельствует об уменьшении степени фиброза.

В настоящем исследовании было показано, что дополнительное назначение спиронолактона в комплексном лечении пациентов с ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ,

перенесших COVID-19, способствовало снижению плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1.

В фундаментальном исследовании Wang WC, et al. [11] было убедительно продемонстрировано значение спиронолактона в уменьшении воспаления и фиброза миокарда у мышей с аутоиммунным миокардитом.

Спиронолактон за счет ингибирования воспалительных цитокинов и ММП у пациентов с ХСН улучшал чувствительность клеток к инсулину [12]. Современные представления о фармакологических эффектах спиронолактона доказывают его способность ингибировать провоспалительные и профибротические эффекты альдостерона.

При лечении спиронолактоном наблюдается достоверное уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1, что свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования.

## Заключение

Полученные результаты подтверждают значимое снижение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших COVID-19. Описанные антифибротические эффекты спиронолактона позволяют рекомендовать использование данного препарата у этой категории больных для уменьшения негативного влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

## Литература/References

- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
- Chazova IE, Mironova OI. COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2020;92(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020;92(9):4-7. doi:10.26442/00403660.2020.09.000742.
- Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. Mol Endocrinol. 2013;27:2028-40. doi:10.1210/me.2013-109.
- Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: Bromhexine and Spirinolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). Kardiologiya. 2020;60(11):4-15. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин и Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4-15. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1440.
- Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. FrontMed (Lausanne). 2020;7:453. doi:10.3389/fmed.2020.00453.
- Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. The role of matrix metalloproteinase 9 in left ventricular myocardial remodeling. Russian Medical Journal 2020;10:17-9. (In Russ.) Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. Русский Медицинский Журнал. 2020;10:17-9. EDN JTSHDD.

7. Li MJ, Huang CX, Okello E, Yanhong T, et al. Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Can J Cardiol.* 2009 Sep;25(9):523-6. doi:10.1016/s0828-282x(09)70138-2.
8. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
9. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 2: Correction of Myocardial Systolic Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(2):170-5. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(2):170-5. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-14.
10. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
11. Wang WK, Wang B, Cao XH, et al. Spironolactone alleviates myocardial fibrosis via inhibition of Ets-1 in mice with experimental autoimmune myocarditis. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):369. doi:10.3892/etm.2022.11296.
12. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):398-403. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.039.