



Оценка уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с аритмией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Логинова Е. Н.¹, Нечаева Г. И.¹, Дакуко А. Н.¹, Богатырев И. В.¹, Потапов В. В.^{1,2}, Кириченко А. Н.¹, Шарун И. В.³

Цель. Изучить взаимосвязь уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с морфофункциональными изменениями миокарда у пациентов с нарушениями ритма сердца на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование включены пациенты молодого и среднего возраста с аритмическим синдромом на фоне НДСТ: группа 1 (18-44 лет, n=127), группа 3 (45-59 лет, n=10). В группы контроля (n=30, группа 2; n=8, группа 4) включены добровольцы с единичными фенотипическими признаками НДСТ, сопоставимые по возрасту и полу. Выполнено стандартное клиническое обследование, 72-часовое мониторирование электрокардиограммы, Speckle-tracking эхокардиография, оценка уровня NT-proBNP.

Результаты. У пациентов 1 и 3 групп отмечено статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP по сравнению с группами контроля. При этом средний уровень NT-proBNP в исследуемых группах не превышал референсных значений. Выявлены достоверные корреляционные связи между NT-proBNP и частотой сердечных сокращений ($r_1=0,462$, $p=0,010$; $r_3=0,397$, $p=0,034$), уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1=0,496$, $p=0,001$; $r_3=0,401$, $p=0,043$), наличием пролапса митрального клапана ($r_1=0,469$, $p=0,002$) и митральной регургитации ($r_1=0,53$, $p=0,008$), желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) III ($r_1=0,582$, $p=0,045$), IVa ($r_1=0,39$, $p=0,042$) и V классов ($r_1=0,397$, $p=0,037$); сердечным индексом ($r_1=-0,329$, $p=0,037$) и фракцией выброса ($r_1=-0,407$, $p=0,044$). Однако достоверной корреляции между глобальной продольной деформацией левого желудочка с уровнем NT-proBNP не выявлено.

Заключение. В исследовании продемонстрирована ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом НДСТ, пролапсом митрального клапана, митральной регургитацией, ЖЭС, что позволяет использовать данный биомаркер в качестве дополнительного диагностического критерия изменения сердечной мышцы на фоне НДСТ.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, аритмия, NT-proBNP.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность за помощь в проведении исследования: Зыкиной Анне Владимировне, доктору физико-

математических наук, заведующей кафедрой "Прикладная математика и фундаментальная информатика" ФГАОУ ВО ОмГТУ.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²БУЗОО Клинический диагностический центр, Омск; ³ФГАОУ ВО Омский государственный технический университет, Омск, Россия.

Логинова Е. Н.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Дакуко А. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8390-343X, Богатырев И. В. — студент 615 группы лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4016-2023, Потапов В. В. — к.м.н., зав. отделом функциональных методов исследований; доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-3823-7367, Кириченко А. Н. — м.н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-8411-0973, Шарун И. В. — старший преподаватель кафедры "Прикладная математика и фундаментальная информатика" факультета информационных технологий и компьютерных систем, ORCID: 0000-0002-3643-560X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ekaterina.n.loginova@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ПМК — пролапс митрального клапана, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 18.10.2023

Рецензия получена 22.10.2023

Принята к публикации 14.11.2023



Для цитирования: Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н., Богатырев И. В., Потапов В. В., Кириченко А. Н., Шарун И. В. Оценка уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с аритмией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5641. doi:10.15829/1560-4071-2023-5641. EDN QLTPNO

Assessment of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with arrhythmia due to undifferentiated connective tissue disease

Loginova E. N.¹, Nechaeva G. I.¹, Dakuko A. N.¹, Bogatyrev I. V.¹, Potapov V. V.^{1,2}, Kirichenko A. N.¹, Sharun I. V.³

Aim. To study the relationship between the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and myocardial abnormalities in patients with cardiac arrhythmias due to undifferentiated connective tissue disease (UCTD).

Material and methods. This cross-sectional comparative study included young and middle-aged patients with arrhythmias due to UCTD: group 1 (18-44 years old, n=127), group 3 (45-59 years old, n=10). The control groups (n=30, group 2; n=8, group 4) included volunteers with single phenotypic signs of UCTD, comparable in age and sex. A standard clinical examination, 72-hour electrocardiographic monitoring, Speckle-tracking echocardiography, and NT-proBNP level assessment were performed.

Results. In patients of groups 1 and 3, a significant increase in the concentration of NT-proBNP was noted compared to the control groups. At the same time, the average NT-proBNP level in the study groups did not exceed the reference values. Significant correlations were revealed between NT-proBNP and heart rate ($r_1=0,462$, $p=0,010$; $r_3=0,397$, $p=0,034$), UCTD diagnostic cut-off level ($r_1=0,496$, $p=0,001$; $r_3=0,401$, $p=0,043$), the presence of mitral valve prolapse ($r_1=0,469$, $p=0,002$) and mitral regurgitation ($r_1=0,53$, $p=0,008$), premature ventricular contractions (PVCs) of class III ($r_1=0,582$, $p=0,045$), IVa ($r_1=0,39$, $p=0,042$) and V ($r_1=0,397$, $p=0,037$); cardiac index ($r_1=-0,329$, $p=0,037$) and ejection fraction ($r_1=-0,407$, $p=0,044$).

However, no significant correlation was found between the left ventricular global longitudinal strain and NT-proBNP level.

Conclusion. The study demonstrated the association of NT-proBNP level with UCTD diagnostic cut-off level, mitral valve prolapse, mitral regurgitation, and PVCs, which makes possible the use of this biomarker as an additional diagnostic criterion for myocardial changes in against the background of UCTD.

Keywords: undifferentiated connective tissue disease, arrhythmia, NT-proBNP.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20100 "Assessment of structural and functional myocardial changes in patients with undifferentiated connective tissue disease living in Omsk and the Omsk Oblast" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Acknowledgments. The team of authors is grateful to Anna Vladimirovna Zykina, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head of the Department of Applied Mathematics and Fundamental Informatics of the Omsk State Technical University for assistance in study management.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²Clinical Diagnostic Center, Omsk; ³Omsk State Technical University, Omsk, Russia.

Loginova E. N. * ORCID: 0000-0002-0601-7044, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Dakuko A. N. ORCID: 0000-0001-8390-343X, Bogatyrev I. V. ORCID: 0000-0003-4016-2023, Potapov V. V. ORCID: 0000-0002-3823-7367, Kirichenko A. N. ORCID: 0000-0002-8411-0973, Sharun I. V. ORCID: 0000-0002-3643-560X.

*Corresponding author: ekaterina.n.loginova@yandex.ru

Received: 18.10.2023 **Revision Received:** 22.10.2023 **Accepted:** 14.11.2023

For citation: Loginova E. N., Nechaeva G. I., Dakuko A. N., Bogatyrev I. V., Potapov V. V., Kirichenko A. N., Sharun I. V. Assessment of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with arrhythmia due to undifferentiated connective tissue disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5641. doi:10.15829/1560-4071-2023-5641. EDN QLTPNO

Ключевые моменты

- Аритмии широко распространены у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нередко являются причиной внезапной сердечной смерти.
- Ассоциация N-концевого промозгового натрийуретического пептида с желудочковой экстрасистолой и митральной регургитацией у молодых пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани свидетельствует о диагностической роли биомаркера у данной когорты пациентов.
- Результаты исследования в будущем могут способствовать разработке индивидуальных программ ведения пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

Key messages

- Arrhythmias are common in patients with undifferentiated connective tissue disease and are often the cause of sudden cardiac death.
- The association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with premature ventricular contractions and mitral regurgitation in young patients with undifferentiated connective tissue disease suggests its diagnostic role in this cohort of patients.
- The study results in the future may contribute to the development of individual programs for the management of patients with connective tissue disease.

За последнее десятилетие в России отмечается рост внезапной сердечной смерти (ВСС), в т.ч. среди лиц молодого, трудоспособного возраста; ведущим механизмом развития ВСС у молодых признаны нарушения ритма и проводимости сердца [1]. Такая же тенденция характерна и для пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), распространенность которой в общей популяции достигает 1:5 [1, 2]. Морфологическое исследование миокарда жертв ВСС аритмического генеза у пациентов с фенотипическими проявлениями НДСТ продемонстрировало неравномерную гипертрофию и атрофию отдельных кардиомиоцитов с периваскулярным разрастанием рыхлой соединительной ткани (субклинический фиброз), что, возможно, служит основой электрической нестабильности миокарда [3]. При этом в популяционном мультиэтническом исследовании (MESA Study) бы-

ла выявлена взаимосвязь между фиброзом миокарда (подтвержденным при магнитно-резонансной томографии) и увеличением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), в т.ч. в когорте практически здоровых людей [4]. Бесспорно, наиболее важную роль NT-proBNP играет в скрининге, оценке эффективности терапии и прогнозировании риска развития осложнений хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5]. Однако за последние годы накоплено достаточно объективных данных о прогностической роли NT-proBNP у пациентов без клинических проявлений ХСН, включая бессимптомную патологию миокарда и синдром Марфана [6-9]. Ключевая роль в повышении биомаркера при наследственных нарушениях соединительной ткани реализуется через трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), повышение которого встречается и при НДСТ [9, 10]. Учитывая довольно высокую распространенность НДСТ, наличие начальных признаков фиброза миокарда у жертв внезапной аритмической смерти при НДСТ, а также данные о взаимосвязи уровня NT-proBNP с объемом

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика исследуемых групп

Параметры, ед.	Группа 1 (n=127)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=10)	Группа 4 (n=8)	p
Средний возраст, годы	30,82±8,17	34,13±6,87	50,10±3,24	54,00±3,85	p ₁₋₂ =0,426 p ₃₋₄ =0,067
Пол: Ж/М, n (%)	84/43 (66%/34%)	21/9 (70%/30%)	7/3 (70%/30%)	5/3 (60%/40%)	p ₁₋₂ =0,689 p ₃₋₄ =0,786
ИМТ, кг/м ²	18,75±1,47	21,42±1,96	21,12±2,42	24,35±1,55	p ₁₋₂ =0,001 p ₃₋₄ =0,005
Индекс Варге	1,57±0,15	2,10±0,23	1,61±0,23	1,89±0,15	p ₁₋₂ =0,001 p ₃₋₄ =0,009
ДП НДСТ, баллы	35,01±8,97	15,29±1,45	31,28±5,82	14,73±1,16	p ₁₋₂ =0,001 p ₃₋₄ =0,001
ЧСС, уд./мин	80,62±12,51	80,20±12,42	78,88±14,87	71,50±7,23	p ₁₋₂ =0,868 p ₃₋₄ =0,054
САД, мм рт.ст.	116,27±5,61	118,57±5,48	119,80±5,14	123,13±2,70	p ₁₋₂ =0,792 p ₃₋₄ =0,118
ДАД, мм рт.ст.	67,28±5,96	69,47±5,98	70,80±3,40	73,25±3,54	p ₁₋₂ =0,877 p ₃₋₄ =0,055
СИ, л/мин/м ²	2,537±0,531	2,836±0,698	2,388±0,473	2,79±0,907	p ₁₋₂ =0,365 p ₃₋₄ =0,274
ФВ, %	70,297±8,079	70,27±5,863	71,95±5,716	72,388±4,88	p ₁₋₂ =0,986 p ₃₋₄ =0,866
ПМК, n (%)	55 (43%)	2 (7%)	3 (30%)	0	p ₁₋₂ =0,011 p ₃₋₄ =0,114
Митральная регургитация, n (%)	55 (43%)	5 (17%)	3 (30%)	1 (12%)	p ₁₋₂ =0,027 p ₃₋₄ =0,423
Трикуспидальная регургитация, n (%)	44 (35%)	8 (27%)	5 (50%)	1 (12%)	p ₁₋₂ =0,407 p ₃₋₄ =0,115

Примечание: данные в таблице указаны как среднее значение ± стандартное отклонение; p — статистическая значимость межгрупповых различий.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДП НДСТ — диагностический порог недифференцированной дисплазии соединительной ткани, ИМТ — индекс массы тела, ПМК — пролапс митрального клапана, САД — систолическое артериальное давление, СИ — сердечный индекс, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

миокардиального экстрацеллюлярного матрикса, целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи уровня NT-proBNP с морфофункциональными изменениями миокарда у пациентов с нарушениями ритма сердца на фоне НДСТ.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Протокол № 7 от 06 апреля 2022г). До включения в исследование у всех участников получено Информированное согласие на участие в исследовании.

В течение 2022г в одномоментное сравнительное исследование, с учетом прогрессивного течения диспластического процесса, включали пациентов молодого и среднего возраста с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, наблюдавшихся амбулаторно на базе университетской клиники ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России: группа 1 (18-44 лет, n=127), груп-

па 3 (45-59 лет, n=10). В группы контроля включены добровольцы с единичными фенотипическими признаками НДСТ, сопоставимые по возрасту и полу: группа 2 (18-44 лет, n=30), группа 4 (45-59 лет, n=8). Критерии включения: указание на наличие аритмического синдрома в анамнезе; возраст 18-44 года (молодой возраст), 45-59 лет (средний возраст); наличие признаков НДСТ с показателем прогноза течения НДСТ >17 баллов [11]; добровольное информированное согласие пациента на участие в проведении исследования. Критерии невключения: наличие дифференцированных, наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данло и т.д.); деформации скелета в результате травматических повреждений; наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний; наличие заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ХСН (в т.ч. с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)), пороки сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение); алкоголизм, наркомания, использование препаратов,

Таблица 2

Частота встречаемости ЖЭС в 1 и 3 группах

Класс ЖЭС	Группа 1 (n=127)	Группа 3 (n=10)
ЖЭС I класса, n (%)	59 (46,50%)	2 (20%)
ЖЭС II класса, n (%)	36 (28,30%)	4 (40%)
ЖЭС III класса, n (%)	12 (9,50%)	3 (30%)
ЖЭС IVa класса, n (%)	19 (14,70%)	1 (10%)
ЖЭС IVb класса, n (%)	3 (2,40%)	—
ЖЭС V класса, n (%)	2 (1,60%)	—

Сокращение: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия.

которые могут повлиять на результат исследования (кардиотоксические (химиотерапевтические) препараты, сакубитрил/валсартан, антиаритмические лекарственные средства); беременность и лактация; невыполнение пациентом протокола исследования.

Участникам всех групп исследования проводили сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование с определением индекса массы тела и индекса Варге, определение диагностического порога НДСТ [11]. Оценка сывороточного уровня NT-proBNP проводилась методом иммуноферментного анализа в Академическом центре лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Нарушения сердечного ритма и проводимости были верифицированы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и 72-ч мониторинга ЭКГ. Кроме того, всем участникам исследования проведена трансторакальная эхокардиография и Speckle-tracking эхокардиография с определением изменений продольной деформации миокарда ЛЖ.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью следующих пакетов для языка Python: SciPy, Pandas, Pyplot и Seaborn. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) значения и стандартного отклонения средней (SD). Статистическую значимость различий определяли с использованием параметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ непрерывных признаков производился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для корреляционного анализа качественных показателей использовался коэффициент Спирмена.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Результаты

В ходе исследования установлено, что для пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ характерны статистически значимо более низкие показатели индекса массы тела и индекса Варге на фоне более высокого диагностического порога НДСТ. Показатели частоты сердечных сокращений и артериального давления в исследуемых группах значимо не отличались, отмечалась склонность к гипотонии, особенно у пациентов с выраженной диспластической стигматизацией (табл. 1).

Статистически значимо чаще в группе пациентов молодого возраста с аритмическим синдромом отмечалось наличие пролапса митрального клапана (ПМК) и митральной регургитации (МР) по сравнению с участниками контрольной группы; в группах среднего возраста различия были статистически не значимы.

По данным 72-ч мониторинга ЭКГ у всех пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ выявлена наджелудочковая экстрасистолия. Частота встречаемости желудочковых экстрасистол (ЖЭС, согласно классификации (B. Lown и M. Wolf (1971), в модификации M. Ryan и сотр. (1975)) представлена в таблице 2.

На рисунке 1 представлена оценка глобальной продольной деформации ЛЖ в исследуемых группах. Несмотря на то, что медиана показателей продольного стрейна была в пределах нормальных значений, показатели у пациентов первой группы были статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Среди участников среднего возраста получены подобные, но недостоверные отличия.

В ходе исследования отмечено статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP у пациентов 1, 3 групп по сравнению с группами контроля (рис. 2). При этом в целом средний уровень содержания в сыворотке крови NT-proBNP не превышал референсных значений.

Учитывая влияние гормонального фона на уровень NT-proBNP, проведен анализ данных в зависимости от пола. Отмечены значимо более высокие показатели средних значений NT-proBNP у всех женщин исследуемых групп: 49,77 пг/мл у женщин vs 38,1 пг/мл у мужчин в группе 1 ($p=0,037$), 27,32 пг/мл у женщин vs 13,45 пг/мл у мужчин в группе 2 ($p=0,044$), 49,52 пг/мл у женщин vs 16,11 пг/мл у мужчин в группе 3 ($p=0,036$). В группе контроля 4 тенденции к увеличению биомаркера у женщин была статистически не значима. Тенденции к увеличению средних значений NT-proBNP с возрастом отмечено не было.

При проведении корреляционного анализа в группах пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (r_1 — корреляции внутри группы 1, r_3 — корреляции внутри группы 3) выявлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь

уровня NT-proBNP: с частотой сердечных сокращений ($r_1=0,462$, $p=0,010$; $r_3=0,397$, $p=0,034$), с уровнем диагностического порога НДСТ ($r_1=0,496$, $p=0,001$; $r_3=0,401$, $p=0,043$), с наличием ПМК ($r_1=0,469$, $p=0,002$) и МР ($r_1=0,53$, $p=0,008$), с наличием ЖЭС III ($r_1=0,582$, $p=0,045$), ЖЭС IVa ($r_1=0,39$, $p=0,042$), V классов ($r_1=0,397$, $p=0,037$); отмечена обратная слабой и средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с сердечным индексом ($r_1=-0,329$, $p=0,037$) и ФВ ($r_1=-0,407$, $p=0,044$). Однако достоверной корреляции в целом между глобальной продольной деформацией ЛЖ с уровнем NT-proBNP не выявлено.

Обсуждение

Результаты ряда крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что даже незначительное повышение NT-proBNP может отражать начальную стадию сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет своевременно выявлять бессимптомных пациентов с формирующимся нарушением структуры и функции миокарда [5-7]. В нашем исследовании впервые при НДСТ была проведена оценка уровня NT-proBNP у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ. Средний уровень данного маркера у участников исследования не превышал референсных значений (<125 пг/мл), при этом в 1 и 3 группах пациентов отмечены статистически значимо более высокие концентрации в сыворотке крови данного биомаркера, что может свидетельствовать о начальных этапах периваскулярного разрастания соединительной ткани в миокарде [3]. На наш взгляд, следует учитывать более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, по сравнению с группами контроля, поскольку в исследовании MESA-Study была выявлена прямая корреляционная зависимость между повышением уровня NT-proBNP (начиная с 10 пг/мл) и фракцией внеклеточного объема миокарда, подтвержденной при магнитно-резонансной томографии [4]. Отсутствие в исследуемых группах достоверной корреляции между уровнем NT-proBNP и глобальной продольной деформацией ЛЖ (коррелирующей со степенью миокардиального фиброза по данным Lisi M, et al. (2022) [12]), по нашему мнению, не исключает ранней доклинической стадии формирования фиброза миокарда.

В то же время выявленная в группе 1 статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с частотой сердечных сокращений, величиной диагностического порога НДСТ, наличием ЖЭС высоких градаций согласуется с данными исследования Schaeffer BN, et al. (2015), продемонстрировавшего предиктивную роль биомаркера в отношении ранней диагностики желудочковых нарушений ритма у пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани [9]. Наличие в группе 1 статистически зна-

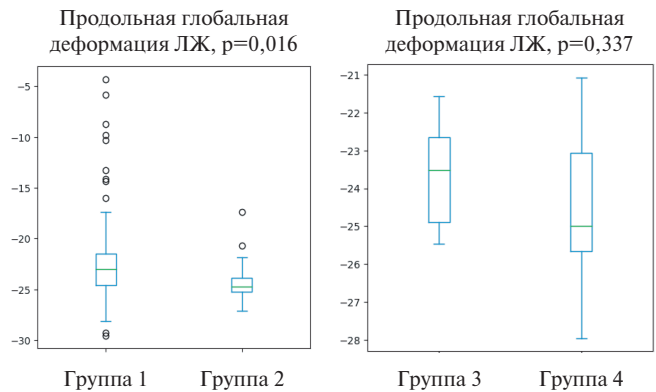


Рис. 1. Результаты исследования глобальной продольной деформации миокарда в исследуемых группах.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

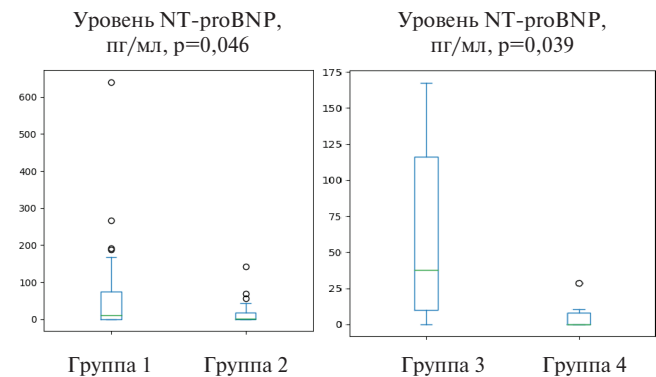


Рис. 2. Результаты исследования уровня NT-proBNP в исследуемых группах.

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

чимой взаимосвязи уровня NT-proBNP с сердечным индексом и ФВ подтверждает данные Juhl MM, et al. (2017) и позволяет предположить наличие у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ ранней стадии снижения сократительной функции миокарда [13]. Кроме того, установлена прямая средней степени зависимости статистически значимая взаимосвязь уровня NT-proBNP с наличием ПМК и МР в группе 1, что, по-видимому, связано с механическим влиянием пролабирующих створок на миокард и гемодинамическими нарушениями. При этом в исследовании Gallo G, et al. (2020) была отмечена худшая выживаемость пациентов с МР и уровнем NT-proBNP >31 пг/мл, не превышающим общепринятых референсных значений [14]. В исследовании Park SJ, et al. (2017) даже у пациентов с сохранной ФВ на фоне МР при повышении уровня NT-proBNP отмечен неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз [15]. По мнению Gallo G, et al. (2020), использование данного лабораторного биомаркера может представлять собой важный инструмент для диагностики сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПМК и МР до раз-

вития гемодинамических последствий на доклинической стадии повреждения миокарда [14].

Однако существует и ряд спорных аспектов в отношении диагностической и прогностической роли NT-proBNP у молодых, мало- или асимптомных пациентов с НДСТ. В настоящее время не установлен согласованный пороговый уровень биомаркера для разных возрастных групп и заболеваний вне ХСН [14]. Модуляторами уровня NT-proBNP при НДСТ, как и в популяции, являются пол, возраст, масса тела и функция почек (для пациентов с НДСТ характерна внутриклубочковая гиперфилтрация), что представляет собой потенциальные факторы, искажающие результаты [2, 5, 6, 13]. Широкое внедрение в клиническую практику лабораторного исследования NT-proBNP у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ может быть ограничено и экономическим фактором. В то же время следует помнить, что данный биомаркер позволяет получить точную прогностическую информацию о неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях у пациентов не только с ХСН, но и с другой кардиальной патологией, а также без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистой патологии [5-7].

Ограничения исследования. Учитывая небольшой размер выборки, результаты исследования не могут быть распространены на всю популяцию пациентов с НДСТ; исследованию присущи ограничения не-

рандомизированных, одноцентровых, сравнительных исследований.

Заключение

В исследовании продемонстрирована ассоциация уровня NT-proBNP с диагностическим порогом НДСТ, ПМК, МР, ЖЭС, что позволяет использовать данный биомаркер в качестве дополнительного диагностического критерия изменения сердечной мышцы на фоне НДСТ. Результаты исследования в будущем могут способствовать разработке индивидуальных программ ведения пациентов с дисплазиями соединительной ткани.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность за помощь в проведении исследования: Зыкиной Анне Владимировне, доктору физико-математических наук, заведующей кафедрой "Прикладная математика и фундаментальная информатика" ФГАОУ ВО ОмГТУ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Литература/References

1. National recommendations on risk determination and prevention of sudden cardiac death (second edition). Moscow: MedPraktika-M Publishing House. 2018. p. 247. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: ИД "МедПрактика-М". 2018. p. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
2. Nechaeva GI, Martynov AI. Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media. 2023. p. 432. (In Russ.) Нецаева Г.И., Мартынов А.И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЕОТАР-Медиа. 2023. p. 432. ISBN: 978-5-9704-7325-2.
3. Shilova MA. Sudden cardiac death of persons of young age: risk factors, causes, morphological equivalents. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(6):25-34. (In Russ.) Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(6):25-34. doi:10.18565/cardio.2015.7.78-83.
4. Almeida AG. NT-proBNP and Myocardial Fibrosis: The Invisible Link Between Health and Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(25):3110-2. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.010.
5. Drapkina OM, Shepel RN, Dzhoieva ON. Natriuretic peptides: new problems — new solutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3102. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Джиоева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. doi:10.15829/1728-8800-2021-3102.
6. Chaulin AM, Duplakov DV. Elevation of natriuretic peptides not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S4):4140. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
7. Ullah A, Sajid S, Qureshi M, et al. Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. Cureus. 2023;15(7):e42081. doi:10.7759/cureus.42081.
8. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
9. Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. Clin Res Cardiol. 2015;104(12):1054-63. doi:10.1007/s00392-015-0873-9.
10. Timofeev EV, Malev EG, Luneva EB, et al. Activity of transforming growth factor-β in young people with marfanoid appearance. Pediatr. 2019;10(1):49-56. (In Russ.) Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунова Е.Б. и др. Активность трансформирующего фактора роста-β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019;10(1):49-56. doi:10.17816/PED10149-56.
11. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;13(12):137-209. (In Russ.) Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(12):137-209. doi:10.14300/mnnc.2018.13037.
12. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. Heart Fail Rev. 2022;27(5):1857-67. doi:10.1007/s10741-022-10214-0.
13. Juhl MM, Malhotra P, Kehi DW, et al. Natriuretic peptides in the evaluation and management of degenerative mitral regurgitation: A systematic review. Heart. 2017;103(10):738-44. doi:10.1136/heartjnl-2016-310547.
14. Gallo G, Forte M, Stanzione R, et al. Functional Role of Natriuretic Peptides in Risk Assessment and Prognosis of Patients with Mitral Regurgitation. J Clin Med. 2020;9(5):1348. doi:10.3390/jcm9051348.
15. Park SJ, Cho EJ, Ahn J, et al. Additive prognostic values of NT-proBNP and exercise stress echocardiography in asymptomatic patients with degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. Int J Cardiol. 2017;236:387-92. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.063.