

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Распространенность миокардита у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом

ФП у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогноз

Ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек при амилоидозе сердца и гипертрофической кардиомиопатии

Нейтрофильные гранулоциты и диффузное поражение коронарных артерий

Катестатин в патогенезе СНсФВ у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Уровни фекального зонулина и кальпротектина и факторы сердечно-сосудистого риска

NT-proBNP и аритмия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

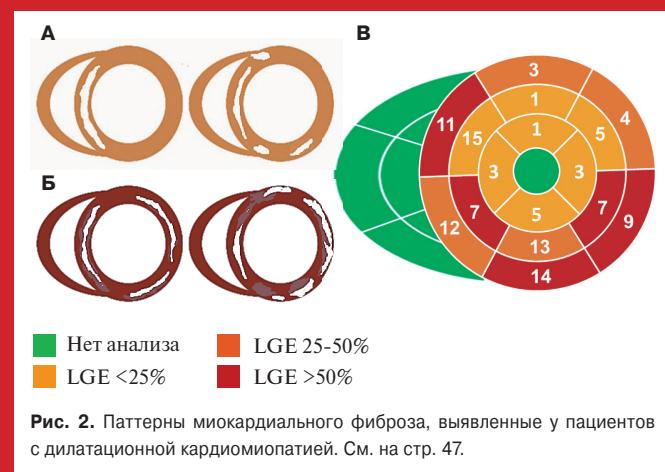


Рис. 2. Паттерны миокардиального фиброза, выявленные у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. См. на стр. 47.



В ФОКУСЕ:

Миокардит, эндокардит и кардиомиопатии

Маркеры диагностики и факторы риска

№ 11 | 2023



Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие на метаболические показатели³



... 51 адреноолокатор селективный

14 Гаулерок · Для приема внутрь



- Один раз в сутки¹
 - Два механизма действия¹

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность любой степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небилогола. Препарат Небилог® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечебная

для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Неопил® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (истолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синуаортикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее

С осторожностью: почечная недостаточность I-яющей степени (скорость клубочкового фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гипертрофия шитовидной железы.

сторожка), почечные подсумки (также стенты), спираль мюнховской фильтрации (ОМФ) (до 500 мкм в диаметре), золотые пластины поверхности тела), сократившие дистензии, гипотрофии цитоидной железы; алергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром

Справка о применении лекарственного препарата Невильт® от 07.10.2022.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Небудет от 07.10.2022 РИУ №Р 04.2022_В01/print. Дата утверждения 11.2022.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10
ЕИУ «Башня на набережной», блок 5 Тел: +7(495) 785 01 00, факс: +7(495) 785 01 01 <http://www.berlin-chemie.ru>



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (11) 2023

издается с 1996 г.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год.
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI

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

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам
и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 20.11.2023

Цена свободная

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кашталаев В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

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

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

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

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Абдулаев А. А.</i> (Махачкала)	<i>Либис Р. А.</i> (Оренбург)
<i>Атьков О. Ю.</i> (Москва)	<i>Недбайкин А. М.</i> (Брянск)
<i>Арутюнов Г. П.</i> (Москва)	<i>Недогода С. В.</i> (Волгоград)
<i>Габинский Я. Л.</i> (Екатеринбург)	<i>Олейников В. Э.</i> (Пенза)
<i>Гафаров В. В.</i> (Новосибирск)	<i>Палеев Ф. Н.</i> (Москва)
<i>Говорин А. В.</i> (Чита)	<i>Покровский С. Н.</i> (Москва)
<i>Дземешкевич С. Л.</i> (Москва)	<i>Першуков И. В.</i> (Воронеж)
<i>Дупляков Д. В.</i> (Самара)	<i>Протасов К. В.</i> (Иркутск)
<i>Караськов А. М.</i> (Новосибирск)	<i>Торина Т. В.</i> (Ленинградская область)
<i>Концевая А. В.</i> (Москва)	<i>Хлудеева Е. А.</i> (Владивосток)
<i>Лебедев Д. С.</i> (Санкт-Петербург)	<i>Шульман В. А.</i> (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Карлен Адамян</i> (Армения)	<i>Жильбер Массар</i> (Франция)
<i>Стефан Анкер</i> (Германия)	<i>Маркку Ниеминен</i> (Финляндия)
<i>Салим Беркинбаев</i> (Казахстан)	<i>Питер Нильсон</i> (Швеция)
<i>Рихард Чешка</i> (Чешская республика)	<i>Джанфранко Парати</i> (Италия)
<i>Франческо Косентино</i> (Италия)	<i>Михаил Попович</i> (Мoldova)
<i>Роберто Феррари</i> (Италия)	<i>Фаусто Дж. Пинто</i> (Португалия)
<i>Жан Шарль Фрушар</i> (Франция)	<i>Адам Торбички</i> (Польша)
<i>Владимир Габинский</i> (США)	<i>Ярле Вааге</i> (Норвегия)
<i>Владимир Коваленко</i> (Украина)	<i>Панагиотис Вардас</i> (Греция)
<i>Мишель Комажда</i> (Франция)	<i>Маргус Виигимаа</i> (Эстония)
<i>Равшанбек Курбанов</i> (Узбекистан)	<i>Хосе-Луис Заморано</i> (Испания)
<i>Стивен Лениц</i> (США)	

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжков Е. А., Рыжкова Е. В.*

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Корякин В. Ю., Добринина Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, DOAJ, Russian Science Citation Index

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Nº 28 (11) 2023

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

- Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)
- Roman A. Libis* (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

- Karlen Adamyan* (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
- Gilbert Massard* (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

- Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*
Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru
Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*
Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*
Senior translator *Anton S. Kleschenogov*
Design, desktop publishing *Valentin Yu. Korjakin, Dobrynina E. Yu*
Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru
Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru
-

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МИОКАРДИТ, ЭНДОКАРДИТ И КАРДИОМИОПАТИИ

Лутохина Ю. А., Благова О. В., Коган Е. А., Нартов А. А., Нартова В. Р., Заклязьминская Е. В., Дземешкевич С. Л. Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

Самородская И. В., Какорина Е. П., Чернявская Т. К. Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учета

Майрина С. В., Макаров И. А., Митрофанова Л. Б., Вонский М. С., Рунов А. Л., Папко К. А., Моисеева О. М. Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом

Вайханская Т. Г., Дубовик Т. А., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г. Фибрилляция предсердий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогностическая значимость

Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Кудрявцева М. М., Голухов Г. Н. Сравнение амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии: ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек

Мясников Р. П., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А., Киселева А. В., Куликова О. В., Мешков А. Н., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Дивашук М. Г., Рыжкова Е. В., Харлап М. С., Драпкина О. М. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии

Шадрина У. М., Коржова М. А., Лицкевич Н. О., Антонова И. В., Гордеев М. Л., Демченко Е. А., Митрофанова Л. Б., Иртюга О. Б. Клинико-патоморфологические особенности пациентов с инфекционным эндокардитом нативных и протезированных клапанов сердца

МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ И ФАКТОРЫ РИСКА

Захарьян Е. А., Фомочкина И. И. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностю атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца

Филатова А. Ю., Ларина Е. А., Афанасьева О. И., Ильина Л. Н., Радюхина Н. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Ширяев А. А., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Покровский С. Н., Арефьева Т. И. Количество нейтрофильных гранулоцитов крови ассоциировано с диффузным поражением коронарных артерий у больных с повышенной концентрацией липопroteида (а)

MYOCARDITIS, ENDOCARDITIS AND CARDIOMYOPATHY

7 Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Kogan E. A., Nartov A. A., Nartova V. R., Zaklyazminskaya E. V., Dzemeshkevich S. L. Prevalence of myocarditis and its contribution to the course of primary myocardial hypertrophy

22 Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Chernyavskaya T. K. Mortality from alcoholic cardiomyopathy: evidence and statistical problems

28 Mairina S. V., Makarov I. A., Mitrofanova L. B., Vonsky M. S., Runov A. L., Papko K. A., Moiseeva O. M. Clinical and morphological myocardial changes in patients with post-COVID-19 syndrome

39 Vaikhanskaya T. G., Dubovik T. A., Levdansky O. D., Kurushko T. V., Danilenko N. G. Atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, risk factors and prognostic significance

53 Reznik E. V., Nguyen T. L., Kudryavtseva M. M., Golukhov G. N. Comparison of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: retrospective analysis of cardiac and kidney lesion

60 Myasnikov R. P., Kuzina N. N., Nefedova D. A., Kiseleva A. V., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kudryavtseva M. M., Mershina E. A., Divashuk M. G., Ryzhkova E. V., Kharlap M. S., Drapkina O. M. Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins

68 Shadrina U. M., Korzhova M. A., Litskevich N. O., Antonova I. V., Gordeev M. L., Demchenko E. A., Mitrofanova L. B., Irtyuga O. B. Clinical and morphological features of infective endocarditis of native and prosthetic heart valves

DIAGNOSTIC MARKERS AND RISK FACTORS

74 Zakharyan E. A., Fomochkina I. I. Relationship between apoptosis markers and the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease

82 Filatova A. Yu., Larina E. A., Afanasyeva O. I., Ilyina L. N., Radyukhina N. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Shiryaev A. A., Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Vasiliiev V. P., Pokrovsky S. N., Arefieva T. I. Number of blood neutrophil granulocytes is associated with diffuse coronary involvement in patients with increased lipoprotein (a)

Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Калюжин В. В.,
Калюжина Е. В., Смирнова И. Н., Сарычева Т. В.
Антропометрические особенности и функциональное
состояние сердечно-сосудистой системы
у квалифицированных спортсменов разных видов спорта

Гракова Е. В., Кольева К. В., Гусакова А. М.,
Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В.,
Сваровская А. В., Завадовский К. В.
Значимость катестатина в патогенезе сердечной
недостаточности с сохраненной фракцией выброса
левого желудочка у больных с неокклюзирующим
коронарным атеросклерозом

Колесова Е. П., Усольцев Д. А., Могучая Е. В.,
Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М.,
Маслянский А. Л., Мазинг А. В., Кибкало С. В.,
Васильева Е. Ю., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И.,
Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В.
Связь уровня фекального зонулина и кальпротектина
с факторами сердечно-сосудистого риска
и поражением органов-мишеней в выборке пациентов
с метаболическими нарушениями

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

СТРЕСС В ПОПУЛЯЦИИ

Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В.,
Куценко В. А., Драпкина О. М.
Оценка уровня хронического стресса во взрослой
популяции Владимирской области

Таратухин Е. О.
"Биология и биография": к вопросу о биосоциальном
патогенезе неинфекционной патологии

СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Успенский В. Е., Сапронков В. Л., Мазин В. И.,
Заварзина Д. Г., Малашичева А. Б., Иртюга О. Б.,
Моисеева О. М., Гордеев М. Л.
Машинное обучение при поиске взаимоотношений
размеров и структуры стенок восходящей аорты
при ее расширении различной степени

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Пироженко А. А., Рябцев А. С., Шлык С. В., Дроботя Н. В.,
Калтыкова В. В.
Клиническая эффективность фиксированной комбинации
амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов
с артериальной гипертензией и множественными
факторами риска

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

89 Garganeeva N. P., Taminova I. F., Kalyuzhin V. V.,
Kalyuzhina E. V., Smirnova I. N., Sarycheva T. V.
Anthropometric features and functional state
of the cardiovascular system in qualified athletes
of various sports

100 Grakova E. V., Kopieva K. V., Gusakova A. M.,
Smorgon A. V., Maltseva A. N., Mochula A. V.,
Svarovskaya A. V., Zavadovsky K. V.
Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure
with preserved ejection fraction in patients
with non-obstructive coronary artery disease

108 Kolesova E. P., Usoltsev D. A., Moguchaya E. V.,
Boyarinova M. A., Erina A. M., Tolkunova K. M.,
Maslyansky A. L., Mazing A. V., Kibkalo S. V.,
Vasilyeva E. Yu., Novikova N. S., Ermolenko E. I.,
Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Association of fecal zonulin and calprotectin levels
with cardiovascular risk factors and target organ damage
in a sample of patients with metabolic disorders

119 Loginova E. N., Nечаева Г. И., 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

STRESS IN THE POPULATION

125 Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V.,
Kutsenko V. A., Drapkina O. M.
Assessment of chronic stress in the adult population
of the Vladimir region

131 Taratukhin E. O.
Biology and biography: revisiting the biosocial pathogenesis
of non-communicable diseases

MODERN SCIENTIFIC TECHNOLOGIES

135 Uspensky V. E., Saprankov V. L., Mazin V. I.,
Zavarzina D. G., Malashicheva A. B., Irtyuga O. B.,
Moiseeva O. M., Gordeev M. L.
Machine learning in assessing the association between
the size and structure of the ascending aortic wall in patients
with aortic dilatation of varying severity

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

144 Pirozhenko A. A., Ryabtsev A. S., Shlyk S. V., Drobotya N. V.,
Kaltykova V. V.
Clinical efficacy of a fixed-dose combination of amlodipine/
indapamide/perindopril in patients with hypertension
and multiple risk factors



Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

Лутохина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Коган Е. А.¹, Нартов А. А.¹, Нартова В. Р.¹, Заклязьминская Е. В.^{2,3}, Дземешкевич С. Л.²

Цель. Оценить частоту миокардита у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда и изучить его вклад в течение заболевания.

Материал и методы. В исследование вошли 100 пациентов с первичной гипертрофией миокарда левого желудочка, 52 мужчины и 48 женщин, средний возраст 51,5±15,7 лет, срок наблюдения 10,4 [2;1; 36;1] мес. Всем пациентам выполнены: электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, а также ДНК-диагностика (n=96), морфологическое исследование миокарда (n=29), магнитно-резонансная томография сердца (n=31), мультиспиральная компьютерная томография сердца (n=26), определение титров антикардиальных антител (n=43), количественное определение свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и в моче методом иммунофиксации (n=10); сцинтиграфия миокарда с 99mTc-пиофосфатом (n=5); биопсия слизистой прямой кишки и/или поджочной жировой клетчатки на амилоид (n=9).

Результаты. У 68% была диагностирована истинная (sarcomeric) гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), у 16% — амилоидоз с поражением сердца, у 10% — болезни накопления, у 3% — нейромышечные заболевания, у 2% гипертрофия миокарда сочеталась с выраженной рестрикцией (смешанный фенотип), а у 1% — синдром LEOPARD. Сопутствующий миокардит диагностирован у 30% больных. При ГКМП миокардит выявлен в 31% случаев, у этих пациентов были достоверно выше функциональный класс сердечной недостаточности (хроническая сердечная недостаточность, 3 [2; 3] vs 2 [1; 3], p=0,026) и смертность (33,3% vs 6,4%, p=0,01). При амилоидозе частота миокардита составила 31,3%, у этих пациентов достоверно чаще наблюдалась желудочковая тахикардия: 80,0% vs 18,2%, p=0,036. Частота сопутствующего миокардита в подгруппе болезней накопления составила 30%: у 2 пациентов с болезнью Фабри и у 1 пациентки с болезнью Данона. Из трех пациентов с нейромышечными заболеваниями миокардит был диагностирован у 1, а в подгруппах с рестриктивным фенотипом и синдромом LEOPARD случаев миокардита зафиксировано не было. Лечение миокардита позволяло стабилизировать состояние пациентов.

Заключение. Наличие сопутствующего миокардита приводило к прогрессированию сердечной недостаточности, усугублению желудочковых нарушений ритма и как следствие увеличению риска внезапной сердечной-смерти, а также повышало вероятность летального исхода. Необходимо активно диагностировать и лечить миокардит у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда и в состоянии декомпенсации.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка, амилоидоз, болезнь Данона, болезнь Фабри, нейромышечные заболевания, биопсия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГБНУ Российской научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ³Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкина, Москва, Россия.

Лутохина Ю. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Нартов А. А. — студент института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-1561-6353, Нартова В. Р. — студент института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0086-375X, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, г.н.с. отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0939-1063.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lebedeva12@gmail.com

АНФ — антинуклеарный фактор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронарно-вирусная инфекция.

Рукопись получена 11.07.2023

Рецензия получена 20.08.2023

Принята к публикации 07.10.2023



Для цитирования: Лутохина Ю. А., Благова О. В., Коган Е. А., Нартов А. А., Нартова В. Р., Заклязьминская Е. В., Дземешкевич С. Л. Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5528. doi:10.15829/1560-4071-2023-5528. EDN VNCLSL

Prevalence of myocarditis and its contribution to the course of primary myocardial hypertrophy

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Kogan E. A.¹, Nartov A. A.¹, Nartova V. R.¹, Zaklyazminskaya E. V.^{2,3}, Dzemeshkovich S. L.²

Aim. To assess the incidence of myocarditis in patients with primary myocardial hypertrophy and to study its contribution to the disease course.

Material and methods. The study included 100 patients with primary left ventricular myocardial hypertrophy, 52 men and 48 women (mean age, 51,5±15,7 years; follow-up period 10,4 [2;1; 36;1] months). All patients underwent electrocardiography, 24-hour electrocardiographic monitoring, echocardiography, as well as DNA analysis (n=96), myocardium pathological study (n=29), cardiac magnetic resonance imaging

(n=31), cardiac multislice computed tomography (n=26), assessment of anti-cardiac antibodies (n=43), free light chain level in serum and urine by immunofixation method (n=10); 99mTc-pyrophosphate myocardial scintigraphy (n=5); biopsy of the rectal mucosa and/or subcutaneous fat for amyloid (n=9).

Results. In 68%, true (sarcomeric) hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was diagnosed, in 16% — amyloidosis with cardiac involvement, in 10% — storage diseases, in 3% — neuromuscular diseases, in 2% — myocardial hypertrophy

was combined with severe restriction (mixed phenotype), and in 1% — LEOPARD syndrome. Concomitant myocarditis was diagnosed in 30% of patients. In HCM, myocarditis was detected in 31% of cases. These patients had a significantly higher heart failure class (heart failure class 3 [2; 3] vs 2 [1; 3], p=0,026) and mortality (33,3% vs 6,4%, p=0,01). In amyloidosis, the incidence of myocarditis was 31,3%. In these patients, ventricular tachycardia was observed significantly more often: 80,0% vs 18,2% (p=0,036). The prevalence of concomitant myocarditis in the subgroup of storage diseases was 30%: 2 patients with Fabry disease and 1 patient with Danon disease. Of the three patients with neuromuscular diseases, myocarditis was diagnosed in 1. In the subgroups with the restrictive phenotype and LEOPARD syndrome, no cases of myocarditis were recorded. Treatment of myocarditis made it possible to stabilize the patients' condition.

Conclusion. Concomitant myocarditis led to heart failure progression, worsening ventricular arrhythmias and, as a consequence, an increased risk of sudden cardiac death. It is necessary to actively diagnose and treat myocarditis in patients with primary myocardial hypertrophy.

Keywords: myocardial hypertrophy, myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, amyloidosis, Danon disease, Fabry disease, neuromuscular diseases, myocardial biopsy.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow; ³N. P. Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Nartov A. A. ORCID: 0000-0003-1561-6353, Nartova V. R. ORCID: 0000-0002-0086-375X, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Dzemeshevich S. L. ORCID: 0000-0003-0939-1063.

*Corresponding author:
lebedeva12@gmail.com

Received: 11.07.2023 **Revision Received:** 20.08.2023 **Accepted:** 07.10.2023

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Kogan E. A., Nartov A. A., Nartova V. R., Zaklyazminskaya E. V., Dzemeshevich S. L. Prevalence of myocarditis and its contribution to the course of primary myocardial hypertrophy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5528. doi:10.15829/1560-4071-2023-5528. EDN VNCLSL

Ключевые моменты

- У трети пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда диагностирован сопутствующий миокардит.
- Частота сопутствующего миокардита максимальна при AL-амилоидозе (50%) и гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка (40%).
- Наличие сопутствующего миокардита приводит к прогрессированию сердечной недостаточности, усугублению желудочковых нарушений ритма и увеличению риска внезапной сердечной смерти.
- Назначение иммunoисупрессивной терапии миокардита позволяет стабилизировать состояние пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда.

Key messages

- A third of patients with primary myocardial hypertrophy are diagnosed with concomitant myocarditis;
- The frequency of concomitant myocarditis is maximum with AL amyloidosis (50%) and HCM in combination with left ventricular non-compaction (40%);
- Concomitant myocarditis leads to heart failure progression, worsening ventricular arrhythmias and increasing the sudden cardiac death risk;
- Prescribing immunosuppressive therapy for myocarditis allows stabilizing the condition of patients with primary myocardial hypertrophy.

В профессиональном сообществе кардиологов в последние годы активно обсуждается роль воспаления в формировании клинической картины у пациентов с различными кардиомиопатиями. Существуют две основных концепции, описывающие механизм формирования фенотипа у пациентов с сочетанием миокардита и кардиомиопатий. Первая говорит о том, что миокардит является триггером, который запускает реализацию аномальной генетической программы и приводит к развитию кардиомиопатии [1]. Эти сведения в первую очередь основаны на анализе пациентов с аритмогенной и дилатационной кардиомиопатией. Вторая концепция, напротив, предполагает, что генетически измененный миокард

при первичных кардиомиопатиях становится благоприятным фоном для присоединения вирусной инфекции или аутоиммунной агрессии с последующим развитием вторичного миокардита [2, 3]. В этом случае характер манифестации и путь развития заболевания во многом зависит от эпигенетических факторов. Среди ученых до сих пор нет единого мнения, что является первичным в случае сочетания миокардита и кардиомиопатии, однако общепринятым считается тот факт, что наличие миокардита ведет к увеличению площади фиброзной ткани и как следствие к появлению или прогрессированию симптомов сердечной недостаточности (СН) и/или возникновению или увеличению выраженности нарушений ритма. В литературе преимущественно встречаются данные о сочетании миокардита с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (ПЖ), некомпактным миокардом (НКМ) левого желудочка (ЛЖ) или дилатационной кардиомиопатией [1, 4, 5].

Данные о сочетании с миокардитом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и других некоронарогенных заболеваний миокарда, ассоциированных с гипертрофическим фенотипом, представлены единичными публикациями [6, 7], что делает изучение такой ассоциации особенно актуальным.

Целью данной работы было оценить частоту миокардита у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда и изучить его вклад в течение заболевания.

Материал и методы

В исследование вошло 100 пациентов с первичной гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ), 52 мужчины и 48 женщин, средний возраст $51,5 \pm 15,7$ лет. Набор пациентов осуществлялся в период с октября 2008г по декабрь 2022г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского университета (№ протокола 10-22 от 19.05.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет и старше; согласие пациента на участие в исследовании; наличие синдрома гипертрофии миокарда (от 14 мм) в отсутствие значимой гемодинамической перегрузки (пороков сердца, гипертонии), которая могла бы привести к такому фенотипу.

Методы обследования пациентов. Всем пациентам проводились тщательный сбор жалоб и анамнеза, физический осмотр, стандартный объем лабораторного обследования. **Обязательное инструментальное обследование** включало в себя проведение стандартной электрокардиографии (ЭКГ), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) была выполнена 31 пациенту, мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) — 26 пациентам.

Морфологическое исследование миокарда проведено 29 больным: эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ, n=17), интраоперационная биопсия во время операции расширенной миоэктомии (n=8) или аортокоронарного шунтирования (n=1); исследование эксплантированного сердца после ранее выполненной ЭМБ (n=1); аутопсия (n=3). ЭМБ выполнялась по стандартному протоколу доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 3-5 фрагментов миокарда. Биоптаты исследовались при помощи световой микроскопии с применением окрасок гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, Мессону, Перлсу, конго красным, ШИК-реактивом, а также методом полимеразной цепной реакции на геном кардиотропных вирусов (аденовирусы, Herpes Simplex Virus Type 2, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus Type 1, Epstein-Barr virus, Varicella zoster virus, Parvovirus B19, Human

Nerpes Virus 6, Human Herpes Virus 8). Для постановки диагноза миокардита при морфологическом исследовании миокарда использовались Даллаские критерии, дополненные иммуногистохимическим исследованием с использованием антител к маркерам Т-лимфоцитов (CD45+ и CD3+), макрофагов (CD68+), В-лимфоцитов (CD20+)[8, 9].

Неинвазивная диагностика миокардита. Пациентам, которым не проводилась биопсия миокарда, диагноз миокардита ставился при помощи комплексного алгоритма диагностики, разработанного на основании оценки чувствительности и специфичности различных диагностических критериев в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда у ста пациентов [10]. В рамках данного алгоритма оценивались компоненты анамнестической триады (острое начало заболевания, связь декомпенсации с инфекцией, давность декомпенсации менее года), наличие системных иммунных проявлений. Определялись титры антикардиальных антител в крови методом непрямой иммунофлюресценции (в лабораториях ФНЦ трансплантологии, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского или НИИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева по единой методике, n=43): антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов или специфический антинуклеарный фактор (АНФ), гладкой мускулатуры, эндотелия, кардиомиоцитов и волокон проводящей системы. Кроме того, учитывалось наличие Lake Louise критерии миокардита при МРТ и субэпикардиального/трансмурального отсроченного накопления контрастного вещества при МСКТ сердца.

Подавляющее большинство пациентов (n=96) было проконсультировано генетиком с последующим выполнением ДНК-диагностики. Пациентам с изолированной ГКМП выполнялось NGS- секвенирование панели 10 генов, кодирующих белки саркомеров (*ACTC1, LDB3, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TAZ, TNNT2 и TPM1*), на платформе IonTorrent PGM™ (ThermoFisherScientific, США), последующей верификацией находок капиллярным секвенированием (генетический анализатор 3500 AppliedByosystem, ThermoFisherScientific, США). Пациентам с указанием на синдромный характер ГЛЖ выполнялось капиллярное секвенирование кодирующей последовательности целевых генов (*GLA, LAMP2, TTR, FXN, PTPN11* и др.) (3500 AppliedByosystemTM, ThermoFisherScientific, USA) или полноэкзонное секвенирование (NextSeq550Dx, Illumina, США). Пяти пациентам выполнялось полноэкзонное секвенирование.

Пациентам с подозрением на AL-амилоидоз выполнялось количественное определение свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и в моче методом иммунофиксации (n=10). Для диагностики TTR-амилоидоза использовались ДНК-

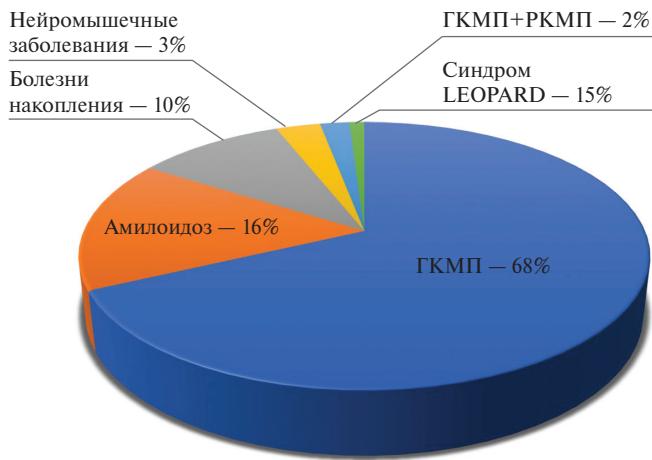


Рис. 1. Структура этиологии синдрома первичной гипертрофии миокарда.
Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

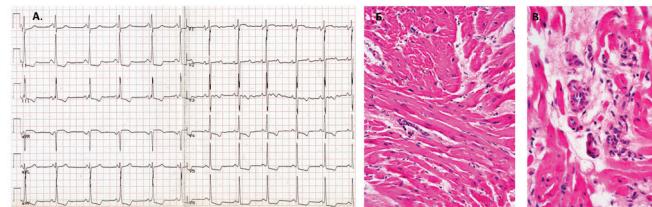


Рис. 2. Результаты обследования пациентки З. с сочетанием ГКМП и миокардита.

Примечание: **A.** Электрокардиограмма в покое. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Неглубокие несимметричные отрицательные зубцы Т с депрессией сегмента ST до 2 мм в отв. II, III, aVF, V₃-V₆, подъем сегмента ST до 1 мм в отв. aVR, V₁-V₂. **Б.** Эндомиокардальная биопсия, окраска гематоксилином и эозином (**Б** — малое увеличение; **В** — большое увеличение). Изменения миокарда в виде причудливой формы ветвящихся кардиомиоцитов, мелкоочагового кардиосклероза с неоангиогенезом и лимфогистиоцитарным инфильтратом в очагах склероза.

диагностика (ген *TTR*, n=7), а также сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пироfosфатом (n=5). Ряду пациентов для верификации отложения в тканях проводились биопсия слизистой прямой кишки и подкожной жировой клетчатки на амилоид (n=9), окраска конго красным.

Расчетный риск внезапной сердечной смерти (BCC) всем пациентам, независимо от этиологии гипертрофии миокарда, оценивался при помощи калькулятора HCM Risk-SC D.

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 10,4 [2,1; 36,1] мес., размах от 1 мес. до 20 лет. На протяжении всего срока наблюдения оценивались первичные (смерть, трансплантация сердца) и вторичные конечные точки (синкопальные состояния, возникновение устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), адекватные срабатывания кардиовертера-

дефибриллятора (ИКД)). Суточное мониторирование ЭКГ в динамике было оценено 35 пациентам, а ЭхоКГ — 39 пациентам.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Дискретные данные отражены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического ± среднеквадратичное отклонение в случае, если распределение значений было нормальным, если распределение отличалось от нормального, данные представлялись в виде квартилей 50 [25; 75]. Сравнение пациентов проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера для категориальных дихотомических переменных, а для непрерывных — при помощи U-теста Манна-Уитни, поскольку данные сравнивались по группам, размер которых был <50 наблюдений. Для оценки различий при повторных измерениях использовался критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты

По результатам комплексного обследования пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда у 68% была диагностирована истинная (саркомерная) ГКМП, у 16% — амилоидоз с поражением сердца, у 10% — болезни накопления, у 3% — нейромышечные заболевания, у 2% гипертрофия миокарда сочеталась с выраженной рестрикцией (смешанный фенотип), а у 1% — синдром LEOPARD (рис. 1). Сопутствующий миокардит диагностирован у 30% больных. В связи с высокой гетерогенностью выборки отдельно была проанализирована каждая нозологическая группа пациентов.

Гипертрофическая кардиомиопатия. ГКМП была выявлена у 68 пациентов. Средний возраст составил $47,5 \pm 14,1$ лет, 45,6% — мужчины. У 15 (22,1%) пациентов ГКМП сочеталась с НКМ, у 4 (5,9%) диагностирована апикальная форма ГКМП. Морфологическое исследование миокарда в этой подгруппе было выполнено 20 пациентам.

Миокардит в подгруппе ГКМП был выявлен у 31% пациентов (n=21), из них у 7 (33,3%) выявлен геном кардиотропных вирусов в миокарде (рис. 2).

Практически у двух третей больных (n=13) с миокардитом отмечалось острое нарастание симптомов СН или усугубление нарушений ритма, а также связь декомпенсации с перенесенной инфекцией, что позволило заподозрить этот диагноз (табл. 1). У пациентов с сочетанием ГКМП и миокардита обращало на себя внимание повышение титров антител кардиомиоцитов, остальные титры антикардиальных антител достоверно не отличались от таковых у пациентов без миокардита. У пациентов с миокардитом чаще выявлялись патогенные мутации (28,6% vs 17,0%),

Таблица 1

Характеристики пациентов с ГКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	21 (30,9)	47 (69,1)	—
Возраст, лет	44,6±12,9	48,8±14,5	н/д
Острое начало, n (%)	13 (61,9)	2 (4,3)	<0,001
Связь с инфекцией, n (%)	13 (61,9)	1 (2,1)	<0,001
Морфологическое исследование миокарда, n (%)	11 (52,4)	9 (19,1)	0,009
Вирусный геном в миокарде, n (%) от пациентов с морфологическим исследованием миокарда)	7 (63,6)	5 (55,6)	н/д
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:80-1:160]	1:80 [1:40; 1:80]	0,017
Патогенные мутации, n (%)	6 (28,6)	8 (17,0)	н/д
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	51,9±16,3	57,8±11,2	н/д
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) <45%, n (%)	8 (38,1)	7 (14,9)	0,032
Гипертрофия ПЖ, n (%)	4 (19)	2 (4,3)	0,059
Максимальная толщина стенок ЛЖ (МСКТ), мм	18,0±3,0	23,1±6,5	0,038
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIA]	IIA [I; IIA]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	3 [2; 3]	2 [1; 3]	0,026
Наличие ФП, %	6 (28,6)	25 (53,2)	0,044
ЖЭС в сутки, шт.	289 [14; 3513]	63 [10; 404]	н/д
Наличие ЖТ, %	11 (52,4)	23 (48,9)	н/д
Риск ВСС, %	3,9 [2,4; 6,2]	4 [2,1; 6]	н/д
Имплантация ИКД, n (%)	6 (28,6)	11 (23,4)	н/д
Смерть, n (%)	7 (33,3)	3 (6,4)	0,01

Сокращения: АтКМЦ — антитела к кардиомиоцитам, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

хотя различия и не достигали статистического уровня достоверности. В подгруппе с миокардитом мутации были идентифицированы у 6 пациентов (у 3 в *MYH7*, у 3 в *MyBPC3*); среди пациентов без миокардита преобладали мутации в *MyBPC3* (n=6), еще у двоих были обнаружены мутации в гене *MYH7* (рис. 3). Кроме того, у одного больного были зафиксированы варианты с неясным клиническим значением (VUCs) в генах *ACTC1* и *MyBPC3*, однако мы не учитывали варианты III класса патогенности при подсчете пациентов с мутациями.

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ в подгруппах с миокардитом и без достоверно не различалась, однако у больных с сочетанием миокардита и ГКМП ФВ достоверно чаще была <45% (38,1% vs 14,9%, p=0,032).

Интересно, что в подгруппе пациентов с миокардитом толщина миокарда по данным МСКТ сердца была достоверно меньше (18±3 vs 23,1±6,5, p=0,038), у них практически в 2 раза реже встречалась мерцательная аритмия (28,6 vs 53,2, p=0,044), однако при этом функциональный класс (ФК) СН у этих больных был достоверно выше: 3 [2; 3] vs 2 [1; 3], p=0,026. По риску ВСС, выраженности желудочковых нарушений ритма и частоте имплантации ИКД пациенты не отличались, однако в подгруппе с сочетанием миокардита и ГКМП обращает на себя вни-

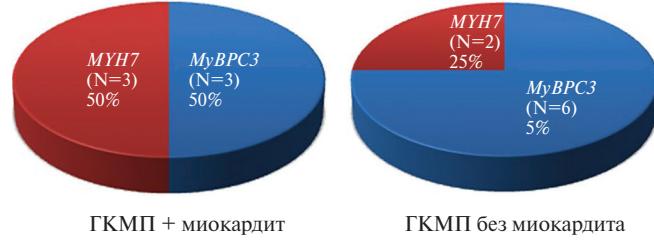


Рис. 3. Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной ГКМП и ГКМП в сочетании с миокардитом.

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

мание значительно более высокая смертность: 33,3% vs 6,4%, p=0,01 (рис. 4). В подгруппе с миокардитом 3 пациента умерли от прогрессирующей хронической СН (ХСН), один вследствие неконтролируемых желудочковых нарушений ритма по типу электрического шторма, два — от острого нарушения мозгового кровообращения, в одном случае точная причина смерти неизвестна. В подгруппе без миокардита один пациент умер внезапно, один — от инфаркта миокарда, один — от инсульта. Двум пациенткам с сочетанием ГКМП и НКМ (одна больная с миокардитом, вторая — без) была выполнена трансплантация сердца по поводу рефрактерной СН. Пациентка с ми-

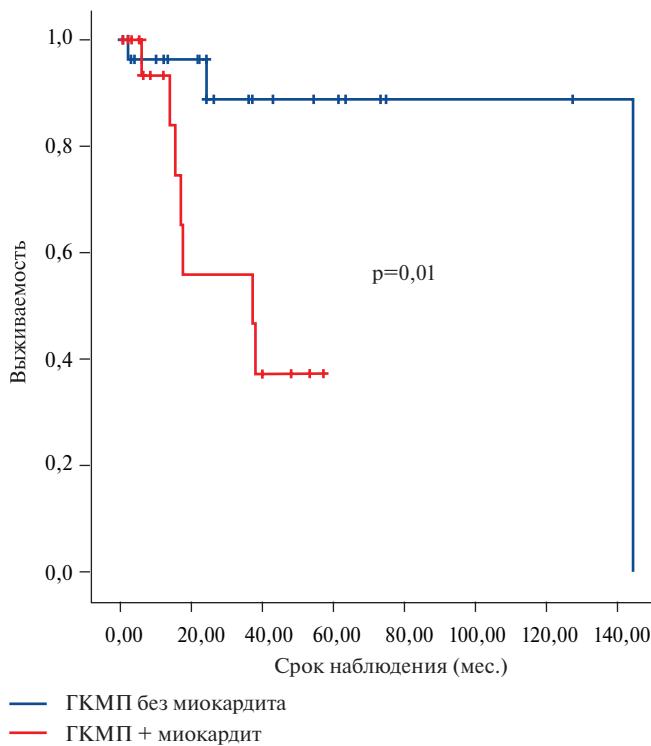


Рис. 4. Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с ГКМП с миокардитом и без миокардита.

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

кардитом в последующем умерла от геморрагического инсульта на фоне тромбоцитопении после трансплантации сердца.

Отдельно нами была проанализирована **подгруппа с сочетанием ГКМП и НКМ**. Частота миокардита в этой подгруппе составила 40% (6 из 15 пациентов).

Пациенты с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита были тяжелее по целому ряду параметров в сопоставлении с пациентами с ГКМП и миокардитом без синдрома НКМ (табл. 2).

У всех пациентов с миокардитом и сочетанием ГКМП и НКМ прослеживалась связь декомпенсации с перенесенной инфекцией, а у 2/3 обращал на себя внимание отягощенный по кардиомиопатиям семейный анамнез. Мутации были выявлены у половины пациентов с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита (*MyBPC3* у двоих, а у одной больной сочетание мутации в *MyBPC3* с двумя мутациями в *MYH7*) по сравнению с 20% при "чистой" ГКМП с миокардитом (*MyBPC3* одного пациента и *MYH7* у двоих).

У пациентов с НКМ за счет некомпактного слоя были значительно хуже эхокардиографические параметры, характеризующие ЛЖ: достоверно больший конечный диастолический размер и существенно более низкая ФВ. Кроме того, у половины пациентов с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита отмечалась гипертрофия ПЖ. Обращали на себя внимание агрессивные желудочковые нарушения ритма: расчетный риск ВСС был достоверно выше в подгруппе ГКМП в сочетании с НКМ и миокардитом (6 [4,7; 8,9] vs 2,6 [2,0; 4,5], p=0,017), ЖТ исходно присутствовала у всех пациентов по сравнению с 1/3 при ГКМП с миокардитом, а в динамике, несмотря на антиаритмическую терапию, ЖТ сохранялась у половины пациентов с НКМ, в то время как при ГКМП без НКМ она была успешно подавлена у всех пациентов. Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) также было достоверно выше у пациентов с НКМ на всех этапах наблюдения: исходно, на фоне антиаритмической терапии в первую госпитали-

Таблица 2

Характеристики пациентов с ГКМП и миокардитом в зависимости от наличия или отсутствия НКМ

Признак	ГКМП + НКМ + миокардит	ГКМП + миокардит	p
N	6	15	—
Связь с инфекцией, %	6 (100)	7 (46,7)	0,044
Патогенные мутации, n (%)	3 (50)	3 (20)	н/д
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	4 (66,7)	3 (20)	0,038
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,7±0,8	4,8±0,8	0,032
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	38,3±9,3	57,4±15,3	0,008
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) <45%, n (%)	5 (83,3)	3 (20)	0,018
Гипертрофия ПЖ, n (%)	3 (50)	1 (6,7)	0,037
Риск ВСС, %	6 [4,7; 8,9]	2,6 [2,0; 4,5]	0,017
ЖЭС в сутки (исходно), шт.	4756 [1772; 10000]	54 [8; 305]	0,004
ЖЭС в сутки (лечение), шт.	661 [182; 908]	24,5 [6; 162]	0,013
ЖЭС в сутки (динамика), шт.	1747 [1025; 1747]	63,5 [8; 138]	0,034
Наличие ЖТ (исходно), n (%)	6 (100)	5 (33,3)	0,012
Наличие ЖТ (динамика), n (%)	3 (50)	0	0,014
Смерть, n (%)	3 (50)	4 (26,7)	н/д

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 3

Характеристики пациентов с ГКМП и миокардитом, получавших и не получавших ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
N	10	11	—
Стадия ХСН	IIA-IIIB [IIIA; IIIB]	IIIA [I; IIA]	0,004
АНФ, титр	1:80 [нет; 1:320]	нет [нет; 1:40-1:80]	0,046
ЖЭС в сутки, шт.	1123 [163; 10 000]	14 [6; 1249]	0,027
Назначение амиодарона, %	6 (60)	1 (9,1)	0,029
ФВ ЛЖ исходно (ЭхоКГ), %	41,2±14,1	60,5±12,6	0,006
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) <45%, п (%)	7 (70)	1 (9,1)	0,003
ПЖ исходно (ЭхоКГ), см	2,9±0,4	2,5±0,3	0,047
КДР ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, см	5,7±0,7	4,4±0,14	0,040
КДО ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, мл	137,8±41,4	69,5±5,0	0,044
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, %	39,7±16,2	64,5±5,0	0,055
ПЖ (ЭхоКГ) в динамике, см	3,1±0,4	2,3±0,4	0,056
ТР (ЭхоКГ) в динамике, ст.	1 [0,5; 1]	0	0,03
Смерть, п (%)	4 (40)	2 (18,2)	0,268

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТР — триkuspidальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

зацию и при оценке в динамике. В подгруппе с сочетанием НКМ, ГКМП и миокардита умерла половина пациентов в сравнении с четвертью в подгруппе с ГКМП и миокардитом, однако из-за небольшого количества наблюдений различия были статистически недостоверны.

Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) миокардита получали 10 (47,6%) пациентов с ГКМП и миокардитом. В половине случаев это был метилпреднизолон (средняя доза 24 [14; 40] мг/сут.), в т.ч. у 1 пациента в сочетании с миофенолатом мофетилом (2 г/сут.); 3 пациента получали гидроксихлорохин (200-400 мг/сут.); двое — азатиоприн 100-200 мг/сут. Пациенты, получавшие ИСТ миокардита, были исходно достоверно тяжелее практически по всем основным параметрам (табл. 3): у них была выше иммунологическая активность миокардита, что отражали большие титры АНФ, худшая систолическая функция ЛЖ, большие размеры ЛЖ и как следствие более тяжелая СН, а также большее количество ЖЭС, в связи с чем чаще требовалось прибегать к назначению амиодарона.

Несмотря на то, что пациенты, получавшие ИСТ, были достоверно тяжелее по исходным параметрам, у них отмечена тенденция к снижению ФК ХСН. Кроме того, только в этой подгруппе отмечалась достоверная положительная динамика в отношении снижения количества ЖЭС при наблюдении за пациентами в динамике: 1122 [164; 10 000] vs 1025 [85; 3138], p=0,043. В группе ГКМП с миокардитом, не получавшей ИСТ, достоверной положительной динамики по количеству ЖЭС в отдаленному периоде не получено: 14 [6; 1249] vs 55 [3; 930], p=0,18. По размерам камер сердца и ФВ ЛЖ достоверной дина-

мики в отдаленном периоде не отмечалось ни среди пациентов, получавших ИСТ, ни в подгруппе без ИСТ. Значимых различий по смертности также не выявлено.

Амилоидоз с поражением сердца. Амилоидоз был диагностирован у 16 пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда (AL-амилоидоз: n=8; TTR-амилоидоз (мутантный тип): n=6; TTR-амилоидоз без мутаций: n=2). Средний возраст пациентов составил 62,8±12,9 лет, мужчины — 62,5% (n=10). Морфологическое исследование миокарда было проведено 4 больным (3 с AL- и 1 с TTR-амилоидозом).

Миокардит был диагностирован у 5 (31,3%) пациентов в этой подгруппе (у 4 пациентов с AL-амилоидозом, в т.ч. 1 морфологически верифицированный (рис. 5), и у 1 пациента с TTR-амилоидозом).

У пациентов с амилоидозом в сочетании с миокардитом чаще отмечалось острое начало заболевания, у всех больных, по сравнению с 18,2% пациентов с амилоидозом без миокардита, прослеживалась четкая связь декомпенсации или дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, причем в 60% это была новая коронавирусная инфекция (COVID-19). По титрам антикардиальных антител достоверной разницы между подгруппами с миокардитом и без миокардита получено не было.

У больных с сочетанием амилоидоза и миокардита обращал на себя внимание достоверно более широкий комплекс QRS, что является отражением нарушений внутрижелудочковой проводимости. Кроме того, у пациентов с миокардитом достоверно чаще регистрировалась ЖТ (80,0% vs 18,2%, p=0,036), расчетный риск ВСС также был в 2 раза выше в подгруппе с миокар-

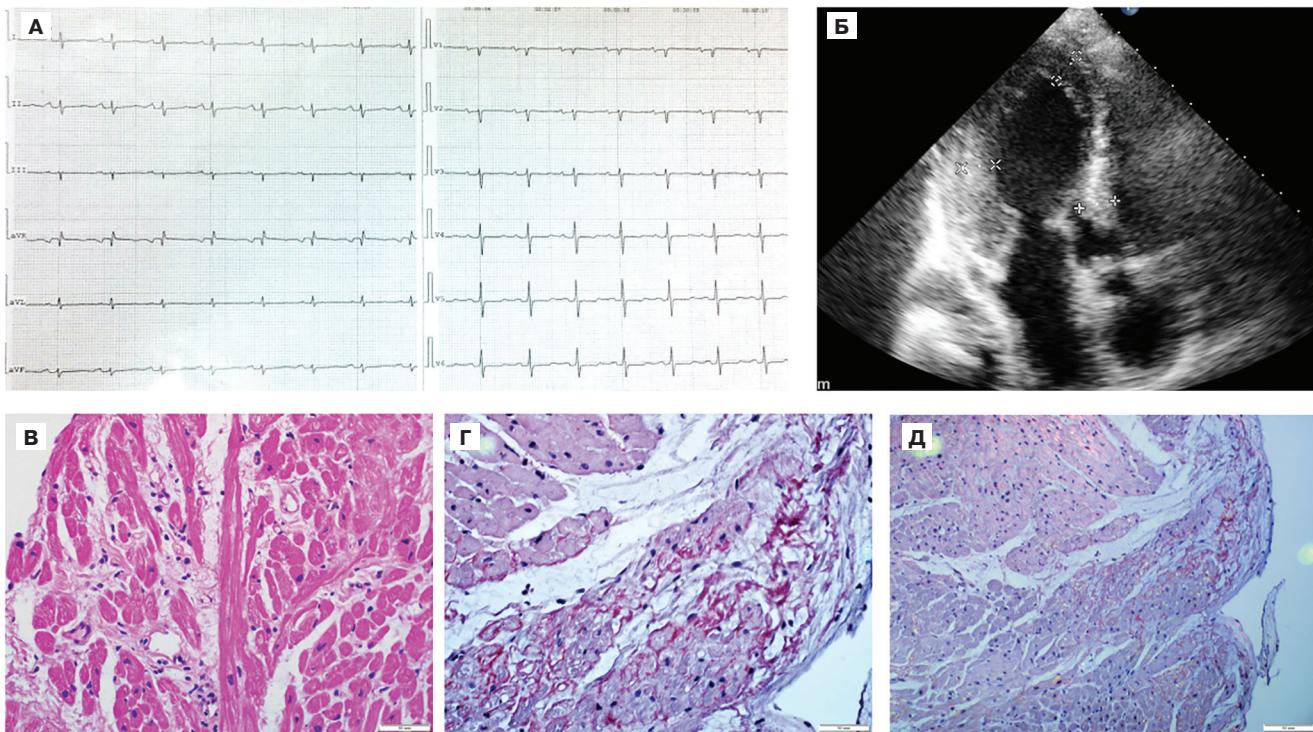


Рис. 5. Результаты обследования пациента Ш. с сочетанием амилоидоза и миокардита.

Примечание: А. Электрокардиограмма в покое. Обращают на себя внимание низкий вольтаж в отведениях от конечностей, недостаточное нарастание зубцов Р в грудных отведениях, отсутствие признаков гипертрофии миокарда. Б. Эхокардиография. Симметрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, миокард неоднородный по эхоплотности, гиперэхогенный. В, Г, Д — в биоптатах миокарда присутствуют лимфоцитарная инфильтрация (В, окраска гематоксилином и зеозином), а также отложение гомогенных конгофильных масс в стенках сосудов и стромальных септах (Г, окраска Конго красным), которые дают двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком (Д, микроскопия в поляризованном свете). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

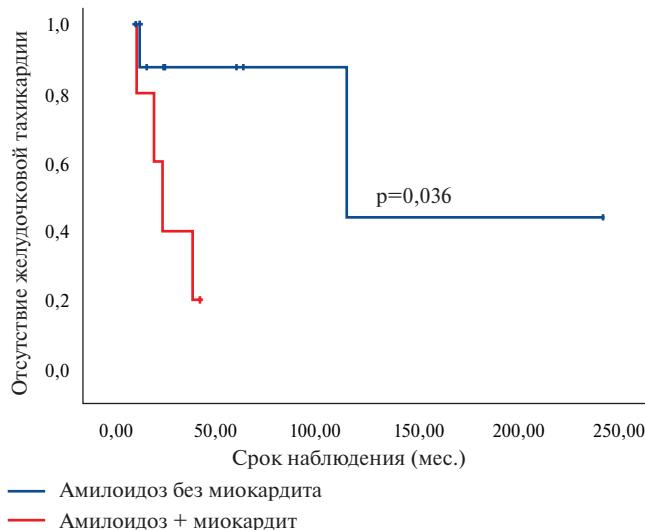


Рис. 6. Кривые Каплан-Майера, характеризующие период, свободный от ЖТ, у пациентов с амилоидозом сердца с миокардитом и без миокардита.

дитом, хотя различия по этому параметру не достигали статистически значимой достоверности (рис. 6).

Достоверных различий по ЭхоКГ параметрам также не отмечено, что, вероятно, связано с малым

объемом выборки. Тем не менее следует отметить, что в подгруппе с миокардитом отмечалась тенденция к дилатации правых отделов и ЛЖ. Вместе с тем стадия и ФК СН были выше у пациентов с амилоидозом сердца без миокардита.

Поскольку большинство случаев миокардита отмечалось у пациентов с AL-амилоидозом, мы сравнили между собой больных с AL-амилоидозом с миокардитом и без миокардита (табл. 4). Пациентов с миокардитом отличал достоверно более широкий комплекс QRS, у всех на ЭКГ присутствовали комплексы QS и регистрировалась ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ. При этом летальность вне зависимости от миокардита была высокой и составила 75% в обеих подгруппах.

Все пациенты с сочетанием амилоидоза и миокардита получали ИСТ. Больному с TTR-амилоидозом была назначена мягкая ИСТ гидроксихлорохином 200 мг/сут. Лечение пациентов с AL-амилоидозом было агрессивнее: одна пациентка получала метилпреднизолон 16 мг/сут. с последующим снижением дозы до 4 мг/сут., а затем переходом на гидроксихлорохин 200 мг/сут., а потом на азатиоприн 100 мг/сут., остальные трое получали этиотропное лечение AL-амилоидоза, которое включало в себя дексаметазон,

Таблица 4

Характеристики пациентов с амилоидозом с поражением сердца в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	5	11	—
Возраст, лет	62,4±12	62,9±13,8	0,827
Острое начало, n (%)	4 (80)	2 (18,2)	0,063
Связь с инфекцией, n (%)	5 (100)	2 (18,2)	0,01
COVID-19 в анамнезе, n (%)	3 (60)	1 (9,1)	0,25
Комплекс QRS, мс	120 [100; 130]	90 [80; 103]	0,029
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	54,4±20,8	50±10,2	0,61
МЖП (ЭхоКГ), мм	15 [13; 15,5]	15 [12; 17]	0,913
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), мм	4,9±0,8	4,5±0,7	0,569
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	98,5±35	76,7±23,8	0,296
ПЖ (ЭхоКГ), см	3,4±0,7	2,8±0,6	0,089
ЛП (ЭхоКГ), мл	82,4±10,5	86,4±25,3	0,865
ПП (ЭхоКГ), мл	89,2±27,5	74,6±28,3	0,308
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	30,8±9,7	42±10,6	0,073
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIБ]	IIБ [IIБ; IIБ]	0,037
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 2-3]	3 [3; 3]	0,032
Наличие ЖТ, %	4 (80)	2 (18,2)	0,036
Риск ВСС, %	2,65 [1,33; 3,11]	1,32 [1,17; 1,85]	0,394
Смерть, n (%)	3 (60)	5 (45,5)	0,5

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

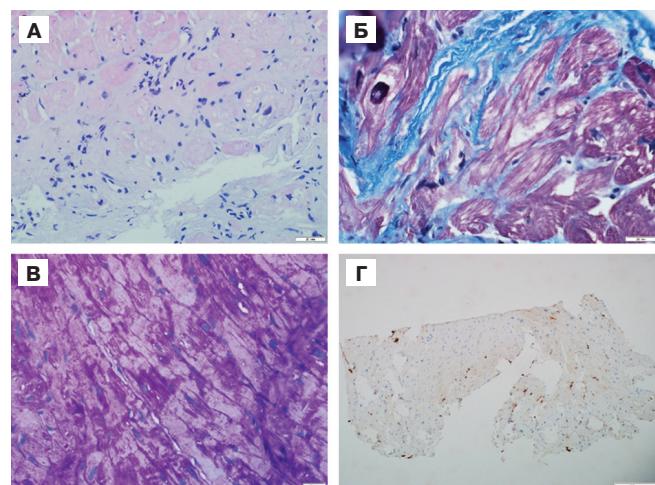


Рис. 7. Результаты биопсии миокарда пациентки К. с болезнью Данона и миокардитом.

Примечание: А. Окраска гематоксилином и эозином. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы с фокусами лизиса цитоплазмы и лизиса ядер в отдельных клетках, интерстиций неравномерно расширен, набухший, содержит лимфо-гистиоцитарные элементы (более 14 лимфоцитов при большом увеличении). Б. Окраска трихромом по Массону. Выраженный перимускулярный склероз и склероз стенок капилляров. В. PAS реакция. Очаговые скопления гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов. Г. Иммуногистохимическое исследование (CD45+: 27 клеток на 1 мм²).

циclofosфамид и бортезомиб. В результате лечения миокардита удалось добиться некоторой стабилизации состояния пациентов. Не отмечено достоверной отрицательной динамики ни по ФК ХСН, ни по ЭхоКГ-параметрам, за исключением тенденции к нарастанию систолического давления в легочной артерии. Положительная динамика отмечена и в отношении желудочковых нарушений ритма, хотя различия из-за малого количества наблюдения статистически не достоверны.

Частота летальных исходов была выше у пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардитом (60% vs 45,5%). В подгруппе с миокардитом 2 пациента умерли от прогрессирующей СН, а 1 — внезапно. В подгруппе без миокардита декомпенсация ХСН стала причиной смерти в 4 случаях, а один больной умер внезапно.

Болезни накопления. В нашей выборке присутствует 10 пациентов с болезнями накоплениями: 4 случая болезни Данона, 4 — болезни Фабри и еще 2 пациента с болезнями накопления, точную природу которых установить не удалось. Морфологическое исследование миокарда было выполнено 4 пациентам в этой группе.

Частота сопутствующего миокардита в данной группе составила 30%: миокардит был диагностирован у 2 пациентов с болезнью Фабри и у 1 пациентки с болезнью Данона (в последнем случае миокардит верифицирован морфологически, рис. 7).

У пациентов с миокардитом отмечалось значительное повышение титра АНФ, что ассоциировано с высокой иммунологической активностью сопутствующего миокардита (табл. 5). При ЭхоКГ в этой подгруппе обращало на себя внимание отсутствие значимой гипертрофии ПЖ, что может являться отражением того факта, что, как и в группе ГКМП, причиной декомпенсации стал именно миокардит, а не прогрессирование основного заболевания. Остальные ЭхоКГ-параметры достоверно не отличались, равно как и выраженность клинических проявлений СН. Не отмечено негативного влияния миокардита при болезнях накопления на желудочковые аритмии, напротив, в подгруппе без миокардита был выше риск ВСС, чаще выполнялась имплантация ИКД и у 2 из 3 пациентов с ИКД в период наблюдения были отмечены адекватные срабатывания. В обеих подгруппах умерло по одному пациенту (в подгруппе с миокардитом от инсульта, в подгруппе без миокардита причина смерти больного доподлинно не известна). Одной пациентке с болезнью Данона без сопутствующего миокардита была выполнена трансплантация сердца в связи с прогрессирующей СН.

Поражение сердца в рамках нейромышечных заболеваний. У 3 пациентов в ходе обследования были выявлены нейромышечные заболевания: один случай генетически верифицированной атаксии Фридreichа

Таблица 5
Характеристики пациентов с болезнями накопления в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	3	7	—
Патогенная мутация, n (%)	3 (100)	4 (57,1)	н/д
АНФ, титр	1:160 [1:40; 1:160]	нет [нет; 1:40]	0,042
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	62±15,4	60,6±9,3	н/д
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0±0,3	4,7±0,6	н/д
КДР ПЖ (ЭхоКГ), см	3,1±0,8	3±0,2	н/д
Гипертрофия ПЖ, n (%)	0	5 (71,4)	0,048
ЛП (ЭхоКГ), мл	80,5 [76; 80,5]	138 [67; 260]	н/д
ПП (ЭхоКГ), мл	67,5 [50; 67,5]	91 [43; 175]	н/д
Наличие ЖТ, n (%)	1 (33,3)	4 (57,1)	н/д
Риск ВСС, %	4,41 [4,41; 4,41]	12,7 [5,2; 26,2]	н/д
Имплантация ИКД, n (%)	0	3 (42,9)	н/д
Адекватные срабатывания ИКД	0	2/3	н/д
Стадия ХСН	IIA [I; IIA]	IIA [I-IIA; IIБ]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 3]	2,5 [2; 3]	н/д
Смерть, n (%)	1 (33,3)	1 (14,3)	н/д

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

с поражением сердца, один случай миопатии, обусловленной мутацией в гене *ANO5*, которая объясняет как неврологическую симптоматику, так и изменения со стороны сердца (ГЛЖ до 14 мм, фибрillation предсердий, СН), а также один пациент с недифференцированным нейромышечным заболеванием (прослеживается семейный характер заболевания, однако в саркомерной панели и в гене *TTR* мутаций не обнаружено, продолжается ДНК-диагностика).

Миокардит был обнаружен у одного пациента в данной группе. Это больной с *ANO5*-ассоциированной миопатией. Заболевание дебютировало в возрасте 50 лет с минимальных проявлений СН, позднее появились нарушения ритма и неврологическая симптоматика (слабость в дистальных группах мышц, нарушение мелкой моторики пальцев рук, повышение креатинфосфокиназы, типичные для первичной миопатии изменения при биопсии мышцы голени), однако значительное ухудшение состояния связано с перенесенной COVID-19, что, в совокупности со значительным повышением титров антикардиальных антител, повышением уровня тропонина и изменениями на МРТ (картина миoperикардита), позволило говорить о постковидном миокардите, фоном для которого стал генетически неполноценный миокард.

Гипертрофия миокарда с рестриктивным фенотипом. У 2 пациентов гипертрофия миокарда сочеталась с ярко выраженными рестриктивными изменениями по данным ЭхоКГ, в связи с чем эти пациенты были выделены в отдельную группу. В обоих случаях состояние было расценено как смешанный фенотип: первичная рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) и ГКМП, в т.ч. у одного пациента была выявлена характерная для РКМП мутация в гене *DES*. Данных за сопутствующий миокардит не получено ни в одном из этих случаев (в т.ч. по данным ЭМБ у одного из пациентов).

Синдром LEOPARD. Наконец, у одного больного было диагностировано заболевание из группы РАСопатий (заболеваний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих компоненты и регуляторы RAS/MAPC-сигнального пути). В эту группу, помимо синдрома LEOPARD, который был диагностирован у нашего пациента, входят синдромы Костелло, Нунан, Легиуса, кардиофациокожный синдром, а также синдромы капиллярной и артериовенозной мальформации [11]. У пациента при ЭхоКГ отмечались признаки, характерные для обструктивной ГКМП, были диагностированы интермиттирующий феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта и аксональная моторно-сенсорная полинейропатия с проявлениями перipherической вегетативной недостаточности, кроме того, обращали на себя внимание особенности строения лицевого отдела черепа. Были исключены амилоидоз и болезни накопления. Пациент проконсультирован генетиком: заподозрен синдром LEOPARD. При ДНК-диагностике обнаружена характерная для данного фенотипа мутация в гене *PTPN11*. Признаков миокардита у данного больного выявлено не было.

Таким образом, миокардит был выявлен у трети пациентов с синдромом гипертрофии миокарда. Отдельно в группах ГКМП, амилоидоза с поражением сердца, болезней накопления и нейромышечных заболеваний миокардит присутствовал также примерно у трети пациентов. Его частота была выше в подгруппах ГКМП в сочетании с НКМ (40%), AL-амилоидоза (50%) и болезни Фабри (50%). У пациентов с РКМП и синдромом LEOPARD пока не зафиксировано случаев сопутствующего миокардита (рис. 8).

Обсуждение

В группе ГКМП в нашей когорте миокардит был обнаружен у трети пациентов. Этих пациентов отличали от пациентов с изолированной ГКМП связь декомпенсации с перенесенной инфекцией и повышение титров антител к антигенам кардиомицитов, что, вероятно, обусловлено большой массой миокарда, которая является мишенью для аутоиммунной агрессии. У пациентов с сочетанием ГКМП

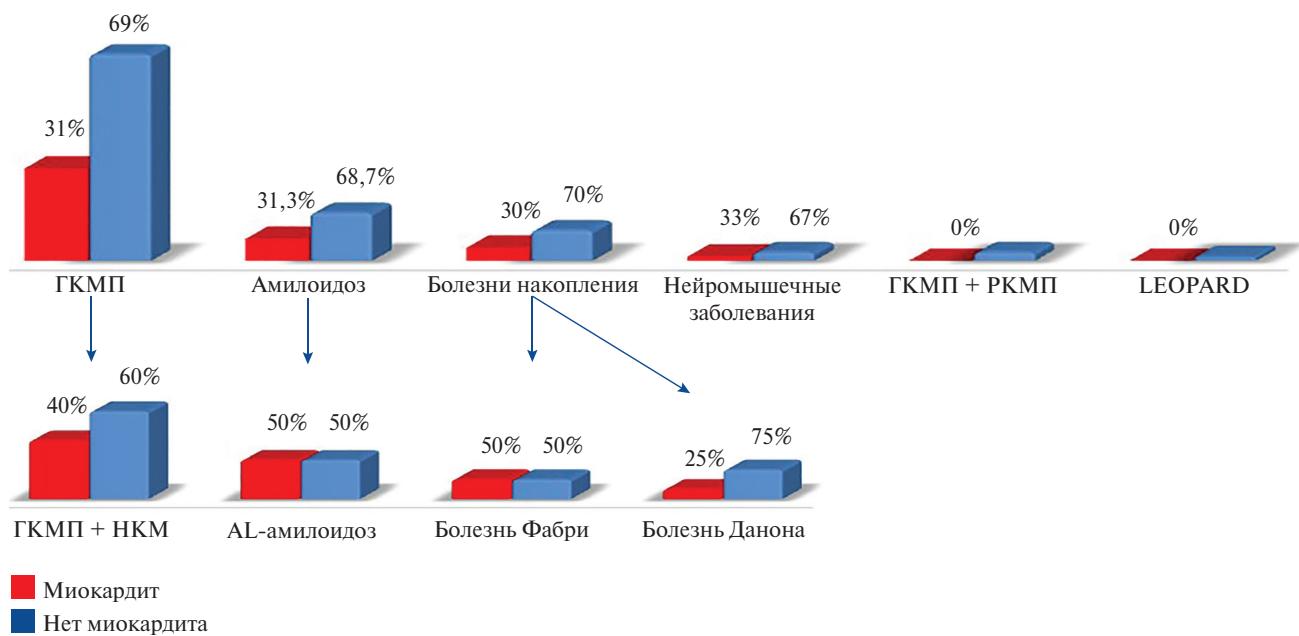


Рис. 8. Частота миокардита при различных причинах синдрома гипертрофии миокарда.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, НКМ — некомпактный миокард, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

и миокардита чаще наблюдалась гипертрофия ПЖ, что может быть отражением более патогенной генетической основы. Патогенные мутации действительно чаще встречались в подгруппе с миокардитом, хотя различия по этому параметру и не достигают статистического уровня достоверности (последнее, скорее всего, связано с относительно небольшим размером анализируемых подгрупп). Вместе с тем толщина миокарда ЛЖ в подгруппе с миокардитом была достоверно меньше и у этих пациентов достоверно реже встречалась фибрилляция предсердий, но у них достоверно чаще отмечалось снижение ФВ ЛЖ <45%, а ФК СН был выше. Это указывает на то, что причиной декомпенсации у этих пациентов является именно присоединившийся миокардит, а не прогрессирование основного заболевания. По выраженности желудочковых нарушений ритма, расчетному риску ВСС и потребности в имплантации ИКД различий между подгруппами ГКМП с миокардитом и без миокардита не было, однако смертность в подгруппе с миокардитом была выше более чем в 3 раза, что подчеркивает вклад миокардита в неблагоприятный исход.

Одной из немногих работ, где активно обсуждается роль миокардита при ГКМП, является исследование, опубликованное группой итальянских ученых под руководством A. Frustaci [6]. В исследование вошло 119 пациентов с ГКМП, 77 из которых были клинически стабильны, а 42 находились в состоянии декомпенсации, обусловленной прогрессированием симптомов ХСН ($n=20$) или агрессивными желудочковыми аритмиями ($n=22$). Всем пациентам была

выполнена ЭМБ, по результатам которой ни у одного клинически стабильного больного признаков миокардита обнаружено не было, в то время как в группе с декомпенсацией сопутствующий миокардит был выявлен у 2/3 пациентов. Таким образом, суммарная распространенность миокардита в данной выборке составила 23,5%. В качестве группы контроля были отобраны больные с митральным стенозом, которым проводилась интраоперационная биопсия миокарда во время протезирования митрального клапана, по данным которой признаки миокардита отсутствовали у всех пациентов. Результаты этого исследования вызвали отклик в профессиональной среде, и другая группа специалистов в области ГКМП выразила сомнение относительно столь большой доли пациентов с декомпенсацией, в связи с чем они ставят под сомнение представительность выборки и как следствие высокую частоту миокардита при ГКМП [7].

В нашей работе распространенность миокардита получилась несколько выше, чем по данным A. Frustaci [6]. Это связано с тем, что пациенты госпитализировались в стационар преимущественно по поводу ухудшения состояния, поэтому доля пациентов с декомпенсацией в нашей когорте была выше. В целом наши данные согласуются с тем, что миокардит является одной из важных причин декомпенсации у пациентов с ГКМП наряду с прогрессированием основного заболевания.

При анализе отдельной подгруппы пациентов с сочетанием ГКМП, миокардита и НКМ, в сопоставлении с пациентами с ГКМП и миокардитом без НКМ мы продемонстрировали значительный вклад

некомпактного слоя в клиническую картину болезни. Частота миокардита у пациентов с сочетанием НКМ и ГКМП составила 40%. У половины пациентов были обнаружены патогенные мутации. Помимо того, что у пациентов с НКМ были ожидаемо достоверно хуже параметры, характеризующие ЛЖ, у половины больных отмечалась гипертрофия ПЖ, что, вероятно, связано с проявлением особенностей мутаций в гене *MyBPC3*, приведших к комбинированному фенотипу. Кроме того, этих больных на всех этапах наблюдения отличали агрессивные желудочковые нарушения ритма и как следствие достоверно более высокий расчетный риск ВСС, а также практически вдвое более высокая смертность (50% vs 26,7%). Ранее нами было показано аналогичное влияние НКМ на клиническую картину и прогноз у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией ПЖ: у пациентов с НКМ, по сравнению с больными с изолированной аритмогенной кардиомиопатией, наблюдались изменения не только со стороны правых, но и со стороны левых отделов, их отличали чрезмерно агрессивные и резистентные к антиаритмической терапии желудочковые нарушения ритма и высокий риск ВСС, а частота сопутствующего миокардита в этой группе пациентов составила 88,9% [12]. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ и положительными результатами ДНК-диагностики, независимо от наличия или отсутствия миокардита, были обнаружены мутации именно в гене *MyBPC3*, что дает основание думать о его этиологической роли в развитии данного комбинированного фенотипа. Таким образом, наличие некомпактного слоя при ГКМП требует обязательного исключения миокардита и особо щадительного подхода к назначению антиаритмической терапии и тактике профилактики ВСС.

На сегодняшний день в литературе полностью отсутствуют данные о результатах лечения сопутствующего миокардита у пациентов с ГКМП. В нашей когорте пациентов ИСТ получало чуть меньше половины пациентов с сочетанием ГКМП и миокардита. Эти пациенты были существенно тяжелее тех, кто не получал ИСТ, по всем параметрам, что затрудняет оценку эффективности ИСТ у этой категории пациентов. Тем не менее, даже несмотря на это ограничение, при оценке пациентов в динамике только у больных, получавших ИСТ, отмечено достоверное улучшение в отношении выраженности желудочковых нарушений ритма. ФВ ЛЖ и размеры камер сердца у пациентов, получавших ИСТ, несмотря на исходную тяжесть состояния, оставались стабильными, а уровень смертности в подгруппах достоверно не отличался. Косвенно можно расценить отсутствие отрицательной динамики именно как результат лечения сопутствующего миокардита.

Второй по частоте причиной синдрома гипертрофии миокарда в нашей выборке стал амилоидоз

с поражением сердца. Соотношение AL- и TTR-амилоидоза составило 1:1, хотя по данным литературы самым частым вариантом амилоидоза с поражением сердца является AL-амилоидоз и на его долю приходится порядка 67% [13]. Тем не менее размер этой подгруппы относительно небольшой ($n=16$), что вполне объясняет такое смещение. Миокардит выявлен, как и при ГКМП, приблизительно в трети случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что миокардит был обнаружен у 4 пациентов с AL-амилоидозом и лишь 1 больного с TTR-амилоидозом. Это может быть связано с тем, что при AL-амилоидозе дополнительный вклад в развитие миокардита вносит прямое токсическое воздействие легких цепей на миокард, что приводит к развитию вторичного воспаления [14]. Если отдельно оценить частоту миокардита в подгруппе с AL-амилоидозом, то в нашей выборке она составит 50%. Схожие данные есть и в литературе, где описана высокая частота воспаления у пациентов с AL-амилоидозом (47%) и обсуждается негативное влияние воспалительного процесса на прогноз [15].

У наших пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита обращали на себя внимание большая частота ЖТ, нарушения внутрижелудочковой проводимости и наличие QS-комплексов на ЭКГ, что указывает на более глубокое поражение миокарда. Смертность также была выше в подгруппе с миокардитом (60% vs 45,5%), хотя различия по этому показателю не достигали уровня статистической достоверности (вероятно, из-за анализа малых подгрупп). Лечение миокардита позволило в некоторой степени стабилизировать состояние пациентов, т.к. при динамическом наблюдении за больными достоверной отрицательной динамики по ЭхоКГ параметрам не отмечалось, уменьшалось бремя желудочковых аритмий. В то же время достоверных различий по стадии СН и частоте летальных исходов в подгруппе с миокардитом и без миокардита не было, что связано с тяжестью поражения сердца в рамках основного заболевания.

Следует отдельно отметить, что из 8 пациентов с AL-амилоидозом в нашей выборке умерло 6, в то время как из 8 пациентов с TTR-амилоидозом — только 2. Такая статистика согласуется с данными литературы относительно крайне неблагоприятного прогноза при AL-амилоидозе по сравнению с TTR-амилоидозом [16]. Таким образом, миокардит при AL-амилоидозе приводит к более тяжелым клиническим проявлениям заболевания, однако достоверно не влияет на исходы из-за быстропрогрессирующего характера основного заболевания. Еще один интересный аспект — связь дебюта болезни или декомпенсации СН с COVID-19, которая отмечена у 60% пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита. Во всех случаях это были пациенты с AL-амилоидозом. Во-первых, SARS-CoV-2 мог стать триггером раз-

вия миокардита [17]. Во-вторых, сейчас активно обсуждается вклад COVID-19 в развитие процесса амилоидоза за счет особых свойств S, E и N-белков вируса SARS-CoV-2, в которых присутствуют амилоидогенные области [18, 19]. Таким образом, при поражении сердца, возникшем после COVID-19, следует рассматривать возможные миокардит, AL-амилоидоз или их сочетание.

При болезнях накопления миокардит, как и в предыдущих группах, был диагностирован в трети случаев. Сравнение происходило в малых подгруппах, что позволяет говорить скорее о тенденциях. У пациентов с миокардитом обращало на себя внимание значительное повышение АНФ, что косвенно позволяет говорить о высокой иммунологической активности миокардита. Кроме того, в подгруппе с миокардитом ни у одного больного не было выявлено значительной гипертрофии ПЖ, в то время как у пациентов без миокардита она наблюдалась более чем в 70% случаев. По аналогии с группой ГКМП, где у пациентов с миокардитом была меньшая толщина миокарда ЛЖ, эту особенность можно трактовать как отражение того, что в подгруппе пациентов с болезнями накопления в сочетании с миокардитом причиной декомпенсации СН стало воспаление, в то время как в подгруппе без миокардита — прогрессирование основного заболевания.

У больных без миокардита обращают на себя внимание агрессивные желудочковые нарушения ритма, потребовавшие имплантации ИКД с последующими адекватными срабатываниями устройства. Тем не менее смертность была выше в подгруппе с миокардитом, что может говорить о том, что наличие воспаления повышает вероятность летального исхода. В нашей выборке миокардит был выявлен у двух из четырех пациентов с болезнью Фабри и у одной из четырех с болезнью Данона. При болезни Фабри на данный момент активно обсуждается центральная роль воспаления при поражении сердца наряду с накоплением гликосфинголипидов [20]. Последние являются антигенами и приводят к активации NK-популяции Т-лимфоцитов, а также продукции фактора некроза опухолей β [21]. Кроме того, есть данные, что гликосфинголипиды способны активировать Toll-like рецепторы 4 типа, что также запускает каскад воспалительных реакций [22]. Группой итальянских ученых под руководством A. Frustaci было проведено исследование, направленное на оценку частоты миокардита у пациентов с болезнью Фабри с поражением сердца: ЭМБ была выполнена 78 пациентам с этим заболеванием, признаки активного миокардита были обнаружены у 56% больных. У всех пациентов с миокардитом отмечались повышение титров анткардиальных антител и отсутствие вирусного генома в миокарде, что подчеркивает иммунную природу воспаления [23]. Этой же группой исследо-

вателей был отдельно описан случай крайне тяжелого миокардита, приведшего к трансплантации сердца, у пациентки с болезнью Фабри, получавшей заместительную ферментативную терапию без эффекта [24].

Что касается миокардита при болезни Данона, в литературе преимущественно встречаются описания отдельных клинических случаев. Так, представлен случай высокоактивного миокардита в эксплантированном сердце у матери probanda с болезнью Данона. Позднее у пациентки была идентифицирована патогенная мутация в *LAMP2*, таким образом, у больной имело место быть сочетание болезни Данона и миокардита. Причем именно последний привел к трансплантации сердца [25]. Интересно, что в нашей выборке миокардит также был морфологически верифицирован именно у матери пациента с синдромом Данона, у которой в дальнейшем было подтверждено наличие патогенной мутации. Немецкими учеными описан еще один случай сочетания болезни Данона и миокардита: это также была женщина, у которой изначально диагностировали миокардит, проводилась ИСТ с эффектом, что было подтверждено при повторной ЭМБ, однако обращала на себя внимание гипертрофия кардиомиоцитов и феномен disarray, в связи с чем была проведена ДНК-диагностика, при которой обнаружена мутация, характерная для болезни Данона [26]. Таким образом, у всех трех женщин на первое место в клинической картине выходили именно проявления миокардита, в то время как проявления болезни Данона за счет женского пола пациенток относительно поздно дебютировали и были выражены умеренно. Кроме того, при болезни Данона есть данные об отеке миокарда при МРТ у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ, что может косвенно быть расценено как наличие миокардита [27].

Среди 3 пациентов с гипертрофией миокарда в рамках нейромышечных заболеваний миокардит был выявлен у одного больного, фенотип которого был обусловлен мутацией в *ANOS5*. В литературе при мутации в *ANOS5* описано поражение сердца в виде дилатационной кардиомиопатии [28], однако достоверных данных за гипертрофический фенотип и тем более сопутствующий миокардит не обнаружено. При этой мутации описана лишь гипертрофия мышц голени [29]. Вместе с тем нашему больному выполнялось полноэкомное секвенирование, при котором не было обнаружено иных известных мутаций, которые могли бы привести к гипертрофии миокарда. Чаще всего в рамках нейромышечных заболеваний миокардит встречается при миопатии Дюшена. Есть данные, что у 6 из 20 пациентов с миопатией Дюшена были выявлены признаки миокардита по МРТ (в т.ч. у 4 из них миокардит был морфологически верифицирован). Пациентов наблюдали 2 года, и у тех, у кого был миокардит, отмечалось появление и быстрое прогрессирование СН, в отличие от

пациентов без миокардита [30]. Тем не менее гипертрофии миокарда у этой группы пациентов не описано. Гипертрофия миокарда при нейромышечных заболеваниях встречается у пациентов с атаксией Фридreichа и является характерным признаком этого заболевания наряду с неврологической симптоматикой [31]. Первые случаи миокардита при атаксии Фридreichа были описаны еще в 1940-х годах [32, 33]. В 2015г международной группой исследователей изучалось поражение сердца в рамках атаксии Фридreichа: при оценке материала аутопсии признаки миокардита, соответствующие Далласским критериям, были обнаружены у всех 15 пациентов, в связи с чем сделан вывод, что воспаление является важным фактором прогрессирования кардиомиопатии в рамках атаксии Фридreichа [34].

РКМП — одна из самых редких кардиомиопатий, однако и при ней есть сведения о присоединении миокардита. В нашу выборку 2 упомянутых выше пациента с РКМП были включены потому, что, наряду с выраженной рестрикцией, у них отмечалась гипертрофия миокарда, соответствующая критериям включения, представленным выше. В исследовании, анализировавшем результаты ЭМБ у пациентов с необъяснимой ХСН, из 286 пациентов с фенотипом РКМП у 19 (6,6%) был обнаружен миокардит [35]. Есть и данные, полученные обратным образом: у 7% больных с морфологически подтвержденным миокардитом при ЭхоКГ были выявлены признаки РКМП [36]. Такая небольшая частота миокардита при РКМП объясняет его отсутствие среди двух наших пациентов с сочетанием РКМП и гипертрофии миокарда.

Наконец, при синдроме LEOPARD, относящемся к разряду редких заболеваний, сведений о сопутствующем миокардите в литературе обнаружить не удалось.

К ограничениям исследования можно отнести гетерогенность выборки, что потребовало проведения анализа отдельных, в т.ч. и небольших подгрупп, что могло привести к ошибке второго рода. Кроме того, не во всех подгруппах удалось детально проанализировать результаты лечения миокардита, поскольку пациенты, получавшие ИСТ, зачастую были исходно тяжелее по всем параметрам, чем больные без ИСТ. Вместе с тем эти пациенты как минимум оставались стабильными, а по ряду параметров отмечалась положительная динамика. Необходима дальнейшая работа в направлении оценки эффективности ИСТ у пациентов с синдромом гипертрофии миокарда любой этиологии в сочетании с миокардитом, поскольку в литературе эти сведения полностью отсутствуют. Еще одним ограничением исследования может считаться тот факт, что морфологическая верификация диагноза была выполнена 29,4% пациентов с ГКМП, а в остальных случаях проводилась при помощи алгоритма неинвазивной диагностики [10]. Частота миокардита исключительно среди паци-

ентов с морфологической верификацией составила 60%, в то время как среди всей когорты больных она была ниже и составила 30,9%. С одной стороны, это может быть связано с тем, что морфологическое исследование миокарда выполнялось более тяжелым больным с большей вероятностью миокардита, однако это позволяет говорить и о том, что применение алгоритма неинвазивной диагностики не завышало частоты миокардита. Применение этого алгоритма подразумевает комплексный подход к диагностике миокардита и не ограничивается только наличием анамнестической триады или только повышением титров антикардиальных антител. Надо отметить, что в зарубежных исследованиях последних лет стали достаточно активно опираться на неинвазивную диагностику миокардита. Даже в Европейском регистре миокардитов и кардиомиопатий (CMY-LT Registry, EORP) миокардит был верифицирован морфологически лишь у 38,2% (n=222), а в остальных случаях диагноз был установлен клинически и/или на основании МРТ. При разработке критериев включения больных с миокардитом в данный регистр опирались на рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2013г, в котором морфологическая верификация считается обязательной, однако представлены клинические признаки, которые позволяют заподозрить миокардит [37]. Последние и были использованы как критерии включения в CMY-LT Registry для пациентов без ЭМБ. В нашем исследовании в группе без морфологической верификации диагноза мы также активно использовали МРТ сердца, оно выполнено 31 пациенту и является одним из малых критериев диагностики миокардита в алгоритме неинвазивной диагностики. Примечательно, что в европейских рекомендациях 2013г определение миокардита включает в себя его обязательную морфологическую верификацию, в то время как в отечественных рекомендациях 2020г к этому вопросу подходят несколько мягче и в определении миокардита как нозологии эти указания отсутствуют [9].

Заключение

При обследовании пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда наиболее часто диагностировалась ГКМП (68%, в т.ч. в 15% случаев ГКМП в сочетании с НКМ), на втором месте по частоте находится амилоидоз с поражением сердца (16%, из них 8% AL- и 8% TTR-амилоидоз), а на третьем — болезни накопления (10%). Сопутствующий миокардит выявлен у трети (31%) пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда. Его частота максимальна при ГКМП в сочетании с НКМ (40%) и AL-амилоидозе (50%). Наличие сопутствующего миокардита приводило к прогрессированию СН, усугублению желудочковых нарушений ритма и, как следствие, увеличению риска ВСС, а также

повышало вероятность летального исхода (33,3% vs 6,4%, p=0,01). Наибольшее влияние миокардита на течение заболевания и прогноз отмечено при ГКМП, особенно в сочетании с НКМ, а также при амилоидозе с поражением сердца. Необходимо активно диагностировать миокардит у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда и декомпенса-

цией и назначать ИСТ при его наличии, поскольку лечение миокардита позволяет стабилизировать состояние пациентов.

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

Литература/References

- Cannata A, Artic J, Gentile P, et al. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology. 2019;21(Suppl B),B90-B95. doi:10.1093/EURHEARTJ/SUZ033.
- Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, et al. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(25):2913-40. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.049.
- Arbustini E, Giuliani L, Di Toro A, et al. Genetic Basis of Myocarditis: Myth or Reality? Myocarditis. 2020;45-89. doi:10.1007/978-3-030-35276-9_4.
- Nakamura M, Imamura T, Fukui T, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Accompanied by Chronic Myocarditis. Intern Med. 2022;61(20):3063-7. doi:10.2169/internalmedicine.8911-21.
- Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. J Clin Diagn Res. 2015;9(6):OJ01. doi:10.7860/JCDR/2015/11774.6033.
- Frustaci A, Verardo R, Calderaro M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J. 2007;28(6):733-40. doi:10.1093/euroheartj/ehl525.
- Maron BJ, Basso C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2007;28(13):1663-4; author reply 1664. doi:10.1093/euroheartj/ehm135.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozilova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козилова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арutyунов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
- Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. Ter Arkh. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
- Rauen KA. The RASopathies. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2013;14:355-69. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153523.
- Lutokhina YA, Blagova OV, Shestak AG, et al. Combination of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia with Left Ventricular Non-Compaction as a Special Form of Cardiomyopathy: Clinic, Diagnostics, Genetic, Natural Course. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2020;75(6):594-604. (In Russ.) Лугихина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г. и др. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(6):594-604. doi:10.15690/vramn1245.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120(13):1203-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- Liao R, Jain M, Teller P, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 2001;104(14):1594-7. Erratum in: Circulation. 2013;128(11):e174.
- Siegismund CS, Escher F, Lassner D, et al. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis. Eur J Heart Fail. 2018;20(4):751-7. doi:10.1002/ejhf.1039.
- Badar T, Cornelison AM, Shah ND, et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. Eur J Haematol. 2016;97(4):342-7. doi:10.1111/ejh.12736.
- Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-CoV-2 persistence and high level of antiheart antibodies. Clin Cardiol. 2022;45:952-9. doi:10.1002/clc.23886.
- Seth P, Sarkar N. A comprehensive mini-review on amyloidogenesis of different SARS-CoV-2 proteins and its effect on amyloid formation in various host proteins. 3 Biotech. 2022;12(11):322. doi:10.1007/s13205-022-03390-1.
- Aksenenko AY, Likhachev IV, Grishin SY, et al. The Increased Amyloidogenicity of Spike RBD and pH-Dependent Binding to ACE2 May Contribute to the Transmissibility and Pathogenic Properties of SARS-CoV-2 Omicron as Suggested by In Silico Study. Int J Mol Sci. 2022;23(21):13502. doi:10.3390/ijms232113502.
- Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week, Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
- Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. Hum Mol Genet. 2015;24(20):5720-32. doi:10.1093/hmg/ddv291.
- Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. Mol Genet Metab. 2017;122(3):19-27. doi:10.1016/j.ymgme.2017.09.004.
- Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Immune-Mediated Myocarditis in Fabry Disease Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2018;7(17):e009052. doi:10.1161/JAHA.118.009052.
- Frustaci A, Scarpa M, Maria da Riol R, et al. Fabry cardiomyopathy: Gb3-induced auto-reactive panmyocarditis requiring heart transplantation. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1331-7. doi:10.1002/ehf2.12723.
- Lines MA, Hewson S, Halliday W, et al. Danon Disease Due to a Novel LAMP2 Microduplication. JIMD Rep. 2014;14:11-6. doi:10.1007/s8904_2013_277.
- Popa MA, Klingel K, Hadamitzky M, et al. An unusual case of severe myocarditis in a genetic cardiomyopathy: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2020;4(4):1-7. doi:10.1093/ejhcrc/ytaa124.
- Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. Pediatr Radiol. 2016;46(8):1096-113. doi:10.1007/s00247-015-3526-2.
- Wahbi K, Béhin A, Bécane HM, et al. Dilated cardiomyopathy in patients with mutations in anoctamin 5. Int J Cardiol. 2013;168(1):76-9. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.070.
- Penttilä S, Palmio J, Suominen T, et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. Neurology. 2012;78(12):897-903. doi:10.1212/WNL.0b013e31824c4682. Erratum in: Neurology. 2013;80(2):226.
- Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. BMC Neurol. 2010;10:33. doi:10.1186/1471-2377-10-33.
- Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, et al. Heart disease in Friedreich's ataxia. World J Cardiol. 2019;11(1):1-12. doi:10.4330/wjc.v11.i1.
- Russell DS. Myocarditis in Friedreich's ataxia. J Pathol Bacteriol. 1946;58(4):739-48. doi:10.1002/path.1700580414.
- Heitmancik MR, Bradfield JY Jr, Miller GV. Myocarditis and Friedreich's ataxia: a report of two cases. Am Heart J. 1949;38(5):757-65, illust. doi:10.1016/0002-8703(49)90532-3.
- Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, et al. The Pathogenesis of Cardiomyopathy in Friedreich Ataxia. PLoS ONE. 2015;10(3):e0116396. doi:10.1371/journal.pone.0116396.
- Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. Circ Heart Fail. 2013;6(4):676-84. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000087.
- Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis. Am J Cardiol. 1988;62(4):285-91. doi:10.1016/0002-9149(88)90226-3.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48. doi:10.1093/euroheartj/eht210.



Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учета

Самородская И. В.¹, Какорина Е. П.^{2,3}, Чернявская Т. К.³

Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) считается самостоятельным заболеванием, диагностика которого основана в большой степени на анамнезе злоупотребления алкоголем и исключении других причин кардиомиопатии.

Цель. Обсудить учет и корректность анализа смертности от АКМП, в т.ч. оценить вариабельность и динамику региональных стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) за 2013-2021гг; провести анализ медицинских свидетельств о смерти (МСС) и обсудить критерии указания АКМП в качестве первоначальной причины смерти (ППС).

Материал и методы. Данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших от АКМП (I42.6) в 2013-2021гг по регионам. СКС рассчитывались с помощью программного обеспечения. Для анализа МСС использованы обезличенные данные Главного управления ЗАГС Московской области (всего 3538 МСС).

Результаты. В 2013г среднерегиональный СКС от АКМП составил 14,0±13,9 на 100 тыс. населения, в 2021г — 13,2±13,6. Единственный регион, в котором ежегодно отмечалось снижение СКС — Тюменская область. Нулевые значения зарегистрированы в республиках Ингушетия и Чечня. В остальных регионах отмечена "волнообразная" динамика — снижение или увеличение СКС. Коэффициент вариации СКС был минимальным в 2016г — 73% и максимальным в 2021г — 103%. Вклад в смертность варьировал от 0 до 6%. В качестве непосредственной причины смерти в 93,3% МСС указаны коды группы сердечной недостаточности (I50). Часть II МСС была заполнена в 39,1%; наиболее частой причиной, способствующей смерти, указаны коды группы F10 (психические расстройства, вызванные употреблением алкоголя) и коды группы K70 (алкогольная болезнь печени). В литературе и рекомендациях нет четких критериев АКМП как ППС, а указание кодов, связанных с алкоголем в части II МСС противоречит правилам Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Заключение. Значительная региональная вариабельность СКС от АКМП может быть обусловлена проблемами определения ППС, и несмотря на небольшой вклад АКМП в смертность от всех причин, необходим консенсус специалистов по критериям диагностики и заполнения МСС.

Ключевые слова: смертность, алкогольная кардиомиопатия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²Институт лидерства и управления здравоохранением, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Чернявская Т. К. — к.м.н., зам. директора по образованию, ORCID: 0000-0003-0227-8076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): samor2000@yandex.ru

АКМП — алкогольная кардиомиопатия, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ППС — первоначальная причина смерти, СКС — стандартизованный коэффициент смертности.

Рукопись получена 23.06.2023

Рецензия получена 31.07.2023

Принята к публикации 21.08.2023



Для цитирования: Самородская И. В., Какорина Е. П., Чернявская Т. К. Смертность от алкогольной кардиомиопатии: фактические данные и проблемы статистического учета. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5498. doi:10.15829/1560-4071-2023-5498. EDN DVYAAI

Mortality from alcoholic cardiomyopathy: evidence and statistical problems

Samorodskaya I. V.¹, Kakorina E. P.^{2,3}, Chernyavskaya T. K.³

Alcoholic cardiomyopathy (ACM) is considered an independent disease, the diagnosis of which is based largely on prior alcohol abuse and the exclusion of other cardiomyopathy causes.

Aim. To discuss the accounting and accuracy of the analysis of ACM mortality, including assessing the variability and changes of regional standardized mortality rates (SMR) for 2013-2021, as well as to conduct an analysis of Medical Certificate of Cause of Death (MCCD) and discuss the criteria for ACM as the underlying cause of death (UCD).

Material and methods. Rosstat data on the average annual population and ACM death rate (I42.6) in 2013-2021 by region were analyzed. SMRs were calculated using software. To analyze MCCDs, anonymized data from the Department of Civil Registration of the Moscow Oblast (3538 MCCDs in total) were used.

Results. In 2013, the regional average SMR from ACM was 14,0±13,9 per 100 thousand population, in 2021 — 13,2±13,6. The only region with annual SMR decrease was the Tyumen Oblast. Zero values were registered in the republics of Ingushetia and Chechnya. In other regions, "wave-like" changes were noted — a decrease or increase in SMR. The coefficient of variation of the SMR was minimal in 2016 (73%) and maximum in 2021 (103%). The contribution

to mortality varied from 0 to 6%. Heart failure group codes (I50) were indicated as the immediate cause of death in 93,3% of MCCDs. Part II of the MCCDs was completed in 39,1%. The most common cause of death is group F10 (mental and behavioural disorders due to use of alcohol) and group K70 (alcoholic liver disease). In the literature and guidelines there are no clear criteria for ACM as UCD. The indication of alcohol-related codes in Part II of the MCCD is contrary to the ICD rules.

Conclusion. Significant regional variability in SMR from ACM may be due to problems in UCD determination. And despite the small contribution of ACM to all-cause mortality, a consensus statement is required on the criteria for diagnosing and completing the MCCD.

Keywords: mortality, alcoholic cardiomyopathy.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Institute of Leadership and Management of Health Care, I. M. Sechenov First

Moscow State Medical University, Moscow; ³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

Samorodskaya I. V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Chernyavskaya T. K. ORCID: 0000-0003-0227-8076.

*Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 23.06.2023 Revision Received: 31.07.2023 Accepted: 21.08.2023

For citation: Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Chernyavskaya T. K. Mortality from alcoholic cardiomyopathy: evidence and statistical problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5498. doi:10.15829/1560-4071-2023-5498. EDN DVYAAI

Ключевые моменты

- Значительная вариабельность показателей смертности от алкогольной кардиомиопатии (код I42.6) может быть обусловлена дискуссионными вопросами диагностики и определения первоначальной причины смерти.
- В статье представлены фактические данные и проблемы их интерпретации.
- Предлагается создать междисциплинарный консенсус по вопросам заполнения медицинских свидетельств о смерти.

Key messages

- Significant variability in alcoholic cardiomyopathy (code I42.6) mortality rates may be due to controversial issues in diagnosis and determining the underlying cause of death.
- The article presents factual data and problems of their interpretation.
- Creating an interdisciplinary consensus on the completion of medical death certificates is proposed.

В настоящее время в литературе для описания широкого спектра сердечно-сосудистых расстройств, развивающихся на фоне острой или хронической алкогольной интоксикации, используются термины алкогольная болезнь сердца и алкогольная кардиомиопатия (АКМП). Частота обнаружения АКМП у лиц, проходящих лечение по поводу алкогольной зависимости, составляет 21-32% [1].

Типичным для АКМП считается расширение полостей сердца (преимущественно левого желудочка) со снижением сократительной функции с возможным вовлечением других отделов сердца на фоне злоупотребления алкоголем, без выявления другой причины выявляемых изменений [2]. Учитывая сложность постановки диагноза АКМП ввиду отсутствия четких лабораторно-инструментальных критериев при наличии дилатации полостей сердца, необходимо исключить другие потенциальные причины и провести всестороннюю оценку употребления алкоголя пациентами. Maisch В считает, что дифференцирование идиопатической, хронической воспалительной и АКМП даже при эндомиокардиальной биопсии практически невозможно ввиду схожести микроскопической картины (фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов с изменением структуры ядер) и выполнения Далласких критериев по определению миокардита, предложенного Всемирной ассоциацией сердца [3]. Таким образом, при жизни АКМП может рассматриваться в качестве диагноза исключения, косвенным подтверждением которого может служить наличие положительной клинической динамики на фоне отказа от употребления алкоголя [4].

По данным патоморфологов АКМП не имеет специфических морфологических изменений; могут

быть выявлены мелкоочаговый, преимущественно периваскулярный субэндокардиальный склероз; очаги жировой ткани в интерстиции и периваскулярно в стенке левого желудочка, межжелудочковой перегородки вплоть до субэндокардиального слоя; микроциркуляторные расстройства в виде расширения капилляров и мелких сосудов с истончением эндотелия, застоем крови и сладж-феноменом, увеличение отложения железа в миокарде, а также атеросклеротические изменения артерий в виде атероматозных бляшек, обычно со степенью стеноза не более 50% периметра сосудистого русла [5, 6]. Пусковые механизмы патологических процессов при АКМП и ишемической болезни сердца — близкие, а внезапная сердечная смерть, обусловленная АКМП, может наступить на фоне относительно низких и крайне низких концентраций этанола в крови, а также при полном его отсутствии [7]. Все это затрудняет дифференциальную диагностику АКМП с различными формами ишемической болезни сердца и определение АКМП в качестве основной причины смерти, т.к. отсутствует международный консенсус по диагностическим критериям АКМП [8].

По оценкам Manthey J, Rehm J во всем мире число смертей от АКМ в 2015г (всего 25тыс. смертей) увеличилось примерно на 100% по сравнению с 2000г, но авторы признают неточность данных из-за различий в диагностике и отчетности [9].

Цель: обсудить учет и корректность анализа смертности от АКМ; в т.ч. оценить вариабельность и динамику региональных стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) за 2013-2021гг; провести анализ медицинских свидетельств о смерти (МСС) и обсудить критерии указания АКМП в качестве первоначальной причины смерти (ППС).

Таблица 1

СКС от АКМП (2013-2021гг) и их вклад в смертность от всех причин

Год	Среднерегиональные значения СКС	Максимум (на 100 тыс. нас)	Минимум (>0)	КВ	Средний % от всех причин	Максимум (%)	Регионы
2013	14,0±13,9	Чукотский АО (89,3), Магаданская обл. (57,8)	Р. Дагестан (0,6), Карабаево-Черкесская Р. (1,0)	99	1,0±0,1%	5,1 4,1	Чукотский АО Магаданская обл.
2014	14,9±14,6	Чукотский АО (103,9), Магаданская обл. (54,1)	Р. Дагестан (0,4), Алтайский край (1,4)	98	1,1±0,1%	6,39 4,1	Чукотский АО Магаданская обл.
2015	15,1±13,8	Чукотский АО (93,29), Новгородская обл. (58,3)	Самарская обл. (0,4), Р. Дагестан (0,5)	92	1,1±0,1%	5,9 4,8	Чукотский АО Новгородская обл.
2016	14,1±10,4	Новгородская обл. (50,5), Чукотский АО (40,4)	Р. Дагестан (0,2), Самарская обл. (0,3)	73	0,9±0,1%	4,2 3,2	Новгородская и Челябинская обл.
2017	12,4±11,0	Чукотский АО (59,2), Новгородская обл. (56,3)	Р. Дагестан (0,4), Самарская обл. (0,7)	89	1,0±0,1%	5,0	Новгородская и Челябинская обл.
2018	12,2±11,5	Чукотский АО (74,7), Новгородская обл. (40,6)	Карабаево-Черкесская Р. (0,4), Самарская, Рязанская обл. (по 0,4)	95	1,0±0,1%	4,9 3,6	Чукотский АО Новгородская обл.
2019	12,2±10,5	Чукотский АО (47,5), Тверская обл. (36,6)	Карабаево-Черкесская Р., Рязанская обл. и Р.Дагестан (по 0,2)	85	1,0±0,1%	3,9 3,6	Чукотский АО Тверская обл.
2020	13,8±13,5	Чукотский АО (86,6), Магаданская обл. (50,4)	Р. Дагестан (0,3), Самарская обл. (0,2)	98	1,1±0,1%	5,9 4,1	Чукотский АО Магаданская обл.
2021	13,2±13,6	Чукотский АО (94,6), Магаданская обл. (39,3)	Самарская обл. (0,2), Рязанская обл. (0,1)	103	1,0±0,1%	6,6 2,2	Чукотский АО Магаданская обл.

Сокращения: КВ — коэффициент вариации, СКС — стандартизованный коэффициент смертности.

Материал и методы

Источником информации для реализации первой задачи были полученные по запросу ФГБУ "НМИЦ ПМТ" Минздрава России данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших по форме С51 "Смерти по полу и однолетним возрастным группам" на основе "Краткой номенклатуры причин смерти Росстата" (КНПСР) в 2013-2021гг по регионам. Согласно КНПСР АКМП учитывается отдельной строкой. СКС рассчитывались с помощью программного обеспечения (номер государственной регистрации программы для ЭВМ 216661114) с использованием Европейского стандарта населения (European Standard Population) методом прямой стандартизации на 100 тыс. населения. Определены среднерегиональные значения СКС (M), среднеквадратические отклонения (SD), максимальные и минимальные СКС, коэффициенты вариации (Cv).

Источником информации для реализации второй задачи являлась электронная база данных Главного управления ЗАГС Московской области (система ЕГР ЗАГС МО), из которой получены обезличенные персонифицированные данные из МСС на умерших в возрасте 18 лет и старше (коды и наименования заболеваний/состояний, указанных в части I и II МСС; возраст, пол, место смерти, организация, заполнявшая МСС) за 2019, 2021 и 2022гг — исключен 2020г из-за проблем с учетом в первый год пандемии новой коронавирусной инфекции (всего 87625 МСС в 2019г,

115316 — в 2021г и 98212 — в 2022г). Предоставленные по запросу данные не содержали информацию о проведении или отсутствии патологоанатомического исследования. Были отобраны все случаи с указанием кода АКМП (I42.6) в качестве ППС; определены средний возраст смерти, доля мужчин и женщин.

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel.

Результаты

В таблице 1 представлены СКС от АКМП (2013-2021гг) и их вклад в смертность от всех причин. Несмотря на тенденцию к снижению среднерегионального значения СКС, различия статистически не значимы. Единственный регион, в котором последовательно ежегодно отмечалось снижение СКС от АКМП — Тюменская область (2013г — 7,4 на 100 тыс. населения, 2014г — 6,1; 2015г — 5,5; 2016г — 5,0; 2017г — 4,6; 2018г — 4,4; 2019г — 3,3; 2020г — 1,9; 2021г — 1,5). Ни в одном регионе не зарегистрирован ежегодный рост СКС за весь наблюдаемый период. Нуевые значения отмечены в республиках Ингушетия и Чечня. В остальных регионах отмечена "волнообразная" динамика — снижение или увеличение СКС. В 7 регионах в 2021г СКС от АКМП был ниже, чем в 2013г более, чем в 5 раз: Астраханская область (5,9 и 0,5 на 100 тыс. населения), Волгоградская (14,1 и 2,6), Кабардино-Балкарская Республика (12,1 и 2,1),

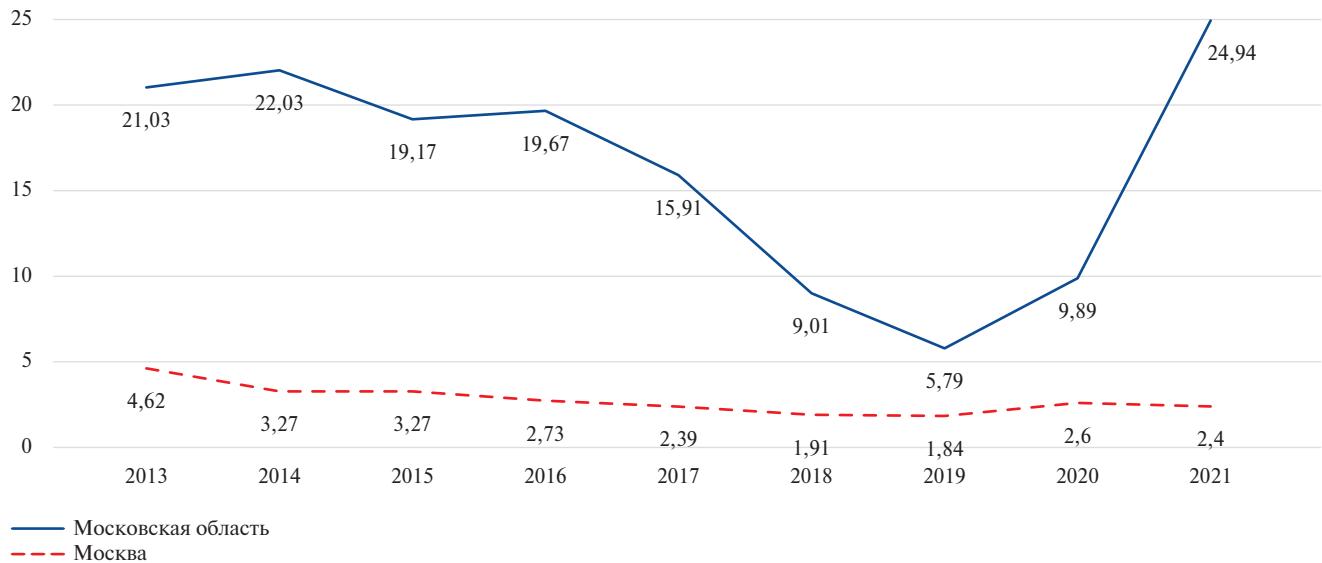


Рис. 1. Динамика смертности (на 100 тыс. населения) от АКМП в Москве и Московской области (2013-2021гг).

Краснодарский край (17,5 и 2,6), Рязанская (2,3 и 0,1), Самарская (2,3 и 0,2), Ульяновская области (13,8 и 2,1).

Отмечается значительная вариабельность СКС между регионами — коэффициент вариации был минимальным в 2016г — 73% и максимум в 2021г — 103%. Наиболее высокие СКС отмечены в Чукотском АО, Магаданской и Новгородской областях. Средний вклад в смертность от всех причин все годы составлял около 1%, однако в отдельных регионах доля смертей от АКМП составляла от 3 до 6%. Даже в соседних регионах отмечаются значительные различия в показателях смертности. Для примера на рисунке 1 представлены СКС в Москве и Московской области — различия были минимальными (в 3 раза) в 2019г и максимальными в 2021г (в 10 раз).

Согласно данным МСС, в Московской области доля умерших от АКМП женщин составила 23% (814), мужчин 77% (2724). Средний возраст умерших мужчин ($52,9 \pm 10,9$ лет) и женщин ($52,6 \pm 10,6$ лет) не отличался ($p=0,9$). Как видно из таблицы 2 женщины от АКМП в стационаре умирали чаще, чем мужчины ($p=0,008$), а мужчины несколько чаще в "другом месте" (на работе, на улице и т.д.). Большинство МСС выданы бюро судебно-медицинской экспертизы (мужчин 86% и 88% женщин; $p=0,09$).

В качестве непосредственной причины смерти в 93,3% (3300) МСС указаны коды группы CH (I50), из них 92% составили коды I50.1 (левожелудочковая недостаточность). Кроме того, в качестве непосредственной причины смерти были указаны следующие: группа кодов легочная эмболия (I26) — 1,1% (41 МСС); группа кодов другие формы легочно-сердечной недостаточности (I27) — 0,7% (22); 1,1% (39) сердечно-сосудистая болезнь неуточненная (I51.6); 0,6% (20) фибрилляция и трепетание желудочков (I49.0); 0,4%

Таблица 2
Место смерти умерших от АКМП

Место смерти	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дом	945	34,7	274	33,7	1219	34,5
Стационар	1330	48,8	438	53,8	1768	50,0
Другое место	449	16,5	102	12,5	551	15,6
Всего	2724	100,0	814	100,0	3538	100,0

группа кодов пневмония (J18); 0,5% (16) отек легких (J81); 0,5% (16) отек мозга (G93.6); в 2% случаев непосредственная причина смерти не указана и остальные 13 причин составили 2,7%.

Часть II МСС была заполнена в 39,1% (1382 МСС). В качестве наиболее частой причины, способствующей смерти, указан код F10.1 — 16,8% (596 МСС). Код F10.2 указан еще в 8,1% (288 МСС). Подавляющее большинство таких свидетельств было выдано бюро судебно-медицинской экспертизы (так, для кода F10.1 560 из 596; F10.2 244 из 288).

Болезни печени указаны в 376 МСС (10,5%); из них:

- K70.0 (Алкогольная жировая дистрофия печени) 184 (5,2%);
- K70.1 (Алкогольный гепатит) 18 (0,5%);
- K70.2 (Алкогольный фиброз и склероз печени) 17 (0,5%);
- K70.3 (Алкогольный цирроз печени) 36 (1,0%);
- K71.3 (Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита) 1 (0,05%);
- K73.0 Хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках 1 (0,05%);

- K73.8 Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках 1 (0,05%);
- K74.0 Фиброз печени 1 (0,05%);
- K74.2 Фиброз печени в сочетании со склерозом печени 4 (0,1%);
- K74.6 Другой и неуточненный цирроз печени 14 (0,4%);
- K76.0 Жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках 99 (2,8%).

В остальных 122 МСС указаны 55 четырехзначных кодов (от 1 до 9 случаев на код).

Обсуждение

Выраженная региональная вариабельность СКС от АКМП может быть связана с различиями в региональном уровне потребления алкоголя [10, 11], но наличие алкоголь-ассоциированных поражений не всегда находит отражение в медицинской документации [12]. Так, Manthey J и Rehm J на основании анализа данных из 77 стран мира, собираемых в рамках исследования Global Burden of Disease (GBD), поднимают вопрос о корректности указания в МСС от АКМП и высказывают предположение, что на каждую зарегистрированную смерть от АКМП приходится почти 5 дополнительных незарегистрированных смертей от данной причины [9]. Авторы отмечают уменьшение зарегистрированного числа смертей от АКМП в возрасте 65 лет и старше (что зарегистрировано и в нашем исследовании), в то время как расчетная смертность от АКМП в пожилом возрасте наоборот возрастила. Manthey J и Rehm J объясняют этот факт особенностями методики расчета и считают, что в пожилом возрасте показатели смертности от АКМП, если и не увеличиваются, то во всяком случае не снижаются. А зарегистрированное по данным МСС снижение показателей смертности от АКМП связано с более широким использованием других кодов для указания причины смерти пожилых людей.

В мире не существует единых подходов к учету алкоголь-ассоциированных смертей, основанных на критериях злоупотребления алкоголем. В исследованиях различаются понятия "стандартный дринк", "опасное пьянство", "опасное потребление алкоголя" [13]. В разных странах "дозы" вредного для здоровья употребления алкоголя (Harmful drinking) значительно варьируют от 60 г в Австрии до 180 г в Японии. В некоторых исследованиях было показано, что лица, употребляющие >80 г алкоголя в день в течение как минимум 5 лет, подвержены риску развития АКМП с сердечной недостаточностью [14]. Однако существует мнение, согласно которому этанол является лишь триггером или веществом, способствующим развитию дилатации левого желудочка, вызванной другими причинами [1, 2, 8], поскольку не у всех лиц,

потребляющих избыточное количество алкоголя, развивается АКМП. Остается неясным почему некоторые люди могут употреблять чрезмерное количество алкоголя без развития АКМП. В то же время небольшое или умеренное употребление алкоголя по сравнению с нулевым связано с более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15, 16]. Andersson C, et al. отмечают, что данные, связывающие потребление алкоголя с риском АКМП, немногочисленны, концепция АКМП основана в основном на исследованиях типа "описание случаев", в которых пациенты с дилатационной кардиомиопатией сообщали о чрезмерном употреблении алкоголя в анамнезе, а имеющиеся генетические эпидемиологические данные не подтверждают причинно-следственную связь между потреблением алкоголя и риском сердечной недостаточности [8]. Авторы указывают, что до сих пор нет данных о том, какое количество и как длительно должно продолжаться воздействие для того, чтобы вызвать заболевание, и пока не будет получено больше доказательств, следует соблюдать осторожность, прежде чем маркировать пациентов как страдающих АКМП.

Следует обратить внимание, что при анализе МСС нами выявлено, что в части II МСС часто указываются коды, связанные со злоупотреблением алкоголя. Следует отметить, что подавляющее большинство таких МСС было выдано в бюро судебно-медицинской экспертизы. Наиболее частой причиной, способствующей смерти, был указан код F10.1. АКМП в настоящее время считается самостоятельным заболеванием, но если следовать принципам Международной классификации болезней 10-го пересмотра, то теоретически причиной всех случаев органного алкоголь-ассоциированного поражения является хроническое злоупотребление алкоголем, т.е. код из группы F10. Это противоречит самому названию части II МСС "Прочие важные состояния, способствовавшие смерти, но не связанные с болезнью или патологическим состоянием, приведшим к ней".

Заключение

Таким образом, необходим консенсус патологоанатомов, специалистов в области судебно-медицинской экспертизы, наркологов, психиатров, кардиологов по вопросу, что именно следует считать ППС: АКМП или хроническое злоупотребление алкоголем и в каких случаях следует считать алкоголь фактором риска смерти, но не причиной и, следовательно, не включать эту информацию в МСС.

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

Литература/References

1. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;43:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2017.06.014.
2. Kobalava ZhD, Lazarev PV, Goncharov AS. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):164-72. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):164-72. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-164-172.
3. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz.* 2016;41(6):484-93. doi:10.1007/s00059-016-4469.
4. 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/euroheartj/ehv727.
5. Paukov VS, Kirillov YuA, Erokhin YuA, Chernov IA. Cardiac and vascular changes in the patho- and morphogenesis of alcohol use disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2436. (In Russ.) Пауков В.С., Кириллов Ю.А., Ерохин Ю.А., Чернов И.А. Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2436. doi:10.15829/1728-8800-2020-2436.
6. Vaideeswar P, Chaudhari C, Rane S, et al. Cardiac pathology in chronic alcoholics: a preliminary study. *J Postgrad Med.* 2014;60:372-6. doi:10.4103/0022-3859.143958.
7. Kulbitskiy BN, Bogomolov DV, Dzhvaliakov PG, et al. Prospects for studying the thanatogenesis and morphological manifestations of alcoholic cardiomyopathy. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2022;8(1):59-65. (In Russ.) Кульбичкий Б.Н., Джуваликов П.Г., Богомолов Д.В. и др. Перспективы изучения танатогенеза и морфологических проявлений алкогольной кардиомиопатии. *Судебная медицина.* 2022;8(1):59-65. doi:10.17816/fm418.
8. Andersson C, Schou M, Gustafsson F, Torp-Pedersen C. Alcohol Intake in Patients With Cardiomyopathy and Heart Failure: Consensus and Controversy. *Circ Heart Fail.* 2022;15(8):e009459. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009459.
9. Manthey J, Rehm J. Mortality from Alcoholic Cardiomyopathy: Exploring the Gap between Estimated and Civil Registry Data. *J Clin Med.* 2019;8(8):1137. doi:10.3390/jcm8081137.
10. Gornyi BE, Kalinina AM. Relationship between the integral estimation of the regional alcohol situation and mortality from some chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(4):65-8. (In Russ.) Горный Б.Э., Калинина А.М. Связь интегральной оценки региональной алкогольной ситуации и смертности населения от некоторых хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2019;22(4):65-8. doi:10.17116/profmed20192204165.
11. Budaev BS, Mikheev AS, Tarmayeva IYu, Bogdanova OG. Assessment of the dynamics of mortality from alcohol-related causes at the regional level. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(3):88-98. (In Russ.) Будаев Б.С., Михеев А.С., Тармайева И.Ю., Богданова О.Г. Оценка динамики показателя смертности от алкоголь-ассоциированных причин на региональном уровне. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(3):88-98. doi:10.15372/SSMJ.20200313.
12. Hanschmidt F, Manthey J, Kraus L, et al. Barriers to Alcohol Screening Among Hypertensive Patients and the Role of Stigma: Lessons for the Implementation of Screening and Brief Interventions in European Primary Care Settings. *Alcohol Alcohol.* 2017;52:572-9. doi:10.1093/alcalc/agx032.
13. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Semenov VYu. The influence of medical and non-medical factors on mortality: the role of alcohol. *Social and Clinical Psychiatry.* 2016;2:97-105. (In Russ.) Бойцов С.А. Самородская И.В. Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2016;2:97-105.
14. Fang W, Luo R, Tang Y, et al. The Prognostic Factors of Alcoholic Cardiomyopathy: A single-center cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11744. doi:10.1097/MD.00000000000011744.
15. Mezue K, Osborne MT, Abobashem S, et al. Reduced Stress-Related Neural Network Activity Mediates the Effect of Alcohol on Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(24):2315-25. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.015.
16. Zhao J, Stockwell T, Naimi T, et al. Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Netw Open.* 2023;6(3):e236185. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.6185.



Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом

Майрина С. В.¹, Макаров И. А.¹, Митрофанова Л. Б.¹, Вонский М. С.^{1,2}, Рунов А. Л.^{1,2}, Папко К. А.¹, Моисеева О. М.¹

Цель. Охарактеризовать клинические проявления и морфологические изменения в миокарде у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями постковидного синдрома.

Материал и методы. 38 пациентам (I группа) с кардиальными симптомами в постковидном периоде выполнена эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Больных из I группы разделили на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия морфологически подтвержденного миокардита. Для морфологического сравнения сформирована II группа (41 пациент с выполненной ЭМБ до 2019г, не перенесивший COVID-19). II группа также разделена на две подгруппы с и без морфологически подтвержденного миокардита.

Помимо анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных, проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани миокарда с антителами к CD3, CD68, CD16, HLA-DR, MHC1, C1q, VP1 энтеровируса, spike protein SARS-CoV-2, АПФ2, Ang1, фактору Виллебранда, VEGF и ПЦР-исследование ткани миокарда после обратной транскрипции. Дополнительно выполнялось иммунофлюoresцентное исследование ткани миокарда с использованием коктейлей антител spike protein SARS-CoV-2/CD16, spike protein SARS-CoV-2/CD68, CD80/CD163. Статистическая обработка выполнялась с использованием библиотек NumPy, SciPy, Pandas и Matplotlib на языке программирования Python.

Результаты. Среди пациентов I группы 65% имели морфологически доказанный лимфоцитарный миокардит (1 подгруппа, n=29). 35% пациентов не имели признаков воспалительных изменений в миокарде (2 подгруппа, n=9). Группа сравнения (II группа) включала 33 пациента с миокардитом (80%) и 8 пациентов (20%) без него. Отмечена выраженная экспрессия CD68⁺-макрофагов в ткани миокарда у пациентов с постковидным синдромом в сравнении со II группой как имеющих морфологические критерии миокардита ($p=0,014$), так и без них ($p=0,007$), преимущественно за счёт M2 макрофагов. Более выраженная экспрессия CD68⁺-макрофагов наблюдалась при выполнении ЭМБ на более ранних сроках. В случае выявления в I группе spike protein SARS-CoV-2 на эндотелии и воспалительном инфильтрате иммуногистохимическим методом выполнялась ПЦР ткани миокарда на SARS-CoV-2 (n=5), которая не вывела вирусных частиц SARS-CoV-2 ни в одном из анализируемых образцов.

Заключение. Кардиальные симптомы постковидного синдрома обусловлены ремоделированием миокарда, в т.ч. и у пациентов без морфологически подтвержденного миокардита. Не доказано прямое участие SARS-CoV-2 в развитии миокардита в постостром периоде COVID-19.

Ключевые слова: постковидный синдром, миокардит, эндомиокардиальная биопсия, иммуногистохимия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГУП Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия.

Майрина С. В.* — врач-кардиолог, м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-0015-8620, Макаров И. А. — врач-патологоанатом, ассистент кафедры патологической анатомии ИМО, ORCID: 0000-0001-6175-8403, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ИМО, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Вонский М. С. — к.б.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, руководитель НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, ORCID: 0000-0003-4061-7411, Рунов А. Л. — м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, н.с. НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, ORCID: 0000-0001-9496-4414, Папко К. А. — студент IV курса ИМО, ORCID: 0000-0003-1977-4295, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sonya.spbgmu16@gmail.com

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Рукопись получена 25.08.2023

Рецензия получена 28.09.2023

Принята к публикации 17.10.2023



Для цитирования: Майрина С. В., Макаров И. А., Митрофанова Л. Б., Вонский М. С., Рунов А. Л., Папко К. А., Моисеева О. М. Клинические и морфологические изменения в миокарде у пациентов с постковидным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5582. doi:10.15829/1560-4071-2023-5582. EDN BMHJRP

Clinical and morphological myocardial changes in patients with post-COVID-19 syndrome

Mairina S. V.¹, Makarov I. A.¹, Mitrofanova L. B.¹, Vonsky M. S.^{1,2}, Runov A. L.^{1,2}, Papko K. A.¹, Moiseeva O. M.¹.

Aim. To characterize the clinical manifestations and myocardial morphological changes in patients with cardiovascular complications of post-Covid syndrome. **Material and methods.** A total of 38 patients (Group I) with cardiac symptoms in the post-COVID-19 period underwent endomyocardial biopsy (EMB). Patients from group I were divided into 2 subgroups depending on the presence of morphologically verified myocarditis. For morphological comparison, group II was formed (41 patients without COVID-19 and with EMB performed before 2019). Group II was also divided into two subgroups with and without morphologically verified myocarditis.

In addition to the analysis of clinical and paraclinical data, a histological and immunohistochemical study of myocardial tissue was carried out with anti-

CD3, CD68, CD16, HLA-DR, MHC1, C1q, enterovirus VP1, SARS-CoV-2 spike protein, ACE2, Ang1, von Willebrand factor, VEGF antibodies, as well as a PCR of myocardial tissue after reverse transcription. Additionally, an immunofluorescent study of myocardial tissue was performed using antibody cocktails to SARS-CoV-2/CD16 spike protein, SARS-CoV-2/CD68 spike protein, CD80/CD163. Statistical processing was performed using the NumPy, SciPy, Pandas and Matplotlib libraries in the Python programming language.

Results. Among patients in group I, 65% had morphologically verified lymphocytic myocarditis (subgroup 1, n=29). Other 35% of patients had no signs of myocardial inflammation (subgroup 2, n=9). The comparison group (group II) included 33 patients with myocarditis (80%) and 8 patients (20%) without it. There was a pronounced

expression of CD68⁺ macrophages in the myocardial tissue in patients with post-COVID-19 syndrome in comparison with group II, both with morphological criteria for myocarditis ($p=0,014$) and without it ($p=0,007$), mainly due to M2 macrophages. More pronounced expression of CD68⁺ macrophages was observed when EMB was performed at earlier stages. If SARS-CoV-2 spike protein was detected in group I on the endothelium and inflammatory infiltrate by the immunohistochemistry, PCR of myocardial tissue for SARS-CoV-2 ($n=5$) was performed, which did not reveal SARS-CoV-2 particles in any of the analyzed samples.

Conclusion. Cardiac symptoms of post-COVID-19 syndrome are caused by myocardial remodeling, including in patients without morphologically verified myocarditis. The direct involvement of SARS-CoV-2 in the development of myocarditis in the post-acute period of COVID-19 has not been proven.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, myocarditis, endomyocardial biopsy, immunohistochemistry.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia.

Mairina S.V.* ORCID: 0000-0002-0015-8620, Makarov I.A. ORCID: 0000-0001-6175-8403, Mitrofanova L.B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Vonsky M.S. ORCID: 0000-0003-4061-7411, Runov A.L. ORCID: 0000-0001-9496-4414, Papko K.A. ORCID: 0000-0003-1977-4295, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: sonya.spbgmu16@gmail.com

Received: 25.08.2023 **Revision Received:** 28.09.2023 **Accepted:** 17.10.2023

For citation: Mairina S.V., Makarov I.A., Mitrofanova L.B., Vonsky M.S., Runov A.L., Papko K.A., Moiseeva O.M. Clinical and morphological myocardial changes in patients with post-COVID-19 syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5582. doi:10.15829/1560-4071-2023-5582. EDN BMHJRP

Ключевые моменты

- Не подтверждено развитие коронавирус-ассоциированного миокардита ни у одного пациента в постостром периоде коронавирусной инфекции. Кардиальные симптомы постковидного синдрома могут быть следствием ремоделирования миокарда.
- При имmunогистохимическом исследовании экспрессия spike protein SARS-CoV-2 отмечена на клетках воспалительного инфильтрата в ткани миокарда и на эндотелии единичных сосудов, но не подтверждена с помощью полимеразной цепной реакции.
- По данным эндомиокардиальной биопсии морфологические проявления постковидного синдрома связаны с увеличением количества CD68⁺-макрофагов в миокарде. Увеличение M2-макрофагов может указывать на регенерацию миокарда после повреждения ткани в остром периоде коронавирусной инфекции.

По мере того, как мы продолжаем узнавать о последствиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), публикуется все больше сообщений о долгосрочных проявлениях COVID-19. В зарубежной литературе применяется термин "long COVID" ("постковидный синдром"), объединяющий признаки и симптомы, которые сохраняются >4 нед., развиваются во время или после COVID-19 и которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом [1].

Ретроспективное когортное исследование почти 275 тыс. выживших после COVID-19 показало, что в течение 6-мес. периода в 57% случаев выявлен постковидный синдром с наиболее распространен-

Key messages

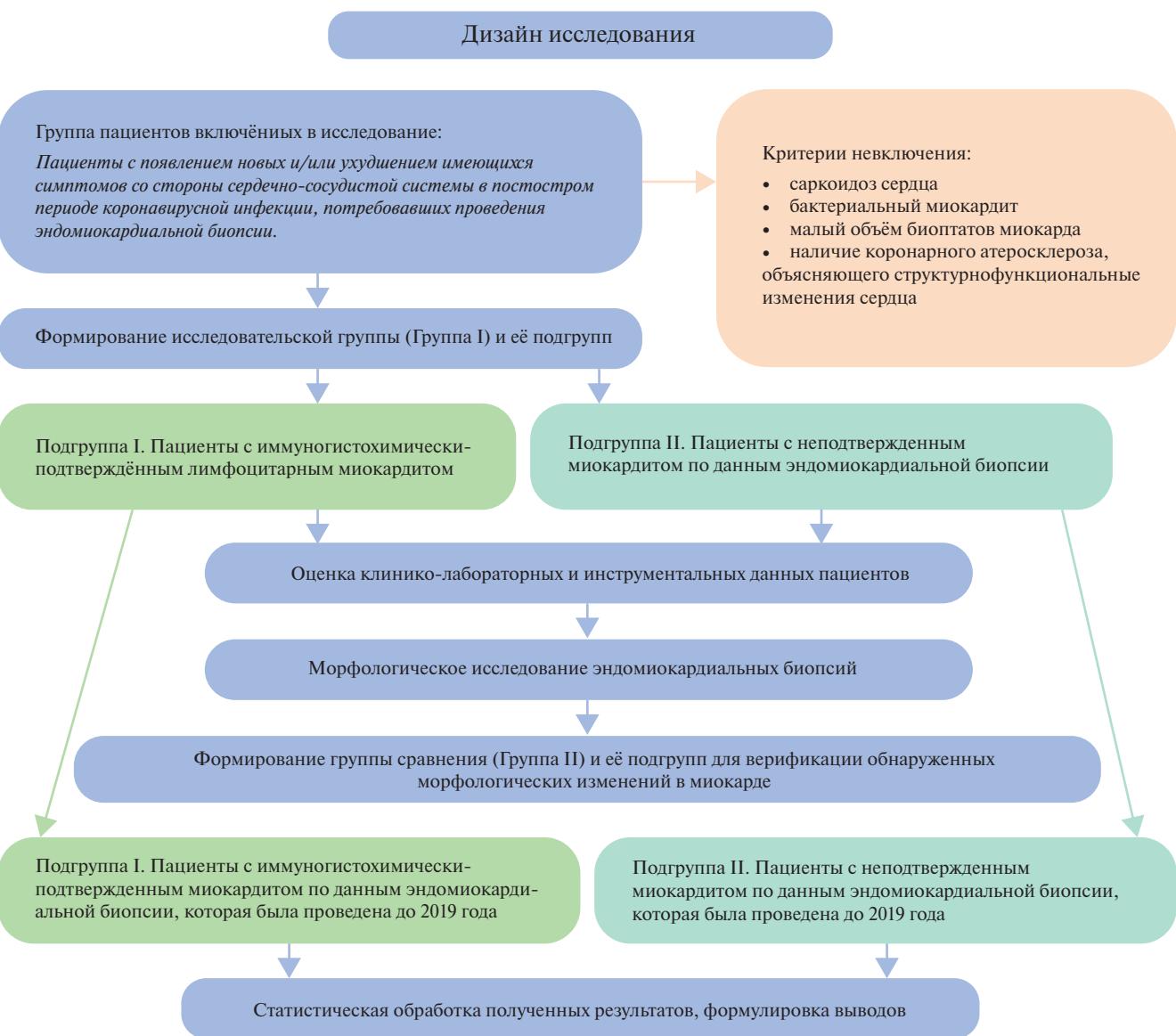
- The development of COVID-19-associated myocarditis has not been confirmed in any patient in the post-acute period. Cardiac symptoms of post-COVID-19 syndrome may be a consequence of myocardial remodeling.
- Immunohistochemical study revealed the SARS-CoV-2 spike protein expression on the inflammatory infiltrate cells in the myocardium and endothelium of single vessels, but was not confirmed using PCR.
- According to endomyocardial biopsy, the morphological manifestations of post-COVID-19 syndrome are associated with an increase in the number of CD68⁺ macrophages in the myocardium. An increase in M2 macrophages may indicate myocardial repair after tissue damage during the acute period of coronavirus infection.

ными симптомами, такими как одышка, усталость, боль в груди, головная боль, тревога и депрессия [2].

Другое проспективное когортное исследование с участием >150 тыс. человек показывает, что после первых 30 дней после заражения COVID-19 люди подвержены повышенному риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с аналогичной популяцией по типу "случай-контроль" [3].

Цель данного исследования — охарактеризовать клинические проявления и морфологические изменения в миокарде у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями постковидного синдрома.

Несмотря на значительный объем опубликованных данных о характеристиках и распространенности этого синдрома, его патофизиологии и исходов для пациента, известно по-прежнему недостаточно.

**Рис. 1.** Дизайн исследования.

В частности, отсутствуют морфологические данные, подтверждающие структурные изменения, характерные для этого синдрома. В нашей работе мы попытались заполнить этот пробел, чтобы предоставить новую информацию для улучшения диагностики и лечения пациентов с постковидным синдромом.

Материал и методы

В анализ проспективной базы данных ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России за период с 2020 по 2023 гг включены 38 пациентов (I группа). Поводом госпитализации в НМИЦ было появление новых и/или ухудшения имеющихся симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов в постострому периоде COVID-19. Согласно клиническим и диагностическим кrite-

риям миокардита выполнялась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [4].

Клинические проявления включали в себя: боли в грудной клетке неясной этиологии, недавно возникшую и/или прогрессирующую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения ритма, синкопальные состояния, причины которых не установлены. Диагностические критерии включали отрицательную динамику по электрокардиографическим данным, повышение маркеров повреждения миокарда, структурные или функциональные изменения по данным визуализирующих методов: эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с применением критериев Lake Louise [4]. В ряде клинических случаев по показаниям выполнялась коронарография.

Больные из I группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа ($n=29$) пациенты с морфологически документированным миокардитом и 2 подгруппа ($n=9$) пациенты без признаков воспалительных изменений в миокарде. Окончательный диагноз подтверждался согласно критериям Европейского общества кардиологов и с учетом наличия воспалительных клеток ≥ 14 клеток/ мм^2 , из которых $\text{CD}3^+$ -T-лимфоцитов ≥ 7 клеток/ мм^2 [4].

Для морфологического сравнения сформирована II группа ($n=41$) из ЭМБ, проведенных до 2019г. Эта группа также разделена на соответствующие подгруппы: включающие 33 и 8 пациентов с и без морфологически документированного лимфоцитарного миокардита, соответственно.

Критериями невключения для обеих групп были наличие саркоидоза сердца, бактериального или эозинофильного миокардита по данным ЭМБ, малый объем биоптатов миокарда, не позволивший провести дополнительные морфологические исследования, а также наличие коронарного атеросклероза, объясняющего структурно-функциональные изменения сердца. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В соответствии с законодательством Российской Федерации и локальными актами Центров проведение ретроспективного когортного исследования не требует разрешения локального этического комитета. Исследование отражает повседневную клиническую практику в рамках существующих рекомендаций по ведению пациентов с миокардитами [5].

Всем пациентам из I группы при поступлении в кардиологическое отделение с представлением о предполагаемом миокардите после перенесенной COVID-19 перед ЭМБ выполнялись стандартная эхокардиография, МРТ сердца с контрастным усилением, суточное мониторирование электрокардиограммы для выявления нарушений ритма и проводимости, а также оценивалось наличие сопутствующей патологии, которая могла бы объяснить возникновение или утяжеление клинических проявлений.

Ретроспективно по данным предоставленной медицинской документации на догоспитальном этапе оценивалась тяжесть ранее перенесённой острой COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки в остром периоде инфекционного процесса, а также время от перенесённой инфекции до взятия ЭМБ, связь симптомов сердечно-сосудистой патологии с COVID-19, появление или прогрессирование течения ХСН после острой COVID-19.

При анализе ЭМБ проводилось традиционное гистологическое исследование миокарда с окраской гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование ткани миокарда с антителами к кластерам дифференцировки лейкоцитов (CD3,

CD68), главному комплексу гистосовместимости II (HLA-DR) и I (MHC1) классов, факторы системы комплемента C1q, белку VP1 энтеровируса. Для 27 пациентов (25 пациентов с морфологически документированным миокардитом и 2 без миокардита) выполнено иммуногистохимическое исследование с антителом к spike SARS-CoV-2, для 27 пациентов (21 пациент с миокардитом и 6 без миокардита) — с антителами к ангиопоэтину 1 (Ang1), фактору Виллебранда, фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), для 6 пациентов (4 пациента с миокардитом и 2 без миокардита) — с антителами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2), CD16.

Морфометрический анализ во всех группах включал подсчет среднего количества клеток воспалительного инфильтрата на 1 мм^2 и оценку экспрессии spike protein SARS-CoV-2, HLA-DR, MHC1, C1q, Ang1, фактору Виллебранда и VEGF в баллах (1 — экспрессия на единичных клетках и сосудах до 25%, 2 — экспрессия на 26–50%, 3 — экспрессия на 51–75%, 4 — экспрессия более чем на 75% исследуемых структур). Морфометрический анализ проведен на отсканированных гистологических препаратах с использованием программы Aperio ImageScope v12.3.3.

В случае обнаружения экспрессии spike SARS-CoV-2 с суммой баллов >3 (балл экспрессии на эндотелии + балл экспрессии на воспалительном инфильтрате) проводилось дополнительное иммуногистохимическое исследование с антителами к АПФ2, CD16 и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в ткани миокарда после обратной транскрипции в соответствии с рекомендациями CDC центра Китая для гена *N* и клиники Charite для гена *E* ($n=5$, 3 пациента с лимфоцитарным миокардитом и 2 пациента без миокардита) [6].

Статистическую обработку результатов нашего исследования мы провели с использованием библиотек NumPy, SciPy, Pandas и Matplotlib на языке программирования Python. Для оценки нормальности распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Показатели с нормальным распределением представлены средними значениями с доверительным интервалом, а показатели с отличным от нормального распределением в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентиляй. При сравнении показателей между группами мы использовали t-критерий Стьюдента, а в случае распределений, отличных от нормальных, использовали пермутационный тест и непараметрический U-критерий Манна-Уитни параллельно. Для выявления корреляционных связей мы использовали метод корреляции Спирмена, т.к. распределения всех исследуемых выборок были отличными от нормального. Различия считали статистически значимыми, если р-значение составляло меньше 0,05. Для сравнения частоты данных в группах мы применяли точный критерий Фишера.

Таблица 1

Клинико-инструментальные и лабораторные данные I группы при поступлении в кардиологический стационар

	Пациенты с миокардитом (1 подгруппа), n=29	Пациенты без миокардита (2 подгруппа), n=9	Уровень значимости (p)
Возраст, лет	42,7 (33,5; 51,9)	49,0 (40,7; 57,3)	0,14
Пол, м:ж	20:9	9:0	0,08
Клинические симптомы			
Болевой синдром, n (%)	10 (34)	4 (44)	0,68
Симптомы сердечной недостаточности, n (%)	28 (97)	9 (100)	1
Кардиогенный шок, n (%)	8 (26)	3 (33)	0,64
Нарушения ритма и проводимости			
БЛПНГ, n (%)	5 (17)	1 (11)	0,69
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	7 (24)	1 (11)	0,38
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	4 (14)	0 (0)	0,57
Неустойчивая желудочковая тахикардия, n (%)	4 (14)	3 (33)	0,35
Параметры эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %	32,1 (19,5; 44,7)	25,8 (13,4; 38,2)	0,18
ФВ >50%, n (%)	4 (14)	1 (11)	0,04
ФВ ≤49%, n (%)	25 (86)	8 (89)	0,51
КДО ЛЖ, мл	202,3 (142,3; 262,3)	253,2 (181,8; 324,6)	0,12
КСО ЛЖ, мл	131,9 (76,9; 186,9)	193,6 (119,0; 268,2)	>0,05
TAPSE, мм	17,9 (14,8; 21,0)	14,0 (12,3; 15,7)	<0,01
Параметры МРТ сердца	n=21	n=6	
ФВ ЛЖ, %	31,0 (15,7; 46,3)	25,5 (16,6; 34,4)	0,49
Отек миокарда по T2ВИ, n (%)	3 (14)	0 (0)	0,54
LGE, n (%)	21 (100)	6 (100)	0,39
Лабораторные данные			
NT-proBNP, пг/мл	2776 (752; 5560)	2259 (1531; 7309)	0,45
Повышение тропонина, n (%)	3 (10)	0 (0)	0,74

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, КДО — конечный-диастолический объем, КСО — конечный-sistолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, LGE — позднее контрастное усиление, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Т2ВИ — Т2-взвешенное изображение, TAPSE — sistолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

Результаты

Клинико-инструментальные и лабораторные данные пациентов, перенесших COVID-19 (группа I), представлены в таблице 1.

Лимфоцитарный миокардит верифицирован у 29 больных, ранее перенесших COVID-19 (1 подгруппа). При анализе медицинских данных в этой подгруппе острая фаза COVID-19 у большинства пациентов имела лёгкое или средне-тяжелое течение. Девяти пациентам (31%) МСКТ органов грудной клетки в остром периоде не выполнялось, у остальных пациентов медианный процент поражения лёгочной ткани составил 12,5% (0; 31,5). Только у 2 (7%) пациентов — процент поражения паренхимы легких по данным МСКТ был более 50% (56% и 60%) в остром периоде COVID-19.

Сердечно-сосудистые осложнения у 14 (48%) пациентов с доказанным миокардитом развивались в среднем через 1,5 (0,5; 4) мес. после перенесенного инфекционного заболевания. У 9 пациентов (31%) кардиальные симптомы присутствовали и до перенесенной COVID-19 с последующим их прогрессирова-

нием. Функциональный класс XCH (NYHA) до развития инфекционного процесса составил 2 (2; 3), после — 3 (3; 4). У 6 (21%) пациентов с диагностированной до COVID-19 XCH ухудшения симптомов заболевания не зарегистрировано.

По данным эхокардиографического исследования при поступлении в стационар у 4 (14%) пациентов выявлена сохранённая фракция выброса левого желудочка, у 25 (86%) исследуемых фракция выброса была снижена с медианным значением 26,5% (23,0; 30,0). В большинстве случаев наблюдалась дилатация левого желудочка (83%). Значимого снижения сократительной способности правого желудочка по данным амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) не выявлено.

МРТ сердца выполнена 21 пациенту (72%), однако убедительные признаки отека по данным Т2-взвешенного изображения выявлены только у 3 больных. На отсроченных постконтрастных изображениях у всех пациентов определялись участки отсроченного контрастирования с неишемическим паттерном.

Таблица 2

Иммуногистохимический профиль миокарда пациентов I группы в постостром периоде COVID-19

	Пациенты с миокардитом (1 подгруппа), n=29	Пациенты без миокардита (2 подгруппа), n=9	Уровень значимости (р), U-критерий	Уровень значимости (р), пермутационный тест
CD3 ⁺ -клетки/мм ²	19,0 (13,0; 27,0)	4,0 (3,0; 5,0)	<0,01	<0,01
CD68 ⁺ -клетки/мм ²	11,5 (8,75; 14,5)	8,0 (5,0; 14,0)	<0,01	<0,01
HLA-DR (в баллах)	3,0 (2,75; 4,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,03	0,01
MHC1 (в баллах)	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (4,0; 4,0)	<0,01	<0,01
C1q (в баллах)	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	<0,01	<0,01
VP1-EntV (в баллах)	Кардиомиоциты: 2,0 (1,0; 2,0) Эндотелий: 1,0 (1,0; 2,0)	Кардиомиоциты: 0,0 (0,0; 0,0) Эндотелий: 0,0 (0,0; 0,0)	<0,01 <0,01	<0,01 <0,01
VWF в эндотелии (в баллах)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,75)	0,67	0,72
Ang1 (в баллах)	Кардиомиоциты: 3,0 (2,0; 4,0) Эндотелий: 3,0 (2,0; 4,0)	Кардиомиоциты: 0,0 (0,0; 0,75) Эндотелий: 4,0 (4,0; 4,0)	<0,01 0,13	<0,01 0,25
VEGF в эндотелии (в баллах)	3,0 (3,0; 4,0)	2,5 (1,25; 3,75)	0,22	0,07
spike protein SARS-CoV-2 (в баллах)	Воспалительный инфильтрат: 1,0 (0,0; 1,25), n=12 Эндотелий: 0,0 (0,0; 1,0), n=8	Воспалительный инфильтрат: 2,0 (1,0; 2,0), n=5 Эндотелий: 1,0 (0,0; 1,0), n=4	0,13 0,42	0,14 0,53

Сокращения: Ang1 — антитело к ангипоэтину 1, C1q — фактор системы комплемента C1q, HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости II класса, MHC1 — антиген главного комплекса гистосовместимости I класса, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

По лабораторным данным медианное значение N-концевого промозгового натрийуретического пептида составило 2776 (752; 5560) пг/мл, повышение уровня тропонина зарегистрировано лишь у 3 пациентов.

По показаниям коронарография выполнена 22 пациентам (76%), которая не выявила патологических изменений в коронарных артериях.

Все пациенты получали стандартную терапию сердечной недостаточности. В случаях с подтвержденным активным миокардитом без эффекта от стандартной терапии 10 (34%) пациентам назначалась иммуносупрессивная терапия, в виде монотерапии глюкокортикоидами (преднизолон 30–50 мг/сут. в течение месяца, с последующим снижением) либо в сочетании с цитостатическими препаратами (метотрексат, миофенолата мофетил). Несмотря на лечение, у 2 пациентов зарегистрирован летальный исход, одному успешно выполнена трансплантация сердца.

ЭМБ в подгруппе больных с лимфоцитарным миокардитом выполнена после 3 нед. — 17 мес. от последнего положительного мазка ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2 с медианным значением в 4 (2; 8) мес.

Пять (17%) пациентов из этой подгруппы ранее вакцинированы от SARS-CoV-2, из них у троих диагностирован пограничный лимфоцитарный миокардит (две вакцины КовиВак, 1 вакцина Спутник V), а у двоих — активный лимфоцитарный миокардит (вакцинация Спутник V). Тем не менее причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием миокардита у данных пациентов не установлено. Однако временной промежуток от вакцинации до

появления симптомов сердечной патологии, потребовавших проведения ЭМБ, составил от 1 до 4,5 мес., со средним значением в 2,7 мес., что не исключает возможности развития постvakцинального миокардита. В то же время во всех этих случаях мы выявили экспрессию белка VP1 энтеровируса в кардиомиоцитах, что существенно снижает вероятность этиологической роли вакцинации от SARS-CoV-2 в развитии миокардитов у этих пациентов.

Иммуногистохимический профиль миокарда пациентов в постостром периоде COVID-19 представлен в таблице 2. В первой подгруппе во всех биоптатах миокарда гистологически обнаружен хронический пограничный (n=10) и хронический активный (n=19) лимфоцитарный миокардит, подтверждённый иммуногистохимическим исследованием.

Антигены VP1 энтеровируса были обнаружены на эндотелии и в кардиомиоцитах у 27 (93%) пациентов, медианный уровень экспрессии на эндотелии оценивался в 1 балл, в кардиомиоцитах — в 2 балла. Экспрессия spike protein SARS-CoV-2 обнаружена на эндотелии в 8 из 20 исследуемых случаев (40%) с медианной оценкой в 1 балл, а также в воспалительном инфильтрате в 12 из 20 исследуемых случаев (60%) с медианной оценкой в 1 балл.

Из анамнеза 9 пациентов без морфологически документированного миокардита (2 подгруппа) известно, что острая фаза COVID-19 у большинства пациентов также имела лёгкое или средне-тяжелое течение. У 2 (22%) пациентов отсутствовали данные о МСКТ органов грудной клетки в остром периоде инфекции, у остальных пациентов медианный процент пораже-

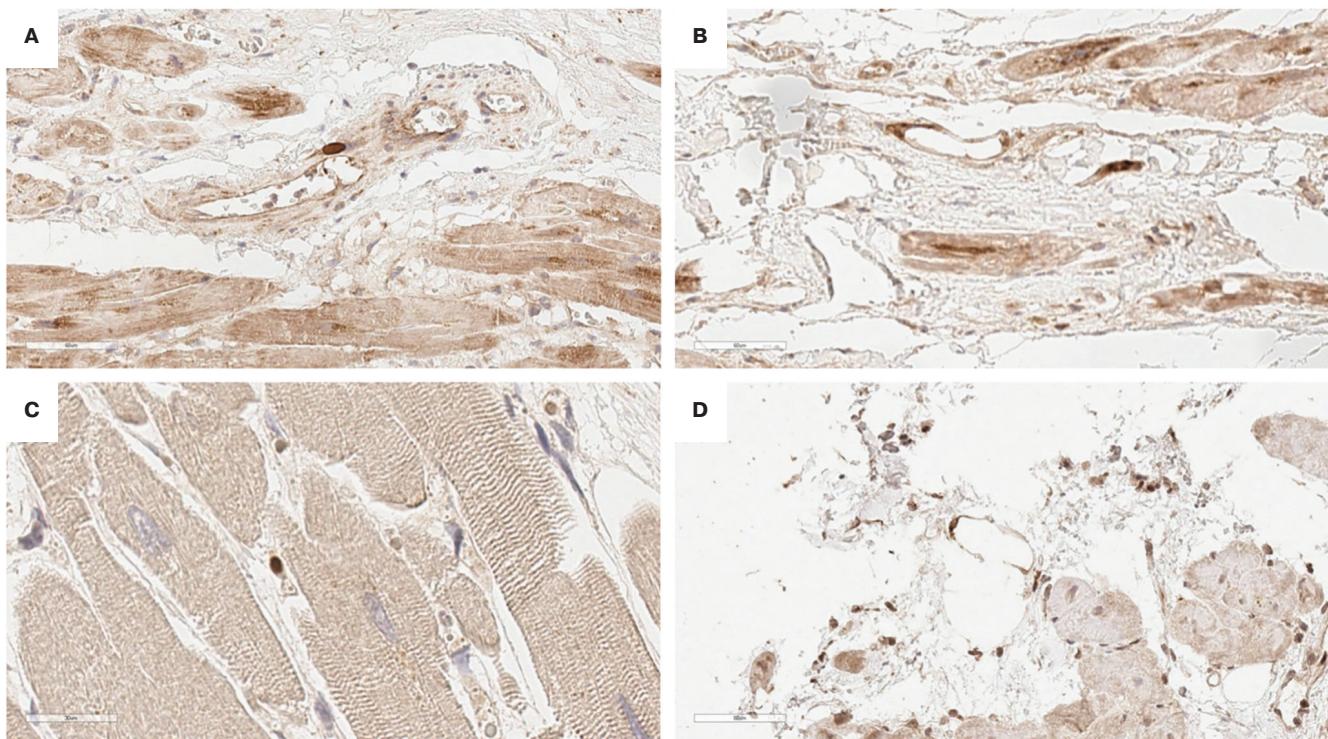


Рис. 2. Экспрессия APF2 и spike protein SARS-CoV-2 в эндомиокардальных биоптатах.

Примечание: **A, B** — экспрессия APF2 на эндотелии и периваскулярных клетках, увеличение 400. Рисунки **C, D** — экспрессия spike protein SARS-CoV-2 на эндотелии и периваскулярных клетках, **C** — увеличение 800, **D** — увеличение 400.

ния лёгочной ткани составил 25% (10; 29). Только у 1 (11%) пациента процент поражения лёгочной паренхимы по данным МСКТ составил — 60%.

Среди пациентов без миокардита ухудшение течения предсуществующей ХСН после перенесённой COVID-19 зарегистрировано лишь у 1 (11%) пациента, а дебют сердечной недостаточности после COVID-19 диагностирован у 7 (77%) пациентов. Только у 1 пациента не произошло ухудшение течения ХСН после перенесённой COVID-19.

Один (11%) пациент имел сохранную фракцию выброса левого желудочка, у 8 (89%) пациентов сократительная способность была снижена с медианным значением 25% (23; 30). В данной подгруппе отмечалась более выраженная дилатация левого желудочка, также зарегистрировано статистически значимое снижение систолической функции правого желудочка.

При поступлении в кардиологический стационар пациентам 2 подгруппы МРТ сердца выполнена 6 (67%) пациентам, признаков отека миокарда не зарегистрировано, у всех пациентов выявлено отсроченное контрастирование с неишемическим паттерном. В рамках диагностической коронарографии патологических изменений коронарных артерий не выявлено. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда не обнаружено. Летальный исход зарегистрирован только у 1 пациента.

В этой подгруппе ЭМБ выполнялась в интервале от 3 нед. до 20 мес. от последнего положительного ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2 с медианным значением 5 (2; 9) мес.

Пять (55%) пациентов из этой подгруппы ранее прошли вакцинацию от SARS-CoV-2: из них 1 пациент вакцинировался Ковивак, а 4 — Спутник V. Время от вакцинации до взятия ЭМБ составляло от 2 до 8 мес. со средним значением в 4,6 мес.

У всех пациентов этой подгруппы по данным ЭМБ лимфоцитарный миокардит морфологически не подтверждён. Антигены VP1 энтеровируса были обнаружены на эндотелии (1 балл) и в кардиомиоцитах (2 балла) только у 1 (11%) пациента. Экспрессия spike protein SARS-CoV-2 была обнаружена на эндотелии в 5 из 7 исследуемых случаев (71%) с медианной оценкой в 1 балл; на воспалительном инфильтрате — в 4 из 7 исследуемых случаев (57%) с медианной оценкой в 2 балла.

В случаях обнаружения экспрессии spike protein SARS-CoV-2 на эндотелии и на воспалительном инфильтрате с суммой баллов >3 (n=5) у пациентов с и без миокардита выполнялась ПЦР ткани миокарда из парафиновых блоков. Во всех случаях РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. Также для этих пациентов мы выполнили иммунофлюoresцентное исследование с коктейлем антител к spike protein SARS-CoV-2/CD68 и SARS-CoV-2/CD16. Определена колокализация экс-

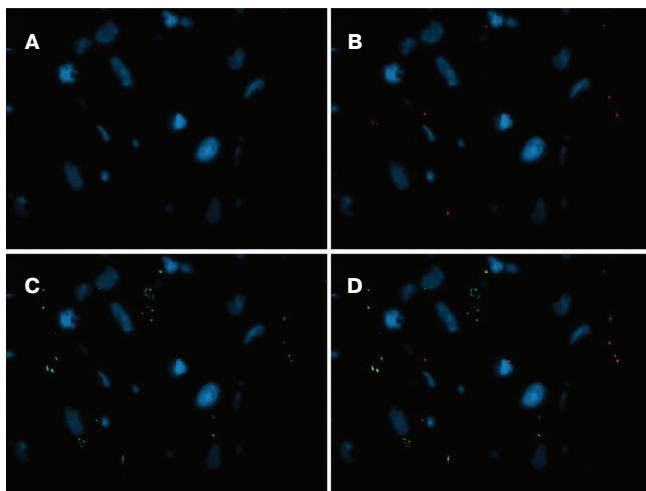


Рис. 3. Репрезентативное изображение иммунофлюоресценции ЭМБ с коктейлями антител CD163/CD80, увеличение 630.

Примечание: А — DAPI, В — красная флюоресценция CD80⁺-макрофагов, С — зелёная флюоресценция CD163⁺-макрофагов, Д — красная и зелёная флюоресценция на различных клетках с преобладанием CD163⁺-макрофагов. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

пресстии spike protein SARS-CoV-2 и CD16 на мембре-не отдельных клеток инфильтрата. Экспрессии spike protein SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах не обнаружено.

Мы провели иммуногистохимическое исследование с АПФ2, экспрессия которого обнаруживалась лишь на единичных сосудах биоптата и не во всех случаях. Интересно, что в этих же случаях мы также определяли экспрессию spike protein SARS-CoV-2 на эндотелии в ряде интрамиокардальных сосудов (рис. 2).

Для одного случая из подгруппы с миокардитом и одного пациента из подгруппы без миокардита с экспрессией spike protein SARS-CoV-2 по 3 балла суммарно произведена иммунофлюоресценция с коктейлем антител CD163/CD80 с целью определения соотношения M1/M2 макрофагов в ткани миокарда. По результатам исследования в обоих случаях выявлено преобладание M2 макрофагов над M1 в ткани миокарда (рис. 3).

По результатам статистической обработки данных установлено, экспрессия таких маркеров, как VWF, spike protein SARS-CoV-2, Ang1, не зависела от наличия или отсутствия миокардита. Также не обнаружено статистически значимых различий между наличием или отсутствием экспрессии spike protein SARS-CoV-2 и изменениями в экспрессии других маркеров. Процент поражения лёгочной ткани (тяжёлость течения острой COVID-19) не коррелировал с ухудшением течения ХСН в постостром периоде COVID-19.

Ухудшение течения ХСН чаще наблюдалось у пациентов с фибрилляцией предсердий и желудочковой тахикардией по сравнению с остальными нарушениями ритма и проводимости ($p<0,05$).

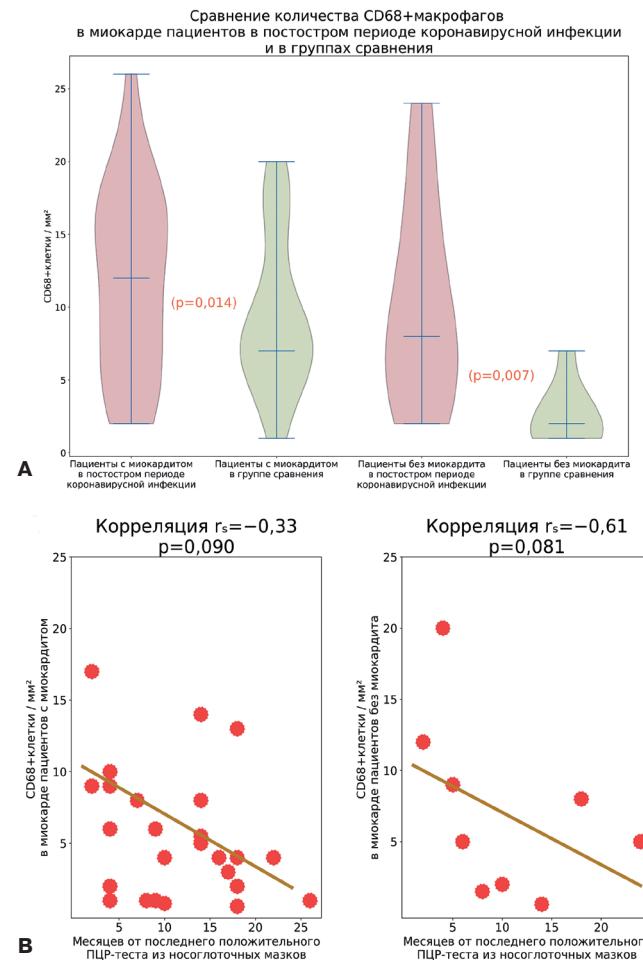


Рис. 4. Сравнительный анализ количества CD68⁺-макрофагов в контрольных подгруппах и подгруппах сравнения (А) и корреляционная связь между временем от последней положительной ПЦР из назофарингеальных мазков и количеством макрофагов в строме миокарда (Б).

Сокращение: ПЦР — полимеразная цепная реакция.

При сравнении I и II групп отмечено увеличение количества CD68⁺-макрофагов на 1 мм^2 миокарда у пациентов в постостром периоде COVID-19 по сравнению с пациентами, не переносившими COVID-19 ($p=0,014$ для пациентов с миокардитом, $p=0,007$ для пациентов без миокардита). Увеличение количества CD68⁺-макрофагов чаще наблюдалось у пациентов с меньшим промежутком времени от последней положительной ПЦР на SARS-CoV-2 до взятия ЭМБ. Связь между выявлением экспрессии SARS-CoV-2 на эндотелии и временем от последней положительной ПЦР не установлено (рис. 4).

Обсуждение

Миокардит рассматривается как одно из проявлений постковидного синдрома [7]. Полученные данные о возникновении миокардита на фоне инфекции SARS-CoV-2 и/или после вакцинации с использованием фрагментов РНК SARS-CoV-2 до сих пор

остаются недостаточными. Информация о развитии миокардита при COVID-19, главным образом, основывается на результатах МРТ сердца, эхокардиографии и повышении уровня тропонина I в остром периоде COVID-19. При этом оценка ЭМБ у пациентов с подозрением на миокардит произведена только в отдельных случаях, в которых не всегда исключалась этиологическая роль других вирусов, и не была доказана прямая этиологическая роль COVID-19 [8, 9]. Ассоциация развития миокардита с острой fazой COVID-19 была в большинстве исследований основным доказательством этиологии SARS-CoV-2.

Литературное описание миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, также соответствует "типичному" миокардиту, охарактеризованному еще до пандемии по демографическим, клиническим и инструментальным данным [1, 10]. За анализируемый период не зарегистрировано ни одного патогномоничного проявления коронавирусного миокардита.

Тяжесть острого периода COVID-19 не влияла на наличие или отсутствие миокардиального воспаления как по литературным данным, так и по данным, полученным в нашей работе [11], что также не поддерживает гипотезу о влиянии инфекционного процесса на развитие миокардита в дальнейшем.

Типичная клиническая ситуация, при которой перенесенная вирусная инфекция через некоторое время запускает симптомы ХСН, наиболее часто встречалась в нашей работе. Однако наличие исходных патологических изменений в миокарде до развития инфекционного процесса ни в одном из исследований не оценивалось. Возможно, инфекция запускает фенотипическое проявление уже ранее существовавших бессимптомных/малосимптомных сердечно-сосудистых заболеваний, как мы видим на примере пациентов, которые описывали симптомы ХСН и до инфекционного процесса, с последующим их усугублением [12].

В нашей работе показано, что клинические и инструментальные данные у пациентов из двух подгрупп (с и без миокардита) не имели значимых различий, кроме более сниженной сократительной способности правого желудочка. В подгруппе пациентов без миокардита чаще встречался болевой синдром и потребность в назначении инотропных препаратов, а также более выраженная дилатация левых камер. Клинические проявления у этой подгруппы пациентов можно объяснить множеством факторов риска развития постковидного синдрома (гипоксия, повреждение легочных микрососудов и т.д.), помимо прямого повреждающего воздействия на миокард. В этом и состоит отличие механизма структурных изменений в миокарде по сравнению с пациентами с документированным миокардитом [13, 14].

В исследовании, проведенном Fox SE, et al., показано, что вирус SARS-CoV-2 приводит к повреждению

эндотелия опосредовано. Вызванная инфекционным агентом воспалительная реакция характеризуется нарушением свертываемости крови на уровне артериол, венул и капилляров, что провоцирует тромбообразование и как следствие ишемию и реперфузионное повреждение вследствие микроциркуляторных нарушений. Кроме того, повреждение эндотелия может привлекать моноциты, активирующие путь комплемента и вызывающие апоптотическое повреждение кардиомиоцитов, инициированное макрофагами [15]. В предыдущих исследованиях мы показали, что основными морфологическими изменениями в остром периоде COVID-19 является эндотелиит и его осложнения в виде тромбозов и кровоизлияний [16, 17]. А в ряде исследований наряду с ангиопатией острого периода показано значимое увеличение CD68⁺-макрофагов в ткани миокарда в остром периоде COVID-19 [15, 18].

В своём исследовании мы также наблюдали увеличение количества CD68⁺-макрофагов при постковидном синдроме, которые условно подразделились на разные подтипы, включая макрофаги M1 и макрофаги M2. Макрофаги M1 считаются провоспалительными, а макрофаги M2 — противовоспалительными. Дифференцировка макрофагов определяется внешними стимулами, так, например, липополисахариды бактерий могут вызывать дифференцировку макрофагов до фенотипа M1, в то время как интерлейкин 4 может вызывать дифференцировку макрофагов до M2 [19].

В неповреждённом миокарде мы должны были увидеть преобладание M2 макрофагов над M1 макрофагами. Однако в нашем исследовании зафиксировано увеличение количества CD68⁺-макрофагов преимущественно за счёт CD163⁺-макрофагов, появление которых связано с активацией врожденного иммунитета на патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. В двух случаях иммунофлюоресцентной микроскопии мы также явно видели сменение соотношения M1/M2 макрофагов в пользу противовоспалительных M2 макрофагов. Данные изменения мы связываем с репарацией последствий цитокинового дисбаланса и ангиопатии в остром периоде COVID-19. Эту гипотезу также подтверждает факт о том, что у ряда пациентов с течением времени кардиальные проявления постковидного синдрома исчезают спонтанно. Также важно отметить, что в нашем исследовании обнаружена положительная корреляционная связь между временем от последней положительной ПЦР из назофарингиальных мазков пациента и количеством CD68⁺-макрофагов в ткани миокарда. Это может косвенно указывать на то, что с течением времени от острой фазы COVID-19 происходит восстановление ткани миокарда с полным морфологическим выздоровлением пациентов [20].

Мы предполагаем, что основные клинические симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы в постостром периоде COVID-19 также обусловлены местным цитокиновым дисбалансом и последствиями микроциркуляторных нарушений. В частности, болевой синдром можно объяснить воздействием цитокинов на ноцицепторы миокарда, нарушения ритма — местным цитокиновым дисбалансом с избыточной локальной активацией кардиомиоцитов и с формированием очагов re-entry, тогда как одышку и снижение толерантности к физическим нагрузкам — транзиторной сердечной дисфункцией вследствие эндотелиальной дисфункции и ишемического повреждения миокарда.

Этиологическая роль коронавируса в развитии миокардита в нашем исследовании не была доказана ни в одном из случаев. Количественная ПЦР с обратной транскрипцией не выявила РНК SARS-CoV-2 ни в одном из 5 случаев. Иммуногистохимическая экспрессия spike protein SARS-CoV-2 отмечена лишь на клетках воспалительного инфильтрата в ткани миокарда и на эндотелии единичных сосудов. Сохранение экспрессии spike SARS-CoV-2 и отсутствие выявления РНК вируса с помощью ПЦР позволяет предположить, что мы видим лишь эпитопы вируса на мембранах клетках, в то время как сам вирус элиминирован из ткани в постостром периоде COVID-19. С другой стороны, мы не можем однозначно утверждать, что в ткани миокарда не осталось вирусных частиц в минимальном количестве, которые не удалось детектировать посредством количественной ПЦР.

У большинства пациентов в нашем исследовании существует явная связь между COVID-19 и манифестацией клиники миокардита. Однако только у 5 (17%) пациентов из подгруппы миокардита мы не обнаружили экспрессию VP1 энтеровируса, и только в одном случае выявили слабую экспрессию spike protein SARS-CoV-2 на клетках воспалительного инфильтрата с оценкой в 1 балл. Полученные данные указывают на низкую вероятность развития коронавирус-ассоциированного миокардита у этих пациентов и позволяют предположить, что большинство миокардитов из нашей выборки являлись хроническими и клинически дебютировали только в постостром периоде COVID-19.

Литература/References

- Khetpal V, Berkowitz J, Vijayakumar S, et al. Long-term Cardiovascular Manifestations and Complications of COVID-19: Spectrum and Approach to Diagnosis and Management. *R I Med J*. 2013;105(7):16-22.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. doi:10.1371/journal.pmed.1003773.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Caforio AL, Pankweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/euroheartj/eht210.
- Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
- Tao S, Liu X, Feng J, et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens. *Emerging Mic and Inf*. 2020;9(1):1259-68. doi:10.1080/22221751.2020.1772678.

Этиологическая роль коронавируса в развитии вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии также остаётся неясной. В настоящее время активно изучается роль пироптоза в развитии аутовоспаления и связи этих процессов с патогенезом вирус-негативного миокардита [21]. M1-макрофаги в ткани миокарда могут способствовать синтезу NLRP3-инфламмасом, запуская программируемый некроз кардиомиоцитов. В свою очередь обилие молекулярных паттернов, выделяющихся в окружающую ткань, будет способствовать миграции и дифференцировке моноцитов в M1-макрофаги, что может привести к образованию порочного круга заболевания. Данные механизмы требуют дальнейшего изучения и углубленного понимания патофизиологии этих процессов.

Ограничения исследования. В данном исследовании мы не могли учитывать субклиническое течение острой COVID-19 у пациентов, включенных в группы, и возможность ПЦР-негативного течения COVID-19 во время обследования и проведения процедуры ЭМБ.

Заключение

- Кардиальные симптомы постковидного синдрома могут быть следствием ремоделирования миокарда.
- Морфологическими проявлениями постковидного синдрома является увеличение количества CD68⁺-макрофагов в строме миокарда. Увеличение M2-макрофагов указывает, на reparацию миокарда после повреждения ткани в остром периоде COVID-19.
- Экспрессия spike protein SARS-CoV-2 отмечена на клетках воспалительного инфильтрата в ткани миокарда и на эндотелии единичных сосудов, но не подтверждена с помощью ПЦР.

- По данным проведенного исследования не подтверждено развитие коронавирус-ассоциированного миокардита ни у одного пациента в постостром периоде COVID-19.

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

7. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1157-72. doi:10.1093/eurheartj/ejac031.
8. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817.
9. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1202-6. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833.
10. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
11. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. doi:10.1136/bmjopen-2020-048391.
12. Almamlouk R, Kashour T, Obeidat S, et al. COVID-19-Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(8):1066-75. doi:10.1016/j.cmi.2022.03.021.
13. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1965-77. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.066.
14. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003.
15. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol*. 2021;54:107361. doi:10.1016/j.carpath.2021.107361.
16. Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
17. Mitrofanova LB, Makarov IA, Gorshkov AN, et al. Comparative Study of the Myocardium of Patients from Four COVID-19 Waves. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9):1645. doi:10.3390/diagnostics13091645.
18. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-25. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.031.
19. Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020;877:173090. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173090.
20. Esposito S, Principi N, Azzari C, et al. Italian intersociety consensus on management of long covid in children. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):42. doi:10.1186/s13052-022-01233-6.
21. Zeng C, Wang R, Tan H. Role of Pyroptosis in Cardiovascular Diseases and its Therapeutic Implications. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1345-57. doi:10.7150/ijbs.33568.



Фибрилляция предсердий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогностическая значимость

Вайханская Т.Г.¹, Дубовик Т.А.¹, Левданский О.Д.², Курушко Т.В.¹, Даниленко Н.Г.²

Цель. Изучение эпидемиологического профиля фибрилляции предсердий (ФП) с долгосрочной оценкой прогностической значимости ФП как фактора риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В исследование включили 270 пациентов с ДКМП (206/76,3% мужчин, возраст 47 [37; 56] лет, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 29 [21; 35%]). Период наблюдения составил 6 лет (Ме 76 [57; 119] мес.). Для оценки влияния ФП на прогноз ДКМП проведены процедуры Каплан-Майера и Кокс-регрессионный анализ клинических исходов, включающих сердечно-сосудистую смерть, трансплантацию сердца, имплантацию вспомогательного желудочкового устройства.

Результаты. Из 270 пациентов с ДКМП у 10 (3,7%) лиц выявлена пароксизмальная ФП (исходно 5/1,85% и в течение первого года наблюдения 5/1,85%), через 5 лет ещё у 65 (24,1%) лиц наблюдалась ФП (пароксизмальная, персистирующая или перманентная). Желудочковые тахиаритмии зарегистрированы у 163 (60,4%). По сравнению с пациентами, сохранившими синусовый ритм, пациенты с ФП были старше ($51,4 \pm 10$ vs $43,6 \pm 13$ лет, $p=0,001$), имели более низкую толерантность к нагрузке (тест 6-минутной ходьбы: 379 ± 45 vs 445 ± 43 м; $p=0,0002$) и более высокий функциональный класс сердечной недостаточности (функциональный класс III-IV по NYHA: $38/50,7\%$ vs $52/26,7\%$; $\chi^2=13,6$; $p=0,0003$); у пациентов с ФП наблюдались исходно более выраженные проявления сократительной дисфункции правого желудочка (TAPSE: $13,1 \pm 3,4$ vs $15,5 \pm 4,6$ мм; $p=0,0001$) и диастолической дисфункции ЛЖ (E/A: $2,9 \pm 1,5$ vs $2,1 \pm 1,3$; $p=0,006$; E/e' $15,6 \pm 6,9$ vs $11,8 \pm 7,2$; $p=0,019$), более расширенное левое предсердие (индексированный объем левого предсердия: $63,3 \pm 19$ vs $50 \pm 18,7$ мл/м²; $p=0,006$). В период 6-летней медианы наблюдения ФП наблюдалась у 75 пациентов (0,46 новых случаев/100 пациентов/год). В результате Кокс-регрессионного анализа, ФП как фактор, зависящий от времени, определен в качестве независимого предиктора летального исхода от всех сердечно-сосудистых причин (отношение рисков 3,99; 95% доверительный интервал: 1,67-8,59; $p=0,0001$).

Заключение. Таким образом, ФП как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахиаритмий в популяции продемонстрировала более низкую распространенность (27,8%) в когорте ДКМП по сравнению с желудочковыми тахиаритмиями (60,4%), однако высокую прогностическую значимость негативного влияния на риск летальных исходов. Развитие ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 6-летнем периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия, прогноз, отношение рисков, сердечно-сосудистая смертность.

Отношения и деятельность: нет.

Atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, risk factors and prognostic significance

Vaikhanskaya T.G.¹, Dubovik T.A.¹, Levdansky O.D.², Kurushko T.V.¹, Danilenko N.G.².

Aim. To study the epidemiological profile and long-term prognostic significance of atrial fibrillation (AF) as a risk factor for adverse clinical outcomes in patients with dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. The study included 270 patients with DCM (206/76,3% men, age 47 [37; 56] years, left ventricular (LV) ejection fraction 29 [21; 35%]). The observation period was 6 years (Me 76 [57; 119] months). To assess the effect of AF on DCM prognosis, Kaplan-Meier curves and Cox regression of clinical

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск;

²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларусь, Минск, Беларусь.

Вайханская Т.Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Дубовик Т.А. — к.м.н., зав. кардиотерапевтическим отделением № 3, ORCID: 0009-0006-1894-1951, Левданский О.Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Курушко Т.В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Даниленко Н.Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахиаритмии, иЛПО — индексированный объем левого предсердия, КМП — кардиомиопатия, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СР — синусовый ритм, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление контраста (late gadolinium enhancement), LVAD — вспомогательное левожелудочковое устройство (left ventricular assist device), NT-proBNP — N-концевой промозговой натриуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, RR — относительный риск, ТАРСЕ — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 27.07.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 16.10.2023



Для цитирования: Вайханская Т.Г., Дубовик Т.А., Левданский О.Д., Курушко Т.В., Даниленко Н.Г. Фибрилляция предсердий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5544. doi:10.15829/1560-4071-2023-5544. EDN RIUMAG

outcomes, including cardiovascular death, heart transplantation, and ventricular assist device implantation, were analyzed.

Results. Of 270 patients with DCM, paroxysmal AF was detected in 10 (3,7%) patients (initial, 5/1,85%; during the first follow-up year, 5/1,85%). After 5 years, another 65 (24,1%) individuals had AF (paroxysmal, persistent or permanent). Ventricular tachyarrhythmias were registered in 163 (60,4%) patients. Compared with patients maintaining sinus rhythm, patients with AF were older ($51,4 \pm 10$ vs

43,6±13 years, p=0,001) and had lower exercise tolerance (6-minute walk test: 379±45 vs 445±43 meters; p=0,0002) and a higher heart failure functional class (NYHA class III-IV: 38/50,7% vs 52/26,7%; χ²=13,6; p=0,0003). In patients with AF, initially more pronounced manifestations of right ventricular contractile dysfunction (TAPSE: 13,1±3,4 vs 15,5±4,6 mm; p=0,0001) and LV diastolic dysfunction (E/A: 2,9±1,5 vs 2,1±1,3; p=0,006; E/e' 15,6±6,9 vs 11,8±7,2; p=0,019), more dilated left atrium (left atrial volume index: 63,3±19 vs 50±18,7 ml/m²; p=0,006). During the 6-year median follow-up, AF was observed in 75 patients (0,46 new cases/100 patients/year). As a result of Cox regression analysis, AF as a time-dependent factor was identified as an independent predictor of cardiovascular death (hazard ratio 3,99; 95% confidence interval, 1,67-8,59; p=0,0001).

Conclusion. AF, as one of the most common sustained atrial tachyarrhythmias in the population, demonstrated a lower prevalence (27,8%) in the DCM cohort compared to ventricular tachyarrhythmias (60,4%), but a high prognostic significance of the negative impact on the risk of fatal outcomes. The development of AF in patients with DCM is associated with a 4-fold increase in cardiovascular death risk over a 6-year period.

Keywords: atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, prognosis, risk ratio, cardiovascular mortality.

Ключевые моменты

- Фибрилляция предсердий (ФП) как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахиаритмий в популяции продемонстрировала относительно низкую распространенность у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в долгосрочном периоде наблюдения по сравнению с частотой желудочковых тахиаритмий (27,8% vs 60,4%; p=0,0001).
- Среди факторов риска в структуре негативного ремоделирования сердца у пациентов с ДКМП определены независимые предикторы ФП: атриальная дромотропная дисфункция (межпредсердная блокада), сократительная дисфункция правого желудочка (снижение TAPSE) и повышенная частота сердечных сокращений на фоне терапии.
- Развитие устойчивых форм ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти, вероятность летального исхода в 6-летнем периоде составляет 80%.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных устойчивых предсердных тахиаритмий в общей популяции (встречается у 1-4% лиц). За последние полвека заболеваемость ФП увеличилась почти пятикратно [1, 2], отмечается экспоненциальный рост распространенности ФП с возрастом; у лиц старше 65 лет частота ФП достигает 6%, а с учетом полигенных и клинических факторов расчетный вероятный риск ФП среди пациентов старше 55 лет составляет 37% [3]. ФП ассоциируется с наиболее распространенными заболеваниями — ишемической болезнью сердца, артериальной

Relationships and Activities: none.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Dubovik T.A. ORCID: 0009-0006-1894-1951, Levdansky O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

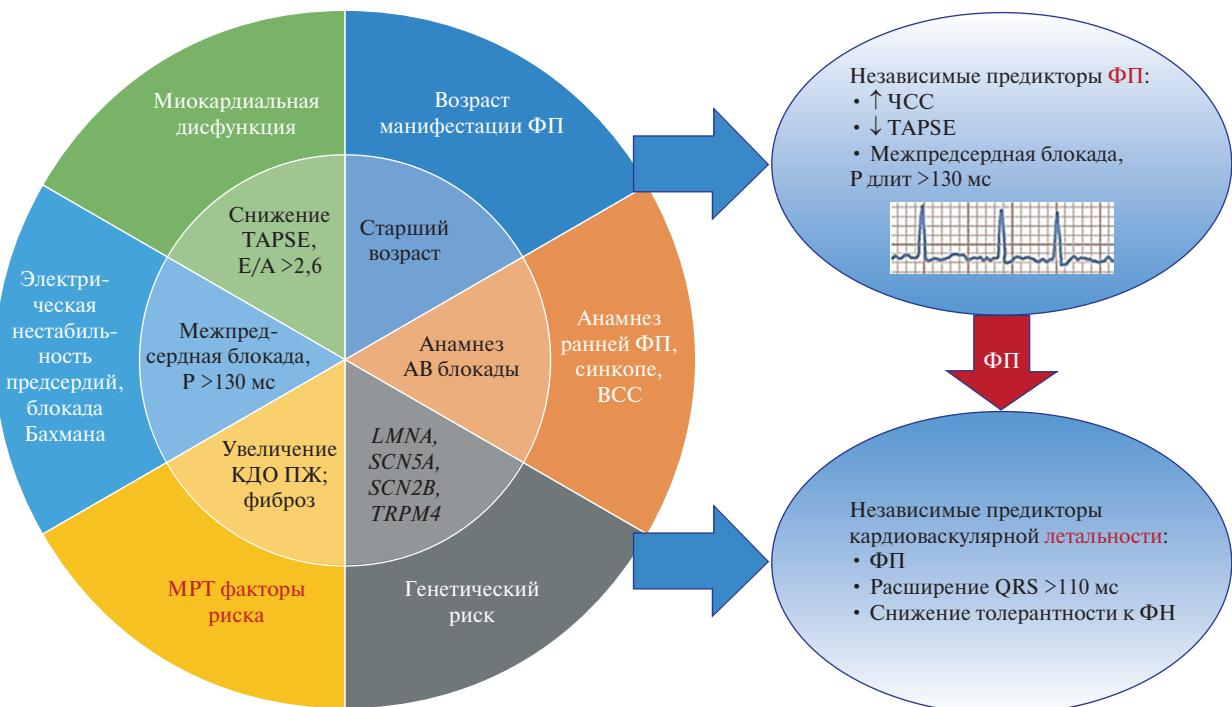
Received: 27.07.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 16.10.2023

For citation: Vaikhanskaya T.G., Dubovik T.A., Levdansky O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, risk factors and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5544. doi:10.15829/1560-4071-2023-5544. EDN RIUMAG

Key messages

- Atrial fibrillation (AF), as one of the most common sustained atrial tachyarrhythmias in the population, has demonstrated a relatively low prevalence in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) at long-term follow-up compared with the incidence of ventricular tachyarrhythmias (27,8% vs 60,4%; p=0,0001).
- Among the risk factors of unfavorable cardiac remodeling in patients with DCM, independent predictors of AF have been identified: atrial dromotropic dysfunction (interatrial block), right ventricular contractile dysfunction (decreased TAPSE) and increased heart rate during therapy.
- The development of persistent AF in patients with DCM is associated with a 4-fold increase in the risk of cardiovascular death; the 6-year probability of death is 80%.

гипертензией, эндокринологическими заболеваниями, клапанными пороками и сердечной недостаточностью (СН) [1-3]. По оценкам экспертов, у пациентов с коронарной патологией распространенность ФП составляет от 4% до 58%, примерно у 33-40% пациентов с СН заболевание осложняется ФП, а у пациентов с ФП риск развития СН возрастает в 5 раз [2]. Кроме того, развитие ФП обостряет симптомы СН, ухудшает клиническое течение и повышает риск серьезных осложнений — тромбоэмболий, инсультов и когнитивных нарушений. Так, согласно отчетам RE-LY исследования, прогрессирующая СН и внезапная сердечная смерть (ВСС) являются причиной 15% и 22% смертей у пациентов с ФП (соответственно), в то время как на долю инсульта приходится 7% [4, 5]. ФП нередко осложняет течение наслед-



Центральная иллюстрация. Факторы риска ФП у пациентов с ДКМП и независимые предикторы летальности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, КДО — конечно-диастолический объем, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ТП — трепетание предсердий, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

ственных кардиомиопатий (КМП), а в некоторых случаях может быть основным и первым признаком заболевания. Генетически детерминированные КМП вследствие мутаций в генах, кодирующих специфические структурные белки, характеризуются не только негативным ремоделированием и дисфункцией желудочков, но и морфоструктурными, электрическими изменениями в предсердиях — аномальными характеристиками атриального потенциала действия, сокращением рефрактерности предсердий, увеличением дисперсии деполяризации и замедлением межпредсердной проводимости, что повышает уязвимость предсердий к ФП [6, 7]. Согласно данным самого большого европейского многоцентрового регистра EORP, наиболее часто ФП регистрируется у пациентов с рестриктивной КМП (48,5%), реже — у лиц с аритмогенной правожелудочковой КМП (14,0%), распространность ФП при гипертрофической КМП составляет 26,6%, при дилатационной КМП (ДКМП) — 28,3% [8]. Однако эпидемиологическая оценка ФП при ДКМП значительно варьирует в исследованиях — от 3% до 44% [3-8], и прогностическое влияние ряда клинических факторов остается все еще недостаточно изученным, хотя уже известно, что и впервые возникшая ФП, и перманентная ФП оказывают негативное влияние на прогноз пациентов с КМП. В результате ретроспективного исследования крупной когорты КМП, включающей

634,9 тыс. пациентов (преимущественно из США), авторы Buckley BJR, et al. (2021) установили распространенность ФП у лиц с гипертрофическим фенотипом КМП (23,6%), частоту развития ФП у пациентов с рестриктивной КМП (42,5%) и у лиц с ДКМП (44,4%); сопутствующая ФП была связана с повышенным риском смертности у лиц с гипертрофической КМП и ДКМП, за исключением рестриктивной КМП, в то время как частота госпитализации из-за прогрессирования СН или инсульта была значительно выше при всех КМП с сопутствующей ФП [9].

В развитии ФП важную роль играют наследственные факторы, существует значительное совпадение генетических причин КМП и ФП, некоторые варианты могут представлять генетический подтипа ФП, характеризующийся ранним развитием предсердной миопатии и аритмии [6, 7, 10]. Известны мутации в определенных генах, связанные как с наследственной ДКМП, так и с ФП. Наиболее изучены генетические причины ФП, обусловленные дефектом гена, связанного как с ДКМП, так и с ФП, — например, варианты в гене ламина A/C (*LMNA*), детерминирующие развитие ДКМП с ФП и нарушениями проводящей системы, варианты в гене титина (*TTN*) с ранней, в возрасте до 60 лет, ФП и развитием ДКМП у 33% носителей [10]. Менее изучены независимые генетические причины ФП, не относящиеся к 19 каузальным генам высокой доказательной

Таблица 1

Клиническая характеристика 270 пациентов, включенных в исследование

Клинико-инструментальный параметр	Значение, Me [LQ; UQ]	Количество пациентов, n (%)
Пол (мужской), n (%)	—	206 (76,3)
Длительность QRS комплекса, мс	120 [105; 160]	270 (100)
Максимальная длительность интервала PR, мс	186 [145; 210]	195 (72,2)
Пространственный угол QRS-T, градусы	126 [96; 147]	270 (100)
Микровольтная альтернация Т волны (средняя), мкВ	47 [25; 93]	195 (72,2)
Продольная деформация ЛЖ, %	-8,8 [-5,7; -13]	256 (94,8)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	29 [21; 35]	270 (100)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	234 [188; 286]	270 (100)
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	128 [100; 161]	270 (100)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	173 [110; 219]	270 (100)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	71 [64; 79]	270 (100)
Индексированный конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм/м ²	36 [31; 42]	270 (100)
Объем левого предсердия, мл	87 [60; 117]	250 (92,6)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	53 [38; 69]	250 (92,6)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	2,1 [1,2; 2,95]	195 (72,2)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e'	10,5 [7,7; 18]	195 (72,2)
Фракция выброса ПЖ, %	44 [36; 53]	226 (83,7)
Фракция изменения площади ПЖ, %	34 [28; 42]	270 (100)
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	80 [54; 108]	270 (100)
Давление в легочной артерии среднее, мм рт.ст.	34 [29; 50]	270 (100)
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм	16 [11; 19]	259 (95,9)
Семейная форма ДКМП, возраст манифестации, лет	34 [25; 43]	86 (31,9)
Возраст пациента на момент генетического скрининга, лет	42 [34; 53]	176 (65,2)
Возраст манифестации фенотипа спорадической ДКМП, лет	47 [34; 60]	184 (68,1)
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады 2-3 степени, лет	33 [23; 44]	28 (17,9)
Возраст дебюта фибрилляции предсердий, лет	45 [35; 51]	75 (27,8)

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

связи с ДКМП, но с фенотипом типичной ДКМП (например, гены, кодирующие функции ионных каналов: *KCNA5*, *KCNE2*, *SCN5A*, *SCN2B*, *TRPM4*, *KCNQ1*) [6]. *LMNA*-ассоциированная ДКМП составляет 5-10% семейной ДКМП и 30-45% семейных случаев ДКМП с поражением проводящей системы. В 23-25% случаев *LMNA*-связанной ДКМП отмечается ранняя манифестация болезни в виде ФП или атриовентрикулярной блокады с последующим присоединением желудочковых тахиаритмий (ЖТА) и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) с неуклонным прогрессированием СН и высокой частотой (до 46%) ЖТА и ВСС. Наследственные мутации в гене *SCN5A*, кодирующем α-субъединицу натриевых каналов, составляют 2-3% семейных ДКМП и также связаны с ранним дебютом ФП и ДКМП [11]. В целом до 44% пациентов с мутациями в гене *SCN5A* имеют ФП, некоторые генетические варианты гена *SCN5A* имеют общие (и не вполне изученные) механизмы патогенеза как аритмий, так и сократительной дисфункции миокарда [11]. Группой исследователей Vad OB, et al. (2020) бы-

ли идентифицированы редкие варианты с потерей функции в трех различных генах (*DMD*, *PDLM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП у пациентов с ДКМП [12].

Однако основные исследования последнего десятилетия в большей степени были сосредоточены на изучении ФП при гипертрофической КМП, в то время как публикации эпидемиологических данных и результатов оценки влияния ФП на клинические исходы в популяции ДКМП представлены единичными работами [13-15]. Для оценки распространенности и прогностической значимости ФП у пациентов с ДКМП проведено настоящее исследование.

Цель — изучение эпидемиологического профиля ФП с долгосрочной оценкой прогностической значимости ФП как фактора риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ДКМП.

Материал и методы

В исследование включили 270 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП (проспективный регистр), обследованных на базе Республиканского

научно-практического центра "Кардиология" в период с 2013 по 2021гг. При включении в исследование применялись эхокардиографические (ЭхоКГ) морфофункциональные критерии нарушения структуры, функции и геометрии ЛЖ: увеличение индексированного конечно-диастолического диаметра ЛЖ ($>27 \text{ мм}/\text{м}^2$) и/ или конечно-диастолического объёма ЛЖ, индексированного к площади поверхности тела ($>74 \text{ мл}/\text{м}^2$ для мужчин, $>61 \text{ мл}/\text{м}^2$ для женщин) и систолическая дисфункция со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 49\%$ или фракции укорочения $<25\%$ [2]. Наличие в анамнезе выраженной артериальной гипертензии, тахииндуцированной КМП (при раннем восстановлении ФВ ЛЖ после достижения контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) или ритма), первичных клапанных пороков сердца, а также злоупотребление алкоголем, химиотерапия в анамнезе, заболевания перикарда, врожденные аномалии сердца, легочное сердце, активный миокардит и системные заболевания, влияющие на прогноз, считали критериями исключения для настоящего исследования.

Всем пациентам когорты (мужчины 76,3%, возраст 47 [37; 56] лет, ФВ ЛЖ 29 [21; 35%]; средний возраст манифестации ДКМП составил 39 [30; 48] лет) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза (с построением родословных в 3 поколениях); нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; тест с 6-минутной ходьбой (T6MX); ЭхоКГ с оценкой продольной сократимости; электрокардиография (ЭКГ)-12 в покое (Интекард 7.3) и холтеровское мониторирование (ХМ) длительностью 24–48 ч. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием выполнена 166 пациентам (61,5%). У лиц старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной коронароангиографии или компьютерно-томографической ангиографии. Период наблюдения пациентов составил 76 [57; 119] мес. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в таблице 1.

При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Геномная ДНК от 178 (65,9%) пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (с применением таргетных панелей от 49 до 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., США). Патогенность идентифицированных мутаций определяли в соответствии с рекомендациями Американской Коллегии Медицинской Генетики по классификации вариантов [16]. Верификацию выявленных мутаций проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по методу Sanger. Генотип-позитивными считали пациентов с патоген-

ными или вероятно патогенными вариантами (PV/LPV) с доказанной клинической значимостью.

Диагноз семейной формы ДКМП устанавливали на основании критерии D. Fatkin [17]: 1) если два и более родственника первой линии имели явные признаки КМП; 2) при наличии члена семьи, носителя заболевания, с подтверждённой КМП по данным аутопсии и/или генетического теста; 3) в семье прослеживались ВСС родственников в возрасте до 45 лет.

Тип ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) определяли в соответствии с рекомендациями ESC 2020г [18], трепетание предсердий "приравнивали" к ФП. Паттерн ФП диагностировали по данным поверхностной ЭКГ покоя в 12 отведениях, по результатам ХМ, при наличии документированной истории ФП или катетерной абляции субстрата ФП, при интерrogировании электронных устройств (запрос заданных параметров и статистических данных по аппаратному выявлению аритмических эпизодов, зафиксированных имплантированным устройством пациента). ФП, обнаруженная при инструментальном осмотре, рассматривалась только в том случае, если она продолжалась не менее 6 ч. Стратегия контроля ритма была предпринята у 65,3% пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, в остальных случаях, когда шанс восстановления синусового ритма (СР) считался очень низким, при согласии пациента дальнейшие попытки контроля ритма не предпринимались, и в этих случаях применяли стратегию контроля ЧСС с целевой ЧСС 60–99 уд./мин. Лечение антикоагулянтами проводилось в соответствии с текущими рекомендациями [18].

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки в исследовании приняты летальные исходы от всех сердечно-сосудистых причин. Композитная точка включала смерть от всех причин, трансплантацию сердца (ТС) и экстренную механическую поддержку кровообращения (имплантация вспомогательного левожелудочкового устройства — LVAD).

Статистический анализ проводили с помощью биостатистических методов с применением программы SPSS для Windows (версия 23.0). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерии Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm sd$). Количественные признаки, не соответствующие закону нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ-25\%; UQ-75\%]$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютные значения (n) проявления признака и частота проявления признака в про-

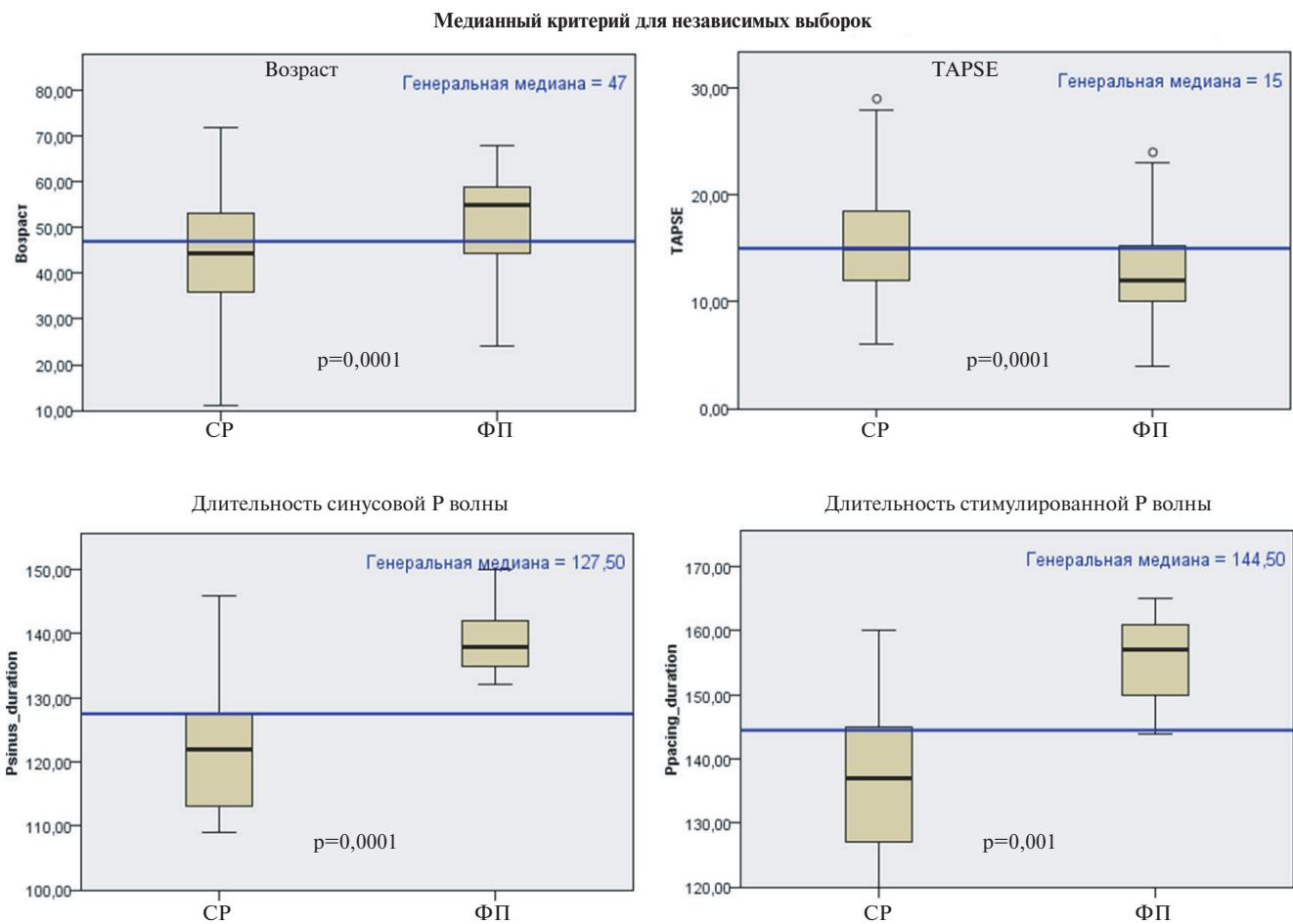


Рис. 1. Результаты медианного теста в анализируемых группах.

Сокращения: СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ТАРСЕ — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

центах (%). Статистическая обработка проведена с использованием медианного критерия или критерия Манна-Уитни для количественных показателей, для качественных показателей — хи-критерия Пирсона (χ^2 с поправкой Йейтса). Определение точки отсечения, соответствующей оптимальному значению предиктора для прогноза ФП, а также определение качества регрессионной модели риска осуществлялись с помощью ROC анализа с построением ROC-кривых и оценкой их операционных характеристик. Для оценки кумулятивной выживаемости проведена процедура Каплан-Майера.

Анализ взаимосвязи между клиническим исходом болезни (и другим признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, — ФП) и одним (при однофакторном анализе) или подмножеством (при многофакторном) количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии. Параметры отношения рисков (ОР) рассчитывали в результате использования регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (одно- и много-

факторная регрессия Кокса) для прогнозирования риска развития долгосрочных неблагоприятных клинических исходов и оценки влияния независимых переменных на этот риск.

При проведении исследования соблюдены этические нормы в соответствии со стандартами кардиологической клинической практики, генетического тестирования и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами РНПЦ "Кардиология" и Институтом генетики и цитологии НАН Беларусь. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Семейная форма ДКМП выявлена в 84 (31,1%) случаях. Генетическая причина болезни установлена в 59 (66,7%) семьях с наследственной формой ДКМП и у 25 (26,6%) пациентов из 94 генотипированных лиц со спорадической ДКМП. В течение первого года наблюдения у 10 (3,7%) из 270 пациентов с ДКМП выявлена пароксизмальная ФП: исходно 5 (1,85%) и че-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей
и медикаментозной терапии в анализируемых группах ДКМП**

Параметр	Группа "СР", n=195 (M±sd)	Группа "ФП", n=75 (M±sd)	p-уровень
Возраст, лет	43,6±13	51,4±10	0,0001
Тест 6-минутной ходьбы, м	445±43,2	379±45,5	0,0002
NYHA, функциональный класс	2,4±1,1	2,7±0,8	0,0061
Средняя ЧСС (ХМ, исходная терапия), уд./мин	72,3±14,1	85,6±18,3	0,0001
Интервал PR (исходная ЭКГ), мс	190±46,5	164±21,8	0,113
QRS ширина (исходная ЭКГ), мс	136±42	134±36	0,232
Амплитуда Р волны (II отведение ЭКГ), мм	1,8±0,7	1,9±0,7	0,774
Длительность Р волны (II отведение ЭКГ), мс (Me [LQ; UQ])	112 [99; 122]	133 [127; 150]	0,0001
Пространственный угол QRS-T, град	117±39,4	123±40	0,320
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	50,1±18,7	63,3±19	0,006
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	272±99,6	259±78,7	0,334
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	199±89,5	213±96,7	0,466
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	29±11,6	26,5±7,8	0,150
Митральная регургитация, степень (Me [LQ; UQ])	2,5 [2; 3,5]	3 [2; 3,5]	0,093
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	71,2±10,7	70,9±9,6	0,831
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	61,1±11,8	60,7±9,5	0,820
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	33,3±11,5	44,5±10,1	0,0006
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	77,8±37,2	107±46,3	0,0001
Конечно-систолический объем ПЖ, мл	47±28,1	66,3±35,1	0,0001
Триkuspidальная регургитация, степень (Me [LQ; UQ])	2 [1,5; 3]	2,5 [2; 3]	0,0008
Фракция выброса ПЖ, %	45,9±12,5	38,8±9,2	0,176
Фракция изменения площади ПЖ (ФИП), %	34,8±10,3	31,8±8,8	0,033
Систолическая экскурсия кольца триkuspidального клапана (TAPSE), мм	15,5±4,6	13,1±3,4	0,0001
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	2,1±1,2	2,9±1,5	0,006
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e'	11,8±7,2	15,6±6,9	0,019
Сывороточный уровень NT-proBNP, пг/мл (Me [LQ; UQ])	3268 [798; 7330]	2670 [1356; 6748]	0,662
Пиковое потребление кислорода при спирометрии, мл/кг/мин	12,8±3,5	11,5±3,7	0,572
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	193 (98,9)	74 (98,7)	0,829
Сартаны, неприлизин или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	194 (99,5)	74 (98,7)	0,930
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	192 (98,5)	73 (97,3)	0,911
Петлевые диуретики, n (%)	177 (90,8)	70 (93,3)	0,666
Амиодарон, n (%)	34 (17,4)	21 (28)	0,079
Антикоагулянты, n (%)	25 (12,8)	74 (98,7)	0,001

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

рез 9,5±2,6 мес. 5 (1,85%) случаев; в течение последующих 5 лет ФП (пароксизмальная, персистирующая или перманентная) зарегистрирована у 65 (24,1%) лиц. Таким образом, в период 6-летней медианы наблюдения (76 [57; 119] мес.) ФП развилась у 75 пациентов (0,46 новых случаев/100 пациентов/год). В зависимости от наличия ФП совокупная выборка была разделена на две группы: пациенты с ФП ("ФП" n=75; 27,8%) и пациенты с СР, без ФП ("СР" n=195; 72,2%). В группе "ФП" пароксизмальная ФП наблюдалась у 10 пациентов (13,3%), персистирующая ФП — у 13 (17,3%), постоянная ФП — у 52 (69,3%); катетерная изоляция легочных вен выполнена 9 па-

циентам, 7 лицам проведена субэпикардиальная процедура MAZE одновременно с клапанной хирургической коррекцией. ЖТА в виде устойчивых и неустойчивых желудочковых тахикардий зарегистрированы у 163 (60,4%) лиц с ДКМП. Группа пациентов с ФП отличалась от группы с СР (без ФП) по возрасту (пациенты с ФП были старше: 51,4±10 vs 43,6±13 лет, p=0,0001), по средней ЧСС при первом ХМ на фоне терапии (85,6±18,3 vs 72,3±14,1; p=0,0001) и по степени выраженности симптомов СН исходно — пациенты с ФП имели худшую переносимость нагрузки (T6MX: 379±45 vs 445±43 м; p=0,0002) и более высокий функциональный класс (ФК) СН (ФК III-IV

Таблица 3

Сравнительная характеристика анализируемых групп

Категориальный параметр/клинический исход	Группа "СР" (n=195), n (%)	Группа "ФП" (n=75), n (%)	Критерий хи-квадрат Пирсона, уровень значимости
Семейная форма ДКМП	50 (25,6%)	34 (45,3%)	$\chi^2=5,36$; $p=0,021$
Нейромышечные заболевания	5 (2,56%)	11 (14,7%)	$\chi^2=12,4$; $p=0,0001$
Гипертрабекулярность ЛЖ	108 (56,3%)	24 (32,4%)	$\chi^2=12,12$; $p=0,0001$
Межпредсердная блокада (частичная и далеко зашедшая)	39 (20%)	43 (57,3%)	$\chi^2=33,9$; $p=0,0001$
Фиброз миокарда ЛЖ (n=52 из 166 МРТ исследований)	38 из 149 (25,5%)	14 из 17 (82,3%)	$\chi^2=20,4$; $p=0,0001$
Патогенный генотип (n=86 из 178 генотипированных)	63 из 148 (42,7%)	23 из 30 (76,7%)	$\chi^2=10,3$; $p=0,002$
Дигенная мутация, LMNA вариант и/или мутации в генах ионных каналов (n=28 из 86 патогенных генотипов)	13 из 63 (20,6%)	15 из 23 (65,2%)	$\chi^2=13,3$; $p=0,0001$
Желудочковые тахиаритмии	125 (64,4%)	38 (50,7%)	$\chi^2=4,29$; $p=0,038$
Имплантированные устройства (ИКД, СРТ-П, СРТ-Д)	80 (41,5%)	34 (45,3%)	$\chi^2=0,33$; $p=0,564$
ТС	48 (24,6%)	20 (26,7%)	$\chi^2=0,12$; $p=0,728$
Композитная конечная точка (ТС, имплантация LVAD, смерть)	55 (28,2%)	31 (41,3%)	$\chi^2=4,30$; $p=0,039$
Смерть от всех сердечно-сосудистых причин	12 (6,2%)	22 (29,3%)	$\chi^2=26,4$; $p=0,0001$

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРТ-Д — дефибриллятор сердечной ресинхронизирующей терапии, СР — синусовый ритм, СРТ-П — кардиостимулятор сердечной ресинхронизирующей терапии, ТС — трансплантация сердца, ФП — фибрillation предсердий, LVAD — левожелудочковое поддерживающее устройство.

по NYHA: 38/50,7% vs 52/26,7%; $\chi^2=13,6$; $p=0,0003$). У пациентов с ФП наблюдалась исходно более выраженная сократительная дисфункция правого желудочка (ПЖ) (TAPSE: $13,1\pm3,4$ vs $15,5\pm4,6$ мм; $p=0,0001$) и диастолическая дисфункция ЛЖ (E/A: $2,9\pm1,5$ vs $2,1\pm1,3$; $p=0,006$; E/e': $15,6\pm6,9$ vs $11,8\pm7,2$; $p=0,019$), а также более значимое увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) (иЛПО: $63,3\pm19$ vs $50\pm18,7$ мл/м²; $p=0,006$) и среднее давление в легочной артерии (СрДЛА: $44,5\pm10,1$ vs $33,3\pm11,5$; $p=0,0006$). Показатели длительности Р волны, измеренные во II-м отведении ЭКГ, как при синусовом нативном ритме, так и при стимулированном предсердном ритме (у лиц с имплантированными кардиостимуляторами) также значимо отличались у пациентов в группе ФП по сравнению с группой СР ($p=0,001$). Более широкие синусовые Рs и стимулированные зубцы Рр наблюдались у пациентов с ФП — ширина Рр составила $159\pm9,7$ мс (против Рs $134\pm7,1$ мс; $p<0,001$); у пациентов с СР длительность Рр составила 139 ± 11 мс (против Рs 122 ± 9 мс; $p<0,01$). Медианные тесты количественных параметров для групп СР и ФП представлены на рисунке 1.

Значимых различий в группах по левожелудочковой дисфункции и размерам ЛЖ, различий по частоте выявления ЭКГ маркеров электрической нестабильности миокарда, по уровням креатинфосфокиназы и биомаркера миокардиального стресса (N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP) не обнаружено. Однако выявлено, что длительность Р волны, измеренная во II-м отведении исходной ЭКГ, в группе пациентов с ФП значимо отличалась от продолжительности атриальной

электрической активации у лиц с СР (133 [127; 150] vs 112 [99; 122]; $p=0,0001$); пролонгация длительности Р волны была связана с замедлением внутрипредсердной проводимости, обусловленной задержкой прохождения между правым предсердием и ЛП по пучку Бахмана — частичной и далеко зашедшей межпредсердной блокадой. Сравнительная характеристика терапии, клинических, ЭКГ и ЭхоКГ параметров в группах ФП и СР представлена в таблице 2.

В группе "СР" у пациентов с ДКМП без ФП отмечались более высокая (по сравнению с группой "ФП") частота выявления признаков гипертрабекулярности миокарда (56,3% vs 32,4%, $\chi^2=12,1$; $p=0,0001$) и эпизодов ЖТА (64,4% vs 50,7%; $\chi^2=4,29$; $p=0,038$). Уровни интервенционного лечения (имплантация электронных устройств, ТС, имплантация LVAD) были сопоставимы в анализируемых группах ($p>0,075$). Однако смертность от всех сердечно-сосудистых причин (29,3% vs 6,2%; $\chi^2=26,4$; $p=0,00001$) и достижение композитной конечной точки (41,3% vs 28,2%; $\chi^2=4,30$; $p=0,039$) были значимо выше у пациентов с ФП. Среди лиц с ФП чаще наблюдались наследственные формы ДКМП ($p=0,021$), сопутствующие скелетные миопатии ($p=0,0001$), частичная и далеко зашедшая межпредсердная блокада ($p=0,0001$), дигенные мутации и варианты в генах ионных каналов и/или LMNA ($p=0,0001$), фиброз миокарда ЛЖ ($p=0,001$). Данные сравнительного категориального анализа представлены в таблице 3.

Фиброз миокарда ЛЖ выявлен у 52 (31,3%) из 166 пациентов с проведенным МРТ исследованием. У пациентов с семейной формой признаки фиброза выявлены у 33 (43,4%) из 76 пробандов, в когорте идио-

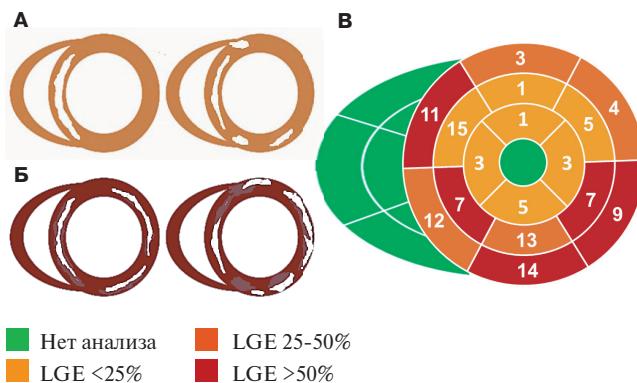


Рис. 2. Паттерны миокардиального фиброза, выявленные у пациентов с ДКМП.

Сокращение: LGE — отсроченное накопление контраста (late gadolinium enhancement).

патической ДКМП фиброз обнаружен у 19 (21,1%) из 90 лиц ($\chi^2=8,52$; $p=0,004$). У подавляющего большинства обследованных — 36 (69,2%) из 52 — фиброзные изменения выявлены в нескольких зонах — от 2-х до 5 сегментов; поражение от 6 до 10 сегментов выявлено у 16 (30,8%) обследованных.

В группе лиц с ФП частота МРТ визуализации отсроченного контрастирования (LGE) была выше (составила 82,3% vs 25,5% в группе СР: $\chi^2=20,4$; $p=0,0001$). Однако степень распространенности фиброза в ЛЖ (количество сегментов ЛЖ с LGE — nLGE, глубина — %LGE, протяженность поражения) в группе пациентов с ФП была ниже (nLGE: 3 [2; 5] vs 5 [4; 7] сегментов, $p=0,017$; LGE%: 25 [12,5; 35] vs 50 [25; 75]%, $p=0,015$). У лиц с ФП чаще наблюдался интрамиокардиальный паттерн LGE в области межжелудочковой перегородки, в точках соедине-

ния желудочек или однофокусный фиброз в области свободной стенки ЛЖ (рис. 2 А), в то время как у лиц с СР и ЖТА частота обнаружения "кольцевого" типа субэпикардиальной или интрамиокардиальной локализации LGE (рис. 2 Б) была значимо выше (29/76,3% из 38 лиц с СР/ЖТА vs 3/21,4% из 14 лиц с ФП/ЖТА; $\chi^2=10,8$; $p=0,002$). Структурное и топическое распределение степени миокардиального фиброза с посегментарной локализацией LGE у 52 пациентов с ДКМП представлено на рисунке 2 В (указанные цифры в сегментах схемы "бычьего глаза" соответствуют количеству пациентов с фиброзом данной локализации).

У 28 пациентов из 86 генотип-позитивных лиц с ДКМП идентифицирован специфический патогенный генотип (PV/LPV) с дигенными гетерозиготами, вариантами в генах ионных каналов (*SCN5A*, *SCN2B*, *TRPM4*) и мутациями в гене *LMNA*. В т.ч. 13 (20,6%) из 63 патогенных генотипов идентифицированы у пациентов с СР, и 15 (65,2%) дигенных генотипов из 23 генотип-позитивных находок обнаружены у лиц с ФП ($\chi^2=13,3$; $p=0,0001$). У 7 носителей *LMNA*-генотипа наблюдалась 3-летняя линейно-прогрессирующая эволюция аритмий — от суправентрикулярной эктопии и атриовентрикулярной блокады до развития ФП (возраст 35-40 лет) и ЖТА (возраст 40-45 лет). У 2-х носителей патогенного *SCN5A* генотипа, ассоциированного с бинодальной болезнью, ФП предшествовала бивентрикулярной дисфункции. Носители *TPRM4* генотипа отличались синусовой брадикардией и более поздним дебютом ФВ (возраст >52 лет).

В группе пациентов с ФП чаще наблюдались фенотипы ДКМП с сопутствующей нейромышечной патологией (мышечные дистрофии Беккера, Эмери-

СР, n=13	Патогенный генотип	ФП, n=15	СР, n=5	Скелетные миопатии	ФП, n=11
• 6	• LMNA	• 7	• DMD (1)	• Беккера	• DMD (1)
• 1	• SCN5A	• 1	• 0	• Эмери-Дрейфуса	• LMNA (1)+
• 0	• TRPM4	• 2	• BAG3 (1)	• Эрба-Рота (и др. ПКМД)	• EMD (1)
• 0	• TRPM4 + TTNTv	• 1	TTN (2)	• Томсена	• LMNA (6)
• 0	• SCN2B	• 1	• CLCN1 (1)	• Другие синдромные	• 0
• 0	• KCNH2 + TTNTv	• 1	• 0		• LAMP2 (2)
• 0	• ABCC9 + SCN5A	• 1			
• 1	• TTNtv + TTN	• 1			
• 1	• RYR2	• 0			
• 2	• MYH7 + ACTC1	• 0			
• 1	• TTNTv + MYBPC3	• 0			
• 1	• LMNA + MYBPC3	• 0	• 20%		
				Межпредсердная блокада	
				• Рдлнт >120 мс	
					• 57,3%

Рис. 3. Патогенные генотипы, ассоциированные с ФП и скелетной миопатией, распространенность межпредсердной блокады у лиц с ДКМП.

Сокращение: ПКМД — поясно-конечночностная мышечная дистрофия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

**Результаты бинарного логит-регрессионного многофакторного анализа
с оценкой предикторов ФП и математической модели**

Предикторы ФП	Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ЧСС >82 уд./мин	0,052	0,011	21,088	0,000	1,053	1,030	1,077
TAPSE ≤14 мм	-0,121	0,039	9,535	0,002	0,886	0,820	0,957
Межпредсердная блокада (ширина Р волны ≥130 мс)	2,162	0,449	23,173	0,000	8,688	3,603	20,951
Константа	-2,613	1,115	5,495	0,019	0,073	—	—
Оценка модели	$\chi^2=69,4$; $p=0,0001$; R-квадрат Нэйджелкерка =0,397; -2 Log-правдоподобие =229; доля правильной реклассификации 79,8%; AUC 0,823 (95% ДИ: 0,799-0,901); $p=0,0001$						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ТАРСЕ — sistолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Таблица 5

Результаты многофакторного Кокс-регрессионного анализа с оценкой моделей риска

Показатели итоговых моделей и оценка критериев: МОДЕЛЬ 1		Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Exp (B)	95% доверительный интервал для Exp (B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
1	ФП	1,098	0,382	8,252	0,004	2,999	1,418	6,344
	TX6M	-0,007	0,002	14,136	0,000	0,993	0,990	0,997
	Общая оценка	$\chi^2=31,2$; $p=0,0001$; -2 Log-правдоподобие =254; доля правильной классификации 89,8%						
Показатели итоговых моделей и оценка критериев: МОДЕЛЬ 2		Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Exp (B)	95% доверительный интервал для Exp(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
ФП	1,473	0,361	16,684	0,000	4,364	2,152	8,850	
	Ширина QRS	0,007	0,003	4,302	0,038	1,007	1,002	1,013
	Общая оценка	$\chi^2=23,5$; $p=0,0001$; -2 Log-правдоподобие =296; доля правильной классификации 88,7%						

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы.

Дрейфуса, поясно-конечностные и синдромальные миопатии). Так, у лиц с ФП частота скелетной миопатии составила 14,7% ($n=11$) по сравнению с группой СР ($n=5/2,56\%$; $\chi^2=12,4$; $p=0,0001$). Генотипы, ассоциированные с ФП и скелетными мышечными дистрофиями, представлены на рисунке 3.

В результате однофакторного логит-регрессионного анализа определены статистически значимые логарифмические отношения шансов (ОШ) развития ФП у пациентов с ДКМП для следующих факторов риска: возраст (ОШ 1,05 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,07)), повышение ЧСС (ОШ 1,04 (95% ДИ: 1,02-1,07)), снижение ТАРСЕ (ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,82-0,95)), увеличение иЛПО (ОШ 1,06 (95% ДИ: 1,01-1,12)) и повышение срДЛА (ОШ 1,04 (95% ДИ: 1,02-1,06)), трансмитральный Е/А паттерн диастолической дисфункции ЛЖ (ОШ 1,83 (95% ДИ: 1,12-3,01)), межпредсердная блокада (ОШ 5,05 (95% ДИ: 2,59-9,88)), дигенный и LMNA/SCN5A генотип (ОШ 1,83 (95% ДИ: 1,14-3,21)), сопутствующие скелетные миопатии (ОШ 1,62 (95% ДИ: 1,22-2,13)).

В результате многофакторного анализа с пошаговым исключением предикторов, выявленных с помощью логит-регрессии, прогностическая значимость подтверждена для трех факторов риска ФП (пороговые значения предикторов предварительно были определены с помощью ROC-анализа): ЧСС (ОШ 1,05; точка отсечения ≥ 82 уд./мин; AUC=0,731; $p=0,0001$); ТАРСЕ (ОШ 0,89; пороговое значение ≤ 14 мм; AUC=0,753; $p=0,0001$); межпредсердная блокада (ОШ 8,69; точка отсечения длительности Р волны во II-м отведении ЭКГ ≥ 130 мс; AUC=0,836; $p=0,0001$). Результаты бинарной логистической регрессии и оценка прогностической модели представлены в таблице 4.

В структуре смертности ($n=34/12,6\%$) фатальные инсульты составили 5,88% ($n=2$ из 34). Композитной конечной точки достигли 86 пациентов (31,8%), в т.ч. ТС выполнена 68 лицам (79,1%). В частности, летальные исходы зафиксированы у 22 пациентов (29,3%) с ФП и у 12 (6,2%) лиц с СР — относительный риск (RR) составил 4,77 (95% ДИ: 2,48-9,14). Комбинированная конечная точка была достигнута

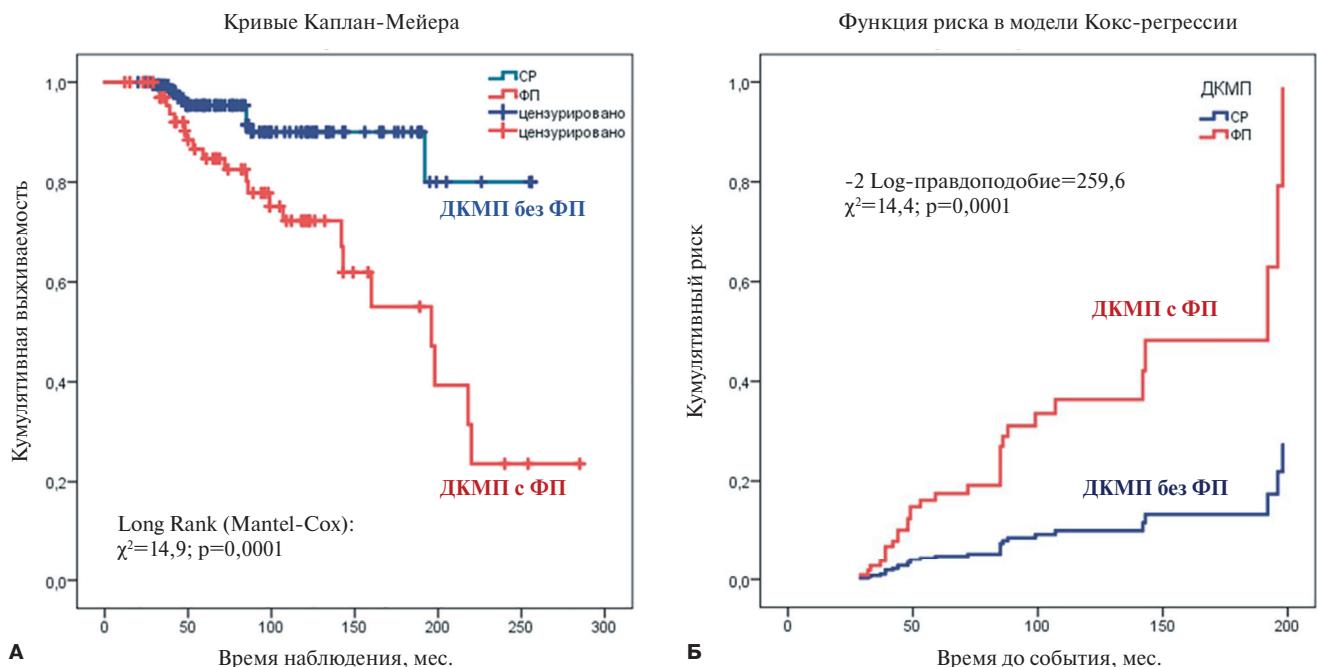


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплан-Майера (**А**) и кумулятивный риск отдаленных летальных исходов (**Б**) у пациентов с ДКМП в зависимости от времени развития ФП в период 6-летнего наблюдения.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

у 55 (28,2%) лиц с СР и у 31 (41,3%) пациента с ФП (RR 1,47; 95% ДИ: 1,03-2,08).

В результате однофакторного Кокс-регрессионного анализа пропорциональных рисков определены 4 независимых предиктора самого неблагоприятного исхода ДКМП — сердечно-сосудистой смерти: ФП (ОР 3,99; 95% ДИ: 1,67-8,59; $p=0,0001$), ЧСС (ОР 1,026; 95% ДИ: 1,01-1,05; $p=0,02$); ширина QRS (ОР 1,033; 95% ДИ: 1,01-1,06; $p=0,037$) и Т6МХ (ОР 0,991; 95% ДИ: 0,987-0,995; $p=0,0001$). ОР для ФП составило 3,99, что означает 4-кратное повышение риска смерти и 80% вероятность летального исхода в 6-летнем периоде.

В результате многофакторной Кокс-регрессии с процедурой пошагового исключения переменных (предикторов летального исхода, определенных при однофакторном анализе), прогностическая значимость подтверждена для 3-х факторов — ФП, длительности QRS комплекса и дистанции Т6МХ. Согласно регрессии пропорциональных рисков построены две прогностические модели риска отдаленных летальных исходов, сопоставимые по значимости и классификационной функции (табл. 5).

В результате многофакторного Кокс-регрессионного анализа в двух моделях пропорциональных рисков подтверждена значимая негативная прогностическая роль ФП как независимого фактора риска сердечно-сосудистой смерти. В первой модели ОР для ФП составило 2,99 (95% ДИ: 1,41-6,34; $p=0,004$), для Т6МХ — ОР 0,993 (95% ДИ: 0,990-0,997; $p=0,0001$). Это означает, что у пациентов с ДКМП риск разви-

тия летального исхода с развитием ФП повышается 3-кратно, и в 6-летнем периоде вероятность смерти составляет 75%. Однако на вероятность летального исхода оказывает положительное влияние высокая толерантность к нагрузке (ОР 0,99 для Т6МХ определяет снижение шанса смерти на 50% при высокой и компенсированной переносимости нагрузки, порог отсечения дистанции Т6МХ — 380 м). Во 2-й модели Кокса отношение пропорциональных рисков для ФП составило 4,36 (95% ДИ: 2,15-8,85; $p=0,0001$), что указывает на 81% вероятность летального события, или 4,4-кратное повышение риска смерти в 6-летнем периоде; однако в ассоциации с расширенным комплексом QRS ≥ 110 мс (ОР 1,007; 95% ДИ: 1,002-1,013; $p=0,0001$) шансы смертельного исхода увеличиваются на 50% от момента наступления отягощающего события.

Кривые кумулятивной выживаемости (Каплана-Майера) и кривые кумулятивного риска (Кокс-регрессия), в зависимости от времени наступления летального события у пациентов с ФП и СР в период 6-летнего наблюдения, представлены на рисунке 4.

При Кокс-регрессионном анализе композитной конечной точки, а также клинических исходов по отдельности (таких как: ЖТА, ТС, имплантация LVAD) значимого прогностического влияния ФП на анализируемые события в результате оценки пропорциональных рисков не выявлено ($p>0,072$). Независимыми предикторами риска прогрессирования СН с потребностью в ТС или LVAD определены: низкая толерантность к ФН — Т6МХ (ОР 0,995;

95% ДИ: 0,993-0,997; $p=0,006$), бивентрикулярная дисфункция — снижение TAPSE (ОР 0,894; 95% ДИ: 0,835-0,957; $p=0,023$) и низкая ФВ ЛЖ (ОР 0,957; 95% ДИ: 0,919-0,996; $p=0,026$).

Таким образом, ФП как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахиаритмий в популяции продемонстрировала относительно низкую распространенность в когорте ДКМП по сравнению с ЖТА (27,8% vs 60,4%; $\chi^2=56,9$; $p=0,0001$), однако высокую прогностическую значимость негативного влияния на риск летальных исходов (ОР =3,99). Развитие ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 6-летнем периоде.

Обсуждение

Эпидемиологические данные о распространенности ФП у пациентов с ДКМП в литературных данных представлены ограничено и со значительной вариабельностью — от 3% до 48% [4, 6-9, 14, 15, 18, 19]. Вероятно, это связано с тем, что исследования в значительной степени различались по размерам изучаемой популяции, анализируемым параметрам, критериям включения и определения ФП (в большинстве исследований пациенты с пароксизмальной ФП были классифицированы как группа СР). Так, по данным метаанализа Petretta M, et al. (2010), частота ФП у лиц с ДКМП определена от 2% до 41% (в среднем 23%) [19]. В проспективном исследовании Tayal U, et al. (2016) распространность ФП при семейной ДКМП составила 33% (в отличие от более высокой частоты в представленной нами когорте — 45,3%) и сопоставимую распространность ФП у лиц с идиопатической ДКМП (28% vs 25,6%) [20]. Наши эпидемиологические данные (частота ФП 27,8%) совпадают с данными регистра EORP (в реестре ДКМП из 1260 пациентов ФП была диагностирована у 353 лиц (28%)) [8].

В более широких популяционных исследованиях СН [1-5] определен среднестатистический "портрет" пациента с ФП — это пожилой человек с грузом сопутствующих заболеваний, худшей переносимостью физических нагрузок, с более выраженным негативным ремоделированием сердца. Несмотря на более молодой возраст пациентов с ДКМП, меньший индекс коморбидности и ответ на терапию, различия клинического статуса пациентов с ФП в представленной когорте имеют похожие тенденции: более старший возраст, более высокий класс NYHA, более высокая ЧСС (на фоне терапии), значительно расширенные ЛП и ПЖ; однако геометрия и функция ЛЖ, а также биомаркер СН (NT-proBNP) были сопоставимы у пациентов с ФП и лиц с СР. В опубликованных единичных работах по исследованию ФП у пациентов с ДКМП прослеживается дескриптивная аналогия: лица с ФП старше, преобладают муж-

чины, дилатация ЛП более значительная, склонность к повышению ЧСС и более высокому уровню NT-proBNP, однако размеры и ФВ ЛЖ не различались в группах СР и ФП [13-15].

В представленном исследовании проведен логистический регрессионный анализ множества уже известных и новых факторов риска ФП; так, наряду с традиционными предикторами (возраст, ЧСС, объем ЛП) определены новые маркеры — TAPSE, СрДЛА, Е/А, межпредсердная блокада, специфический генотип (*LMNA*, *SCN5A*, дигенные гетерозиготы) и скелетные миопатии. Генотипы семейной ДКМП, обусловленные мутациями в генах нексилина (*NEXN*) и миопалладина (*MYPN*), генах тяжелых цепей миозина (*MYH7*) и десмоплакина (*DSP*), а также все варианты, изменяющие белок в генах *RBM20* и *TRPM1* не были ассоциированы с ФП. Генетическую основу ФП составили как независимые генетические аномалии — каналопатии (варианты в генах ионных каналов *TRPM4*, *SCN5A*, *SCN2B*), так и дигенные мутации в генах, ассоциированных с ДКМП и аритмиями, — предположительно, две генетические причины (например, *TRPM4* + *TTNtv* или *KCNH2* + *TTNtv*); следует также отметить особый фенотип ФП, обусловленный одной генетической причиной, связанной с ДКМП, — ламинопатии с мутациями в гене *LMNA*. Так, у 7 (53,8%) из 13 пациентов с ламинопатиями наблюдалась 3-летняя прогрессирующая эволюция аритмий — от суправентрикулярной эктопии и атриовентрикулярной блокады до ФП и ЖТА. Результаты метаанализов также подтверждают более высокую распространность ФП среди лиц с мутациями в гене *LMNA* — частота наджелудочковой тахикардии (включая ФП и трепетание предсердий) составляет 61% [21]. Некоторые авторы также отмечают более высокую частоту ФП у пациентов с нейромышечными проявлениями, с линейной и прогрессирующей тенденцией первичных нарушений ритма (ФП и/или атриовентрикулярная блокада) к развитию тяжелых фенотипов КМП [22]. Однако в представленном исследовании в результате многофакторной логистической регрессии генетические и клинические параметры (иЛПО, СрДЛА, сопутствующие миопатии и паттерн Е/А диастолической дисфункции) не подтвердили свою значимость; только 3 фактора — ЧСС, TAPSE и межпредсердная блокада — определены в качестве независимых предикторов ФП у пациентов с ДКМП.

В научной литературе представлено незначительное количество исследований о прогностической роли ФП у пациентов с ДКМП (не более 6 работ), в то время как рандомизированные многоцентровые исследования ФП при СН (с широким диапазоном ФВ ЛЖ) исчисляются десятками, и значительный объем доказательств указывает на высокий риск смертности среди пациентов с СН и ФП. Так, результаты

анализа регистра Trieste, опубликованные Aleksova A, et al. (2010) [13], продемонстрировали различное влияние ФП на прогноз в когорте 539 пациентов с ДКМП, имеющих ФП исходно (в группе не было выявлено значимой ассоциации между исходной ФП и смертностью), и у лиц с ДКМП с впервые выявленной ФП (у которых обнаружена сильная связь между дебютом ФП и повышенным риском смерти — ОР 3,67). В результате анализа данных итальянского регистра авторы Nuzzi V, et al. (2021) сообщили о низкой распространенности ФП у пациентов с ДКМП (3,9% лиц из 1,18-тысячной когорты имели постоянную ФП исходно, и у 5,6% пациентов пароксизмальная или персистирующая ФП была зарегистрирована в период долгосрочного наблюдения — 135 [75; 210] мес. [23]. В этом исследовании перманентная ФП при многофакторном Кокс анализе была определена в качестве независимого предиктора смерти и ТС (ОР 2,45; 95% ДИ: 2,61-3,63; p<0,001) наряду с другими переменными (сывороточный креатинин (ОР 2,02; 95% ДИ: 1,25-3,27; p=0,004), III-IV ФК NYHA (ОР 1,39; 95% ДИ: 1-1,92; p=0,05) и тяжелая митральная регургитация (ОР 1,58; 95% ДИ: 1,05-2,39; p=0,03)), в то время как наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП показало только тенденцию к значимой ассоциации (p=0,07) с летальными исходами [23].

В представленном нами исследовании результаты многофакторного Кокс-ретрессионного анализа показали, что наличие ФП (ОР 4,36; p=0,0001) в сочетании с расширенным комплексом QRS (ОР 1,007; p=0,0001) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности ($\chi^2=23,5$; p=0,0001); несколько снижает риск отдаленной летальности, ассоциированной с ФП, компенсированная переносимость нагрузки (T6MX ≥ 380 м; ОР 0,993; p=0,0001). Ассоциаций ФП с развитием жизнеугрожающих ЖТА и потребностью пациентов в ТС в данной когорте ДКМП не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с результатами ретроспективного анализа когорты ДКМП [15], сопоставимой по численности пациентов (n=285) и распространенности ФП (89/31%) в исследовании Dziewiecka E, et al. (2020), авторы обнаружили два независимых предиктора летальности от всех при-

чин: ФП (ОР 3,4 (1,57-7,44)) и ФК NYHA (ОР 1,60 (1,05-2,43)).

Ограничения исследования: 1) исследование когортное одноцентровое и ретроспективное, несмотря на проспективность наблюдательного регистра ДКМП; 2) нельзя исключить, что некоторые пациенты с асимптомной пароксизмальной ФП могли быть пропущены; 3) не проведена оценка частоты инсультов без летального исхода из-за отсутствия данных; 4) для исключения ФП-тахииндуцированной ДКМП был применен наиболее распространенный подход, который может быть не вполне корректным для некоторых случаев генетически детерминированной ДКМП; 5) роль генетики у пациентов с ДКМП и ФП представляется важной, но недооцененной из-за низкой частоты генетических тестов, проведенных среди пациентов с перманентной ФП.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с ДКМП частота устойчивых форм ФП составляет 27,8%; ФП ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 3,99; 95% ДИ: 1,67-8,59; p=0,0001). Развитие ФП у пациентов со сниженной толерантностью к физической нагрузке или с расширенным QRS комплексом позволяет выделить группу пациентов высокого риска для своевременного проведения стратегии ритм-контроля. Возможно, у пациентов с ДКМП следует рассматривать раннюю стратегию контроля ритма (при пароксизмальной или персистирующей ФП) с применением катетерного лечения аритмии, однако преимущества такой тактики в профилактике сердечно-сосудистой смертности требуют весомых доказательств в многоцентровых исследованиях. Также необходимо проведение дальнейших исследований с целью изучения предикторов эффективности терапии контроля ритма для выявления пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от кардиоверсии или катетерной аблации ФП.

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

Литература/References

- Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2016;13:501. doi:10.1038/nrccardio.2016.114.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. The Lancet. 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. Circulation. 2018;137:1027-38. doi:10.1161/circulationaha.117.031431.
- Webster-Clark M, Lund JL, Stürmer T, et al. Reweighting Oranges to Apples: Transported RE-LY Trial Versus Nonexperimental Effect Estimates of Anticoagulation in Atrial Fibrillation. Epidemiology. 2020;31(5):605-13. doi:10.1097/ede.0000000000001230.
- Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. Am J Med. 2016;129:1278-87. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.045.
- Li Z, Chen P, Li C, et al. Genetic arrhythmias complicating patients with dilated cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2020;17(2):305-12. doi:10.1016/j.hrthm.2019.09.012.
- Towbin JA. Genetic arrhythmias complicating patients with dilated cardiomyopathy: How it happens. Heart Rhythm. 2020;17(2):313-4. doi:10.1016/j.hrthm.2019.10.019.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the ESC. Eur Heart J. 2018;39:1784-93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
- Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, et al. Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. J Am Heart Assoc. 2021;10(23):e021970. doi:10.1161/jaha.121.021970.

10. Barrett KMS, Cirulli ET, Bolze A, et al. Cardiomyopathy prevalence exceeds 30% in individuals with TTN variants and early atrial fibrillation. *Genetics in Medicine*. 2023;25(4):100012. doi:10.1016/j.gim.2023.100012.
11. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2160-8. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.084.
12. Vad OB, Paludan-Müller C, Ahlberg G, et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2020;9(2):372-83. doi:10.3390/jcm9020372.
13. Aleksova A, Merlo M, Zecchin M, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clin Med Res*. 2010;8:142-9. doi:10.3121/cmr.2010.908.
14. Tuomainen PO, Magga J, Fedacko J, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34:133-7. doi:10.1111/cpf.12075.
15. Dziewiecka E, Gliniak M, Winiarczyk M, et al. The burden of atrial fibrillation and its prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologia Polska*. 2020;78(1):37-44. doi:10.33963/KP15046.
16. 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;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
17. Peters S, Johnson R, Fatkin D, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):566-74. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.018.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(5):507] [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(5):546-7] [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(40):4194]. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/euroheartj/ehaa612.
19. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, et al. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108:1171-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.022.
20. Tayal U, Buchan RJ, Whiffin N, et al. Clinical and genetic characteristics of familial dilated cardiomyopathy in a large UK prospective cohort. *Heart*. 2016;102:A103-4. doi:10.1136/heartjnl-2016-309890.143.
21. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
22. Baban A, Lodato V, Parlapiano G, et al. Myocardial and Arrhythmic Spectrum of Neuromuscular Disorders in Children. *Biomolecules*. 2021;11(11):1578. doi:10.3390/biom11111578.
23. Nuzzi V, Cannatà A, Manca P, et al. Atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy: Outcome prediction from an observational registry. *International Journal of Cardiology*. 2021;323:140-7. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.062.



Сравнение амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии: ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек

Резник Е. В.^{1,2}, Нгуен Т. Л.¹, Кудрявцева М. М.³, Голухов Г. Н.²

Цель. Определить особенности, помогающие дифференциальной диагностике этих двух состояний, путем анализа клинических, электро-, эхокардиографических и лабораторных данных у пациентов с системным амилоидозом и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. Обследовали 38 больных с амилоидозом сердца и 80 больных ГКМП.

Результаты. Было обнаружено, что симметричность утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ), зернистый и блестящий вид миокарда и утолщение створок клапанов сердца являются лучшими кардиальными предикторами, а возраст выше 63 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия являются лучшими внекардиальными предикторами амилоидоза сердца, тогда как низкий вольтаж комплексов QRS и перикардиальный выпот имели меньшее клиническое значение. Переднесистолическое движение передней створки митрально-го клапана, асимметричное утолщение стенки ЛЖ и электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ с высокой вероятностью свидетельствовали о ГКМП.

Заключение. Таким образом, стандартные неинвазивные методы могут быть полезны для выявления инфильтративного процесса в миокарде и дифференциальной диагностики амилоидоза сердца и ГКМП.

Ключевые слова: амилоидоз, гипертрофическая кардиомиопатия, электрокардиограмма, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия, эхокардиография, дифференциальная диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница № 31" Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Москва, Россия.

Резник Е. В.* — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7479-418X, Нгуен Т. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8856-4542, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Голухов Г. Н. — президент ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, зам. председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-0161-005X.

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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОВТЛЖ — обструкция выносящего тракта левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.04.2023

Рецензия получена 24.05.2023

Принята к публикации 25.06.2023



Для цитирования: Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Кудрявцева М. М., Голухов Г. Н. Сравнение амилоидоза сердца и гипертрофической кардиомиопатии: ретроспективный анализ особенностей поражения сердца и почек. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5444. doi:10.15829/1560-4071-2023-5444. EDN STVNBB

Comparison of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: retrospective analysis of cardiac and kidney lesion

Reznik E.V.^{1,2}, Nguyen T.L.¹, Kudryavtseva M.M.³, Golukhov G.N.²

Cardiac amyloidosis performance is in many ways similar to hypertrophic cardiomyopathy (HCM), and therefore it is extremely difficult to distinguish these two diseases in practice. The present study was performed to identify features that aid in the differential diagnosis by analyzing clinical, electrocardiographic, echocardiographic and laboratory data in patients with systemic amyloidosis and HCM. In the study, 38 patients with cardiac amyloidosis and 80 patients with HCM were examined. It was found that symmetrical left ventricular (LV) wall thickening, granular and sparkling appearance of the myocardium and thickened heart valves were the best cardiac predictors, and age above 63 years, decreased glomerular filtration rate and proteinuria were the best non-cardiac predictors of cardiac amyloidosis, whereas low QRS voltage and pericardial effusion were of less clinical significance. Systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet, asymmetric LV wall thickening, and electrocardiographic signs of LV hypertrophy were highly suggestive of HCM. Thus, standard noninvasive methods may be useful for identifying myocardial infiltrative processes and differentiating cardiac amyloidosis from HCM.

Keywords: amyloidosis, hypertrophic cardiomyopathy, electrocardiography, glomerular filtration rate, proteinuria, echocardiography, differential diagnosis.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 31, Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Reznik E. V.* ORCID: 0000-0001-7479-418X, Nguyen T. L. ORCID: 0000-0002-8856-4542, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Golukhov G. N. ORCID: 0000-0002-0161-005X.

*Corresponding author: elenaresnik@gmail.com

Received: 20.04.2023 **Revision Received:** 24.05.2023 **Accepted:** 25.06.2023

For citation: Reznik E. V., Nguyen T. L., Kudryavtseva M. M., Golukhov G. N. Comparison of cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: retrospective analysis of cardiac and kidney lesion. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5444. doi:10.15829/1560-4071-2023-5444. EDN STVNBB

Ключевые моменты

- Картина амилоидоза сердца во многом сходна с проявлениями гипертрофической кардиомиопатии.
- Симметричность утолщения стенки левого желудочка, зернистый и блестящий вид миокарда и утолщение створок клапанов сердца являются лучшими кардиальными предикторами амилоидоза сердца.
- Возраст старше 63 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия являются лучшими внекардиальными предикторами амилоидоза сердца.

Key messages

- Cardiac amyloidosis performance is in many ways similar to hypertrophic cardiomyopathy.
- Symmetrical left ventricular wall thickening, granular and sparkling appearance of the myocardium and thickened heart valves were the best cardiac predictors of cardiac amyloidosis.
- Age above 63 years, decreased glomerular filtration rate, and proteinuria are the best noncardiac predictors of cardiac amyloidosis.

Амилоидоз сердца (амилоидная кардиомиопатия) часто является нераспознанной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и увеличения массы миокарда (псевдогипертрофии) левого желудочка (ЛЖ). Амилоидная кардиомиопатия может имитировать другие сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию и другие инфильтративные заболевания сердца [1, 2]. Показано, что у 5% больных с диагностированной ГКМП утолщение стенки ЛЖ обусловлено амилоидозом [1]. Появление новых методов патогенетической терапии амилоидоза сердца открыло новую эру ранней диагностики заболевания и улучшения прогноза этих пациентов. Ряд кардиальных и экстракардиальных проявлений системного амилоидоза может усиливать клиническую настороженность и способствовать направлению пациента на обследование с целью подтверждения диагноза. Таким образом, дифференциальная диагностика амилоидоза сердца и ГКМП и ранняя верификация амилоидоза имеют решающее значение для замедления патологического процесса и профилактики необратимого поражения различных органов и полиорганной недостаточности.

Материал и методы

Пациенты. В исследование были включены 38 пациентов (65,8% женщин, 34,2% мужчин) с амилоидозом сердца. Возраст больных колебался от 37 до 98 лет (здесь и далее результаты представлены как медиана, в скобках указан интерквартильный размах — возраст 72,5 (64-84) лет). Амилоидоз был диагностирован инвазивно при выявлении амилоида в биоптатах (эндомиокардиальную биопсию не проводили). В соответствии с международным золотым стандартом исследуемые образцы, помимо стандартной окраски гематоксилином-эозином, были окрашены Конго красным и исследованы в поляризованном свете.

Типирование амилоида по техническим причинам проведено лишь в 26,3% случаев. Критериями диагностики системного амилоидоза являлись морфологически доказанный амилоидоз в биоптатах двух и более локализаций. При его наличии в сочетании с клинико-инструментальной картиной кардиального поражения верифицировали амилоидоз сердца [3].

В группу сравнения были включены 80 пациентов (43,7% женщин, 56,3% мужчин) с ГКМП в возрасте от 16 до 80 лет (медиана возраста 57 (48,5-63) лет), диагностированной в многопрофильном стационаре. Диагноз был поставлен на основании эхокардиографического (ЭхоКГ) обнаружения гипертрофированного ЛЖ (с утолщением стенки ≥ 12 мм) при отсутствии патологии, которая могла бы привести к развитию гипертрофии [4].

Электрокардиография. Электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях регистрировали со стандартной чувствительностью 10 мм = 1 мВ. Оценены критерии Корнелла, Соколова-Лайона и вольтаж зубцов ЭКГ. Низким считался вольтаж в отведениях от конечностей < 5 мм или в прекардиальных < 10 мм. QRS комплексы желудочкового происхождения, артефакты из анализа исключались.

Эхокардиография. Был проведен ретроспективный анализ результатов ЭхоКГ исследования (В- и М-режим, постоянно-волновая и импульсно-волновая допплерография). Измерения проводились в соответствии со стандартами Американского общества эхокардиографии [5]. Особое внимание уделялось эхогенности и толщине миокарда, размеру полостей, толщине створок и движению клапанов, наличию перикардиального выпота. Сильно отражающие эхосигналы миокарда определялись как четкие и очень яркие эхосигналы, которые сохранялись в различных проекциях или углах, а также при достаточно низких настройках усиления, чтобы полностью исключить эхосигналы окружающих эндо- и миокарда [5].

Для оценки функционального состояния почек была рассчитана скорость клубочковой фильтрации

Таблица 1

Сравнение показателей групп пациентов с амилоидозом сердца и ГКМП

Показатели	Амилоидоз сердца (n=38)	ГКМП (n=80)	Достоверность
Пол, % муж.	34,2	56,3	$\chi^2=3,88$; df=1; P=0,049
Возраст, годы	72,5 (64-84)	57 (48,5-63)	P<0,001
Артериальная гипертензия, %	81,6	53,8	$\chi^2=11,26$; df=1; P=0,001
Сахарный диабет, %	36,8	17,5	$\chi^2=6,16$; df=1; P=0,013
ХСН, %	71,1	77,6	P>0,05
ХСН III-IV ФК, %	81,5	31,3	$\chi^2=9,15$; df=1; P=0,002
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	34,2	15	$\chi^2=5,74$; df=1; P=0,017
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	21,2 (13,1-40)	65 (56-78,8)	P<0,001
Ортостатическая гипотония, %	13,2	1,3	$\chi^2=7,57$; df=1; P=0,013
Протеинурия, г/л	1,1 (0,5-3,0)	0,3 (0,1-1)	P<0,01
Фракция выброса ЛЖ, %	55 (44,5-55)	63 (55-70)	P>0,05
ОВТЛЖ, %	0	64,1	P<0,001
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, %	100	22,1	P<0,001
Зернистость миокарда, %	30	0	$\chi^2=17,09$; df=1; P=0,001
Кальциноз, утолщение створок, %	50	16,3	$\chi^2=11,41$; df=1; P=0,002
Фибрилляция предсердий, %	44,7	45	P>0,2
Нарушение проводимости, %	26,3	36,3	P>0,4
Низкий вольтаж на ЭКГ, %	42,3	1,3	$\chi^2=20,09$; df=1; p=0,001
Гидроперикард, %	28,9	12,5	$\chi^2=6,34$; df=2; P=0,032
Гидроторакс, %	45,7	6,4	$\chi^2=25,79$; df=2; P<0,001
Признаки легочной гипертензии, %	77,8	35	$\chi^2=9,86$; df=1; P=0,002

Примечание: переменные представлены в виде медианы значения или процента пациентов.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОВТЛЖ — обструкция выносящего тракта левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

(СКФ) по формуле CKD-EPI [6]. Проведена оценка наличия и степени выраженности протеинурии по результатам общего анализа мочи.

Статистика. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 26. Поскольку часть полученных данных не подчинялась закону нормального распределения, применяли непараметрические методы. Центральная тенденция и дисперсия признака представлены как медиана и интерквартильный размах (указан в скобках). Оценку межгрупповых различий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни. При анализе качественных данных определяли абсолютную и относительную частоту для каждого значения признака. При сравнении относительных частот признака в двух группах и коэффициентов корреляций производилась проверка гипотез об их равенстве с помощью двустороннего критерия статистической значимости. Для сопоставления групп по качественному признаку использовали критерий хи-квадрат (метод максимального правдоподобия).

Результаты

При сравнении группы больных с амилоидозом сердца с группой больных с ГКМП выявлено, что у больных с амилоидозом достоверно чаще имеются

данные: женский пол, старший возраст, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, артериальная гипертензия в анамнезе. У больных с амилоидозом значительно чаще встречаются ХСН III-IV функционального класса, ортостатическая гипотония, низкие значения СКФ, умеренная протеинурия (табл. 1).

По данным ЭКГ низкий вольтаж наблюдался у 11 (43,3%) больных амилоидозом и только у 1 (1,3%) больного ГКМП. Гипертрофия ЛЖ по вольтажным критериям была обнаружена у 36 (48%) больных с ГКМП, но ни у одного из больных амилоидозом.

Асимметричное утолщение перегородки (соотношение толщина перегородки/толщина задней стенки >1,3) не наблюдалось у больных с системным амилоидозом, но имело место у 62 (77,5%) пациентов с ГКМП.

Утолщение створок или кальциноз клапана/клапанов сердца наблюдались у 10 (50%) больных амилоидозом и у 13 (16,3%) пациентов ГКМП: поражение одного клапана — у 7 (35%) и 5 (6,3%), поражение двух и более клапанов — у 3 (15%) и 8 (10%), соответственно. Утолщение/кальциноз наиболее выражен в области комиссур аортального клапана, в то время как створки митрального и трикуспидального клапанов утолщаются более диффузно. Подвижность клапанов не была нарушена во всех случаях.

Таблица 2
Чувствительность и специфичность признаков
двух сравнивательных групп

Показатели	Пороговое значение	Специфичность, %	Чувствительность, %
Женский пол		56,3	63,2
Возраст, годы	63,5 года	76,2	81,6
	65,5 лет	80	76,3
Симметричное утолщение стенки ЛЖ, %		77,9	100
XCH III-IV ФК, %		68,7	81,5
Инфаркт миокарда в анамнезе		85	34,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	47,1	83,3	84,5
	34	66,7	98,6
Ортостатическая гипотония		98,7	13,2
Протеинурия, г/л	0,32	94,1	78,6
	1,1	98,5	46,4
Отсутствие ОВТЛЖ, %		64,1	100
Низкий вольтаж на ЭКГ		98,7	42,3
Зернистость миокарда, %		100	30
Кальциноз/утолщение створок, %		83,7	50
Гидроперикард, %		87,5	28,9
Гидроторакс, %		93,6	45,7
Признаки легочной гипертензии при неинвазивной оценке, %		65	77,8

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОВТЛЖ — обструкция выносящего тракта левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

Признаки "зернистости" миокарда наблюдались исключительно при амилоидозе у 6 (30%) пациентов. Ни у одного пациента с ГКМП не было гиперэхогенности миокарда.

Переднее систолическое движение митрального клапана наблюдалось у 38 (47,5%) пациентов и только при ГКМП.

У 11 (28,9%) больных амилоидозом и у 9 (12,5%) больных ГКМП имелся перикардиальный выпот, но количество жидкости было небольшим (кроме одного пациента с амилоидозом, у которого выявлен гемоперикард с тампонадой сердца).

При амилоидозе сердца у пациентов достоверно чаще встречаются такие признаки, как симметричное утолщение стенки ЛЖ, гидроторакс, гидроперикард, легочная гипертензия, кальциноз/утолщение створок клапанного аппарата сердца (особенно, створок митрального и аортального клапанов) (табл. 1).

В таблице 2 показана чувствительность и специфичность значимых исследованных переменных. Мы выявили, что наличие низкого вольтажа комплекса QRS на ЭКГ, зернистости миокарда при проведении

ЭхоКГ, ортостатической гипотензии, гидроторакса высоко специфичны для амилоидоза сердца и позволяют отличить его от ГКМП (специфичность >90%, табл. 2). Однако такие признаки обладают низкой чувствительностью (<50%) и не могут использовать для исключения амилоидоза при их отсутствии.

Наоборот, симметричное утолщение стенки ЛЖ, отсутствие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ОВТЛЖ) и снижение СКФ <34 мл/мин/1,73 м² обладают высокой чувствительностью, при их отсутствии вероятность наличия амилоидоза невысокая. Но при присутствии таких признаков наличие амилоидоза неоднозначно (специфичность <80%).

Также выявили, что сахарный диабет и артериальная гипертензия часто являются сопутствующими заболеваниями обоих патологий, но при амилоидозе сердца встречаются достоверно чаще. Дополнительно фибрилляция предсердий, ХСН, нарушение проводимости являются частыми осложнениями для обоих патологий с примерно одинаковой частотой встречаемости (табл. 1).

Возраст постановки диагноза для пациентов с амилоидозом сердца достоверно выше, чем для пациентов с ГКМП, при пороговом значении >63,5 года он обладает чувствительностью 81,6% и специфичностью 76,2% по ROC-кривой вероятности диагностики амилоидоза; при пороговом значении >65,5 лет чувствительность несколько снижается (76,3%), а специфичность повышается до 80%. Похожие результаты получены при анализе показателей СКФ и протеинурии двух групп пациентов. СКФ и протеинурия с пороговым значением 47 мл мин/1,73 м² и 0,32 г/л мочи соответственно, вместе с возрастом обладают хорошей чувствительностью и специфичностью для предсказания наличия амилоидоза сердца в отличие от ГКМП.

Чтобы уменьшить количество переменных и оценить их относительную предсказательную способность, они были введены в модель регрессии Кокса. После обратного исключения, оставались 3 переменные — возраст пациента, уровень протеинурии и СКФ. Прогностическая модель для дифференциальной диагностики амилоидоза сердца и ГКМП у пациентов с утолщением стенки ЛЖ, исходя из значений этих факторов:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

$$z=1,313+0,49*A-2,674*B-1,671*C,$$

где: р — вероятность исключения амилоидоза сердца; А: СКФ пациента (мл/мин/1,73 м²), В: возраст >63,5 года (0 — нет; 1 — есть), С: протеинурия (г/л).

При пороговом значении P<0,5 логистическая функция прогнозировала амилоидоз с точностью 88,9%. При P>0,5 она прогнозировала ГКМП с точностью 93,7%. В целом функция обладает точностью 92,2% (рис. 1).

Таким образом, возраст пациента, уровень протеинурии и уровень СКФ показали себя как лучшие независимые предикторы диагностики амилоидоза в отличие от ГКМП у больных с утолщением стенки ЛЖ ≥ 12 мм.

Обсуждение

При системном амилоидозе может поражаться практически любой орган, чаще всего сердце (70-80% при AL-амилоидозе, 15-25% при ATTR-амилоидозе) и почки (100% при AA-амилоидозе, 80-90% при AL-амилоидозе) [1].

Хотя ранее амилоидоз сердца считался редким заболеванием, в последние годы его все чаще признают частой причиной ХСН и смертности. Амилоидоз сердца может симулировать многие другие сердечные заболевания, включая ГКМП. Важность ранней диагностики амилоидоза нельзя переоценить, учитывая, что при отсутствии лечения медиана выживаемости от дебюта ХСН составляет примерно 6 мес. для пациентов с AL-амилоидозом, но современные методы лечения могут перевести болезнь в длительную ремиссию и продлить жизнь на много лет [7, 8].

Возраст на момент постановки диагноза имеет важную роль в дифференциальной диагностике амилоидоза сердца и ГКМП. Пациенты, у которых ГКМП диагностирована в позднем возрасте, представляют собой группу повышенного риска амилоидоза сердца, т.к. с возрастом частота амилоидоза сердца значительно возрастает. Недавно результаты Международного регистра SHaRe (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry), в который включено

7286 пациентов с ГКМП, диагностированной в период с 1961 по 2019 гг, показали, что средний возраст на момент постановки диагноза ГКМП неуклонно растет, частота диагностики среди пациентов старше 60 лет увеличилась с 9,2% до 2000 г до 31,8% после 2010 г, при этом у пожилых чаще встречается спорадическая форма заболевания и не выявляется патологическая мутация (генотип-отрицательный статус) [9]. В исследовании, включавшем 343 пациента, направленных с первоначальным диагнозом ГКМП в возрасте ≥ 40 лет, амилоидоз сердца был наиболее частым фенотипом ГКМП, встречался в 9% случаев. Распространенность амилоидоза сердца линейно увеличивалась с возрастом постановки диагноза ГКМП, варьируя от 1% в возрасте 40-49 лет до 26% в возрасте старше 80 лет, при этом в подавляющем большинстве случаев при типировании был подтвержден ATTR-амилоидоз [10]. В проспективном исследовании среди 298 пациентов в возрасте старше 62 лет, с необъяснимым утолщением стенки ЛЖ, изначально интерпретированным как ГКМП, Damy T, et al. обнаружили 5% распространенность наследственного типа ATTR-амилоидоза, используя генетическое тестирование для поиска мутации в гене транстиреина, сцинтиграфию костей и магнитно-резонансную томографию [11]. По результатам настоящего исследования, возраст больных выше 63,5 лет с чувствительностью 81,6% и специфичностью 76,2% позволял диагностировать амилоидоз сердца, а не ГКМП.

Изменения на ЭКГ характерны как для амилоидоза сердца, так для ГКМП, но не являются патогномоничными. Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ давно известен как специфический признак амилоидоза сердца, но обладающий низкой чувствительностью. Большой перикардиальный выпот, ожирение, эмфизема легких и т.д. могут приводить к таким же ЭКГ изменениям, не связанным с отложением амилоида.

В нашем исследовании низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ при амилоидозе сердца был зарегистрирован у большинства умерших больных [3]. Roberts WC, et al. сообщили, что ни у одного из пациентов с амилоидозом не было электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ в последние 3 мес. их жизни, но у некоторых эта особенность проявлялась за год или более до смерти [12]. Следовательно, низкий вольтаж комплексов QRS ЭКГ может быть тревожным сигналом поздней стадии амилоидоза сердца. В то же время амилоидную инфильтрацию сердца нельзя исключить при наличии электрокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ. При амилоидозе сердца нормальный или низкий вольтаж комплекса QRS часто сочетается с утолщением стенок желудочков по данным ЭхоКГ. Предположили, что отношение вольтажа к массе (масс-вольтажная диссоциация) может отражать тяжесть заболевания, тогда как незначительное или умеренное поражение

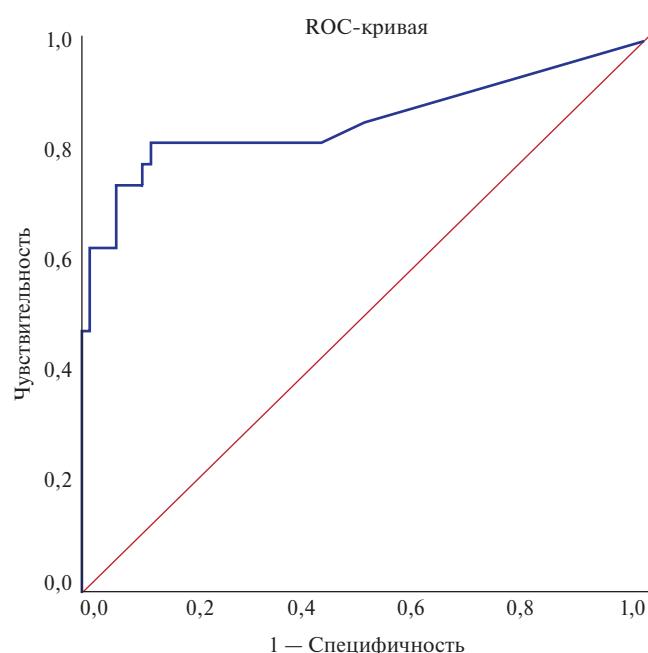


Рис. 1. ROC-кривая диагностики амилоидоза с помощью логистической функции P (достоверность $p < 0,001$).

сердца может сопровождаться нормальным или почти нормальным значением данного отношения.

Характерным ЭхоКГ признаком как амилоидоза сердца, так и ГКМП является увеличенная масса ЛЖ с обычной или уменьшенной полостью желудочка. Оба состояния могут проявлять большие индивидуальные вариации. При тщательном обследовании исключают артериальную гипертензию, врожденные или приобретенные пороки сердца как причину увеличения массы желудочеков, однако амилоидоз может остаться незамеченным, если не будут выполнены соответствующие диагностические тесты. Асимметричное утолщение стенки ЛЖ является частой находкой при ГКМП, она реже встречается при амилоидозе сердца. В нашем исследовании специфичным признаком ГКМП явилось асимметричное утолщение стенки ЛЖ, которого не было ни у одного пациента с амилоидозом сердца. Хотя Martinez-Naharro A, et al. показали, что асимметричное утолщение стенки ЛЖ было наиболее частым паттерном ремоделирования желудочеков при ATTR-амилоидозе сердца [13]. И ГКМП, и амилоидоз сердца могут проявляться равномерным утолщением миокарда. Следовательно, эта особенность полезна, но не помогает полностью дифференцировать оба эти состояния, особенно, у пожилых пациентов.

ОВТЛЖ, как и асимметричное утолщение стенки ЛЖ, была высокоспецифичным признаком ГКМП. В нашем исследовании она встречалась только у больных с ГКМП. В литературе были клинические случаи, при которых у пациентов с амилоидозом сердца развивается утолщение стенки ЛЖ с ОВТЛЖ [14]. То есть ОВТЛЖ не характерна для амилоидоза, ее наличие может снизить вероятность диагностики амилоидоза, но не полностью исключает ее.

Неоднородная, "зернистая" эхоструктура миокарда — ЭхоКГ-признак, хорошо известный как красный флаг диагностики амилоидоза сердца. Ее наличие подтверждает диагноз амилоидоза сердца и полностью исключает ГКМП, но ее отсутствие не исключает амилоидной кардиомиопатии. В настоящем исследовании было обнаружено, что повышенная эхогенность является важным предиктором амилоидоза. Важно помнить, что такая структура может встречаться и при других инфильтративных заболеваниях сердца [2].

Амилоид может инфильтрировать любые сердечно-сосудистые структуры, в т.ч. клапаны сердца, утолщение которых часто становится "красным флагом", вызывающим подозрение на амилоидоз. Подвижность створок клапанов, за исключением аортального, при этом обычно сохраняется, что показано в нашем исследовании. Аномально утолщенные створки клапанов, по-видимому, также полезны для дифференцирования амилоидоза сердца и ГКМП. Вероятно, отложение амилоида в створках клапанов с их утолщением является ключевым признаком инфильтрации сердца

амилоидом (иногда единственным) [15], степень выраженности утолщения створок клапанов может стать мерой инфильтративного поражения сердца.

Переднее систолическое движение митрального клапана обычно наблюдается при ГКМП, но оно существует не всегда, часто сопровождается ОВТЛЖ. Эта особенность была описана и при амилоидозе сердца, но в единичных случаях [14]. Она не наблюдалась ни у одного из пациентов с амилоидозом, и ее наличие убедительно свидетельствовало о ГКМП.

Перикардиальный выпот нередко обнаруживается у пациентов с амилоидозом сердца. Количество жидкости обычно невелико, причина ее накопления неизвестна, но, вероятно, связано с отложениями амилоида в эпикарде и перикарде. Перикардиальный выпот, при наличии, является красным флагом амилоидоза сердца, но поскольку он отсутствовал у большинства пациентов с амилоидозом в настоящем исследовании и не специфичен для только амилоидоза, он не оказался важным предиктором.

Среди вненесердечных признаков, по результатам регрессионного анализа Кокса, СКФ, протеинурия и возраст являлись лучшими независимыми предикторами амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ. Амилоидоз представляет собой системное заболевание, при котором самым часто поражаемым органом, за исключением сердца, являются почки [1]. При наличии у больных с утолщением стенки ЛЖ нарушения функции почек, особенно если СКФ <47,1 мл/мин/1,73 м² и/или уровень протеинурии выше 0,32 г/л, необходимо проводить скрининг на амилоидоз.

Ограничения исследования. Поскольку наше исследование имело ретроспективный характер, ЭхоКГ была проведена лишь 20 (52,6% от всех) пациентам с системным амилоидозом. Данных по толщине правых отделов сердца, межпредсердной перегородки в медицинской документации представлено не было. У 12 (57,1%) пациентов при ЭхоКГ оценка диастолической функции ЛЖ не проводилась. Уровень N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови не определялся.

Заключение

Поскольку прогноз и терапевтические стратегии значительно различаются в зависимости от нозологии, дифференциальная диагностика амилоидоза сердца и ГКМП является сложной проблемой в клинической практике. Тщательное обследование пациентов с утолщением стенки ЛЖ и своевременное выявление красных флагов амилоидоза играет важную роль в диагностике и дифференциации двух патологических состояний.

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

Литература/References

1. Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(6):430-57. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Степанова Е. А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. Архив внутренней медицины 2020;10:430-57. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.
2. Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. "Red flags" for diagnosing infiltrative heart diseases. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1S):5259. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Устюжанин Д. В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1S):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259.
3. Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis: 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2496. (In Russ.) Резник Е. В., Степанова Е. А., Нгуен Т. Л. и др. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом: 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2496. doi:10.15829/1728-8800-2021-2496.
4. Reznik EV, Nguyen TL, Dikaeva MS. Features of the diagnosis and course of hypertrophic cardiomyopathy in real clinical practice. Archive of internal medicine. 2023;13(3):181-95. (In Russ.) Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Дикаева М. С. и др. Особенности диагностики и течения гипертрофической кардиомиопатии в реальной клинической практике. Архив внутренней медицины. 2023;13(3):181-95.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28:1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150:604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
7. Baker KR. Light Chain Amyloidosis: Epidemiology, Staging, and Prognostication. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2022;18:27-35. doi:10.14797/mdcvj.1070.
8. Staron A, Zheng L, Doros G, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. Blood Cancer J. 2021;11:1-10. doi:10.1038/s41408-021-00529-w.
9. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). Circulation. 2018;138:1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
10. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2020;300:191-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.051.
11. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016;37:1826-34. doi:10.1093/euroheartj/ehv583.
12. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol. 1983;52:137-46. doi:10.1016/0002-9149(83)90084-x.
13. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70:466-77. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.053.
14. Alelige Y, Cadeiras M, Gibson M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis-double jeopardy or just a phenocopy. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77:1960. doi:10.1016/S0735-1097(21)03316-7.
15. Singal AK, Bansal R, Singh A, et al. Concomitant Transthyretin Amyloidosis and Severe Aortic Stenosis in Elderly Indian Population: A Pilot Study. JACC: CardioOncology. 2021;3:565-76. doi:10.1016/j.jaccao.2021.08.008.



Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии

Мясников Р. П.¹, Кузина Н. Н.¹, Нефедова Д. А.¹, Киселева А. В.¹, Куликова О. В.¹, Мешков А. Н.¹, Кудрявцева М. М.¹, Мершина Е. А.², Дивашук М. Г.^{1,3}, Рыжкова Е. В.^{1,2}, Харлап М. С.¹, Драпкина О. М.¹

Наследственные кардиомиопатии (КМП) — это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся патологией сердечной мышцы, не обусловленной ишемической болезнью сердца, гипертензией, клапанными и врожденными пороками. Благодаря развитию методов визуализации и молекулярно-генетической диагностики стало понятно, что для многих КМП характерен фенотипический и генотипический "перекрест". И хотя генетическая составляющая не всегда определяет конкретный фенотип заболевания, в настоящее время доказано, что генетическое тестирование играет существенную роль в стратификации риска, определении прогноза и тактики ведения пациентов, а также проведении семейного скрининга. Принимая во внимание высокую диагностическую и прогностическую значимость генотипа, в последние годы были предложены новые стратегии классификации КМП, основанные на генотипе, а не на фенотипе. Одним из примеров такого генотип-специфического подхода является выделение десмоплакиновой КМП как отдельной самостоятельной нозологической единицы. В статье представлен клинический случай семьи, в трех поколениях которой выявлен патогенный вариант гена *DSP* (*p.Gln948LysfsTer29*), приводящий к развитию специфического фенотипа КМП. Проведено комплексное обследование, продемонстрирована стадийность естественного течения заболевания, а также предложена тактика ведения пациентов с десмоплакиновой КМП.

Ключевые слова: *DSP*, десмоплакин, кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия, некомпактная кардиомиопатия левого желудочка, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, фиброз, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва; ³ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва, Россия.

Мясников Р.П. — к.м.н., руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Кузина Н. Н.* — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0007-0852-3331, Нефедова Д. А. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0009-0000-3777-143X, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персо-

нализированной терапии и профилактики, руководитель отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Кудрявцева М. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Мершина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами магнитно-резонансной и компьютерной томографии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Дивашук М. Г. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики; доцент кафедры генетики, биотехнологии, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Рыжкова Е. В. — м.н.с. лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца Института персонализированной терапии и профилактики, отдела клинической кардиологии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3629-0591, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.kuzina.nn@yandex.ru

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.10.2023

Рецензия получена 17.10.2023

Принята к публикации 28.10.2023



Для цитирования: Мясников Р.П., Кузина Н.Н., Нефедова Д.А., Киселева А.В., Куликова О.В., Мешков А.Н., Кудрявцева М.М., Мершина Е.А., Дивашук М.Г., Рыжкова Е.В., Харлап М.С., Драпкина О.М. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5648. doi:10.15829/1560-4071-2023-5648. EDN JSXHYA

Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy

Myasnikov R.P.¹, Kuzina N.N.¹, Nefedova D.A.¹, Kiseleva A.V.¹, Kulikova O.V.¹, Meshkov A.N.¹, Kudryavtseva M.M.¹, Mershina E.A.², Divashuk M.G.^{1,3}, Ryzhkova E.V.^{1,2}, Kharlap M.S.¹, Drapkina O.M.¹

Inherited cardiomyopathies (CMP) are a group of heterogeneous diseases characterized by myocardial disorders that is not caused by coronary artery disease, hypertension, valvular and congenital defects. With the development of imaging methods and molecular genetic diagnostics, it has become clear that many CMPs

are characterized by phenotypic and genotypic "crossover". And although the genetic component does not always determine the specific phenotype of the disease, genetic testing plays a significant role in risk stratification, determining the prognosis and management of patients, as well as conducting family screening. Considering the

high diagnostic and prognostic value of genotype, novel genotype-based strategies for classifying CMP have been proposed in recent years. One example of such a genotype-specific approach is the identification of desmoplakin CMP as a separate independent clinical entity. The article presents a case of a family with a pathogenic DSP gene variant (p.Gln948LysfsTer29) identified in three generations, leading to the development of a specific CMP phenotype. A comprehensive examination was carried out. We demonstrated the stages of natural disease course, as well as management strategy for patients with desmoplakin CMP were proposed.

Keywords: DSP, desmoplakin, cardiomyopathies, arrhythmogenic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction cardiomyopathy, heart failure, ventricular tachycardia, fibrosis, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Medical Research and Educational Center of the Moscow State University, Moscow;

³All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia.

Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kuzina N. N.* ORCID: 0009-0007-0852-3331, Nefedova D. A. ORCID: 0009-0000-3777-143X, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Ryzhkova E. V. ORCID: 0000-0003-3629-0591, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dr.kuzina.nn@yandex.ru

Received: 13.10.2023 **Revision Received:** 17.10.2023 **Accepted:** 28.10.2023

For citation: Myasnikov R. P., Kuzina N. N., Nefedova D. A., Kiseleva A. V., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kudryavtseva M. M., Mershina E. A., Divashuk M. G., Ryzhkova E. V., Kharlap M. S., Drapkina O. M. Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5648. doi:10.15829/1560-4071-2023-5648. EDN JSXHYA 

Ключевые моменты

- Десмоплакиновая кардиомиопатия (КМП) — уникальная форма КМП, характеризующаяся преимущественным поражением левого желудочка с обширным субэпикардиальным фиброзом, жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями и эпизодами воспалительного повреждения миокарда. Однако, учитывая недавнее выделение десмоплакиновой КМП в отдельную нозологическую единицу, вопросы ведения таких пациентов, в т.ч. профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС), остаются неоднозначными.
- В статье представлен клинический случай семьи с десмоплакиновой КМП, а также обзор современных литературных данных об этом заболевании.
- Подчеркнута необходимость применения генотип-специфического подхода к диагностике, выбору тактики ведения и профилактике ВСС у пациентов с десмоплакиновой КМП.

Key messages

- Desmoplakin cardiomyopathy (CMP) is a unique CMP characterized by predominant LV involvement with extensive subepicardial fibrosis, life-threatening ventricular arrhythmias, and episodes of myocardial inflammation. However, given the recent identification of desmoplakin CMP as a separate clinical entity, the management of such patients, including the prevention of sudden cardiac death (SCD), remains controversial.
- The article presents a case of a family with desmoplakin CMP, as well as a review of current literature data on this disease.
- The need to use a genotype-specific diagnosis, choice of management tactics and prevention of SCD in patients with desmoplakin CMP is emphasized.

Наследственные кардиомиопатии (КМП) — это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся патологией сердечной мышцы с ее структурными и/или функциональными нарушениями, не обусловленными ишемической болезнью сердца, гипертензией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями [1]. На сегодняшний день в клинической практике преимущественно используются классификации КМП, основанные на фенотипе, согласно которым выделяют дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную, аритмогенную и другие редкие формы КМП. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии и механизмов патогенеза КМП, достигнутый

в последние десятилетия, основным недостатком современных классификаций КМП остается фенотипический и генотипический "перекрест" данных заболеваний [2]. Благодаря развитию методов визуализации (в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усиливанием) и молекулярно-генетической диагностики, стало понятно, что наследственные заболевания сердца с похожими клинико-морфологическими характеристиками являются генетически гетерогенными, а варианты в одних и тех же генах могут приводить к формированию различных фенотипов КМП. В то же время, хотя генетическая составляющая не всегда определяет конкретный фенотип заболевания, литературные данные свидетельствуют о том, что некоторые гены ассоциированы с более высоким риском развития таких осложнений, как прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), жизнеугрожающие

аритмии и внезапная сердечная смерть (ВСС) [3-6]. В связи с этим в настоящее время молекулярно-генетическое исследование является важным этапом диагностики КМП, поскольку выявление патогенных/вероятно патогенных вариантов генов играет существенную роль в стратификации риска, определении прогноза и выборе индивидуального подхода к тактике ведения пациента, в частности, профилактике ВСС. Кроме этого, генетическое тестирование также позволяет проводить семейный скрининг с целью выявления пациентов на ранней бессимптомной и преморбидной стадии [7].

Принимая во внимание высокую диагностическую и прогностическую значимость генотипа, в последние годы появились новые стратегии классификации КМП, основанные на генотипе, а не на фенотипе [2]. Одним из примеров такого нового генотип-специфического подхода является выделение десмоплакиновой КМП как отдельной самостоятельной нозологической единицы [8, 9].

Десмоплакин — белок, являющийся одним из основных структурных компонентов десмосом в кардиомиоцитах и эпидермисе, который кодируется геном *DSP*. Основная роль десмоплакина заключается в прикреплении промежуточных филаментов к десмосомным бляшкам. В сердечной мышце десмоплакин локализуется в десмосомах во вставочных дисках, которые механически соединяют кардиомиоциты в синцитий. Нарушения десмосомальных контактов в результате продукции дефектного десмоплакина снижают устойчивость кардиомиоцитов к механическим воздействиям, что ведет к разрыву синцития и гибели кардиомиоцитов с последующим замещением их фиброзной тканью [10].

Первым описанным в литературе заболеванием, ассоциированным с вариантами гена *DSP*, является синдром Карвахая (Carvajal) — аутосомно-рецессивный кожно-кардиальный синдром, характеризующийся дилатационной КМП (ДКМП), ладонно-подошвенной кератодермией и шерстистокурчавыми волосами [11]. В дальнейшем была выявлена взаимосвязь с развитием ДКМП, аритмогенной КМП (АКМП) и некомпактной КМП, причем пациенты с вариантами в гене *DSP* демонстрировали более злокачественный аритмогенный фенотип даже при отсутствии явной дисфункции и дилатации левого желудочка (ЛЖ) [12-14]. Кроме того, в серии клинических случаев у этих пациентов неоднократно были описаны эпизоды острого, рецидивирующего миокардиального повреждения ("hot phases"), которые вносили свой вклад в прогрессирование распространенных фиброзных изменений миокарда [15, 16].

Принимая во внимание данные особенности, в последние годы был опубликован ряд работ, в которых авторами предложено выделять "десмоплакиновую КМП" как отдельную самостоятельную форму

КМП, характеризующуюся специфическими клиническими и инструментальными признаками, такими как преимущественное поражение ЛЖ с обширным субэпикардиальным фиброзом, высокий риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и повторные эпизоды острого повреждения миокарда [8, 9]. Тем не менее многие вопросы, касающиеся, в частности, стратификации риска и тактики ведения этих пациентов, в настоящее время остаются нерешенными.

Ниже представлен клинический случай семьи, в трех поколениях которой выявлен патогенный вариант гена *DSP*, приводящий к развитию специфического фенотипа КМП. Нами было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование и молекулярно-генетическое тестирование, продемонстрирована стадийность естественного течения болезни, а также предложена тактика ведения пациентов с десмоплакиновой КМП.

Материал и методы

Исследование включало три поколения семьи с генетически детерминированной КМП и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Всем участникам было проведено клинико-инструментальное обследование, включающее в себя электрокардиографическое исследование (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Пробанду была выполнена МРТ сердца по стандартному протоколу с отсроченным внутривенным контрастированием и проведением T1-, T2-, ECV-картирования. Молекулярно-генетическое исследование проведено с помощью секвенирования следующего поколения на NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием таргетной панели, включающей гены, ассоциированные с разными формами КМП [17]. Биоинформационный анализ и клиническая интерпретация описаны ранее [17]. Валидация выявленного варианта была проведена методом секвенирования по Сенгеру на Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты

Данные анамнеза, клинического и инструментального обследования

Пробанд — пациентка 43 лет, нормостенического телосложения. Рост 173 см, вес 65 кг. В возрасте 34 лет (2013г), после третьих родов, пациентку начали беспокоить приступообразные боли за грудиной, возникающие без четкой связи с провоцирующими факторами, однако по этому поводу к врачам не обращалась. С 2019г появилась одышка при физической

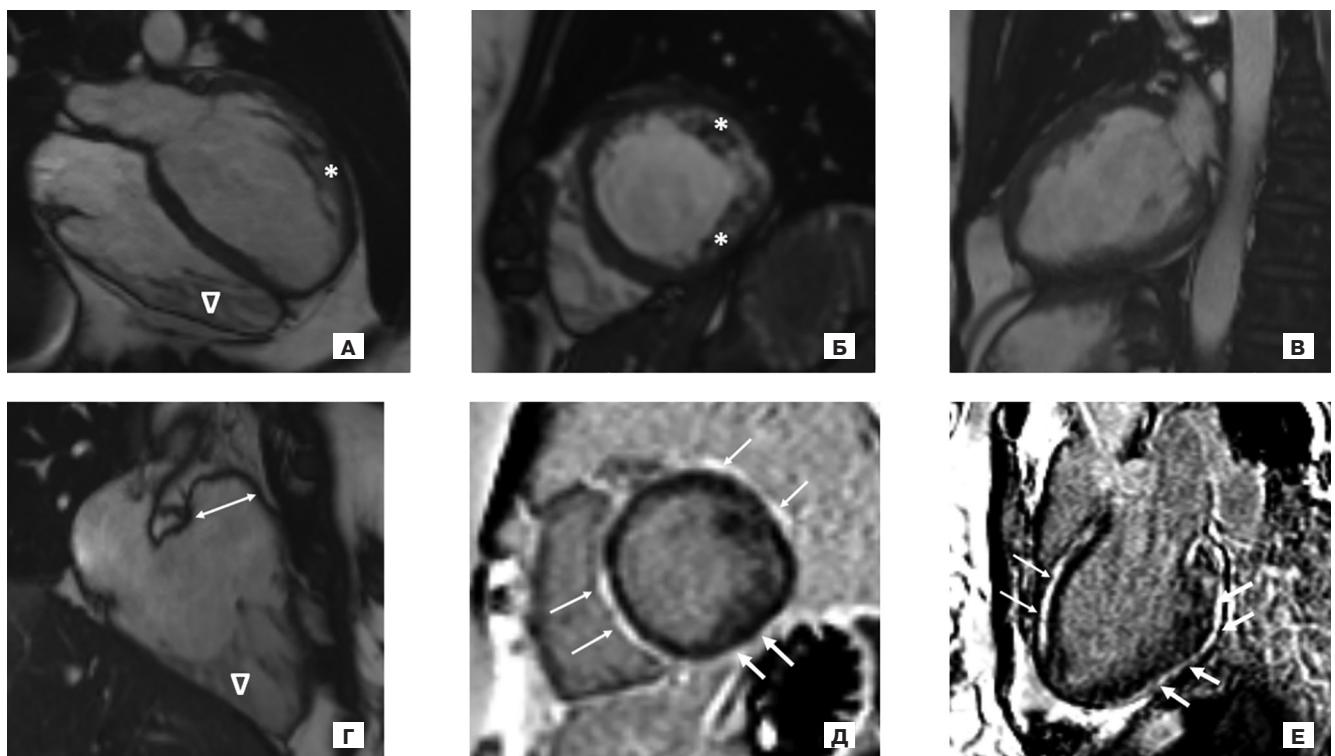


Рис. 1. МРТ сердца probanda. (а-г) — кино-режим, SSFP-последовательность: а — длинная ось ЛЖ 4-камерная проекция, б — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ, в — длинная ось ЛЖ 2-камерная проекция, г — длинная ось ПЖ 3-камерная проекция, двойной стрелкой указан выносящий тракт ПЖ (29 мм, несколько расширен); (д, е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

Примечание: ЛЖ умеренно расширен (индексированный КДО ЛЖ — 104 мл/м² при норме 50-96 мл/м²), сократимость его снижена за счет диффузного гипокинеза, ФВ ЛЖ 43%. ПЖ не расширен (индексированный КДО ПЖ — 78 мл/м² при норме 48-87 мл/м²), сократимость его не снижена. Гипертрофии миокарда нет (индексированная масса миокарда ЛЖ — 57 г/м² при норме 32-66 г/м²). Трабекулярность миокарда ЛЖ и ПЖ повышена. * — повышенная трабекулярность по боковой стенке ЛЖ за счет "рассыпного" типа строения папиллярных мышц, Δ — повышенная трабекулярность в верхушечной области ПЖ. Стрелками указаны протяженные зоны субэпикардиального контрастирования по боковой и нижней стенкам ЛЖ и в МЖП со стороны полости ПЖ.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса.

нагрузке. В августе 2020г в связи с развитием интенсивного болевого синдрома за грудиной, сопровождающегося нарастанием одышки и учащенным аритмичным сердцебиением, пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства. На ЭКГ при поступлении — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд./мин, частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). Анализ на высокочувствительный тропонин двукратно отрицательный. При проведении ЭхоКГ была выявлена незначительная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер 5,3 см, конечно-диастолический объем (КДО) 150 мл), диффузный гипокинез миокарда ЛЖ со снижением фракции выброса (ФВ) до 50%. При ХМ-ЭКГ регистрировалась частая ЖЭС (3,5 тыс./сут.). По данным коронарографии коронарные артерии были интактны. После выписки пациентка наблюдалась кардиологом, проведена экспертная ЭхоКГ, при которой впервые описаны признаки некомпактного миокарда (критерий Jenni [18]). В октябре 2020г была выполнена МРТ сердца с гадолинием — выявлено снижение ФВ ЛЖ до 44%, дилатация полости ЛЖ

(КДО 196 мл), повышенная трабекулярность миокарда в области боковой стенки ЛЖ, удовлетворяющая критериям некомпактности (критерий Petersen [19]), при отсроченном контрастировании определялась обширная циркулярная зона субэпикардиального контрастирования миокарда ЛЖ в базальных и средних сегментах. По результатам проведенных исследований был выставлен диагноз "некомпактная КМП", инициирована многокомпонентная терапия СН (валсартан/сакубитрил, эplerенон, метопролола сукцинат), с антиаритмической целью назначен пропафенон 75 мг 2 раза/сут. Также пациентка консультирована хирургом-аритмологом — показаний для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КВД), катетерного лечения нарушений ритма сердца не выявлено. На фоне регулярного приема медикаментозной терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения перебоев в работе сердца и одышки при нагрузке. Весной 2021г после перенесенной новой коронавирусной инфекции пациентка вновь отметила нарастание одышки и возобновление аритмичного сердцебиения. По данным контрольного

ХМ-ЭКГ (на фоне приема пропафенона 150 мг/сут.) регистрировалась частая ЖЭС с неустойчивыми пребежками желудочковой тахикардии (ЖТ), атриовентрикулярная блокада I степени, эпизоды удлинения интервала QTc максимально до 520 мс. Амбулаторно была скорректирована терапия: пропафенон отменен, увеличена доза метопролола сукцината и валсартана/сакубитрила. В дальнейшем у пациентки сохранились прежние жалобы, в связи с чем она была направлена в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) для уточнения диагноза.

При лабораторном обследовании основные показатели были в пределах референсных значений, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида составил 73 пг/мл. По ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 70 уд./мин, электрическая ось сердца расположена горизонтально, одиночная полиморфная ЖЭС, слабо отрицательные зубцы T в отведениях V4-6, I, aVL, снижение волтажа в стандартных отведениях. По данным ХМ-ЭКГ (на фоне приема метопролола сукцината 50 мг/сут.) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 54-70-142 уд./мин, преходящая атриовентрикулярная блокада I степени, 1423 ЖЭС, 1 неустойчивая пребежка ЖТ. По ЭхоКГ сохранялись незначительная дилатация ЛЖ (конечный диастолический размер 5,3 см), повышенная трабекулярность ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) (критерий Jenni), очаги повышенной эхогенности в межжелудочковой перегородке (МЖП), также было описано локальное аневризматическое выпячивание в области верхушки ПЖ. При повторной МРТ сердца с отсроченным внутривенным контрастированием — картина бивентрикулярной некомпактной КМП (критерии Peterson, Jacquier [20]), увеличение индексированных КДО и конечно-систолического объема ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ до 43%, неровность боковой стенки ПЖ без признаков дискинезии/акинезии и аневризматического выпячивания, умеренное расширение выносящего тракта ПЖ; при отсроченном контрастировании выявлялись обширные зоны субэпикардиального контрастирования миокарда МЖП, всех сегментов боковой и нижней стенок (рис. 1). По сравнению с данными МРТ от 2020г протяженность зон контрастирования увеличилась. При проведении Т2-картирования признаков отека миокарда отмечено не было, значение параметра ECV (объем внеклеточного матрикса) было повышенено до 38% (соответствует наличию фиброза миокарда).

Пробанду было проведено молекулярно-генетическое исследование. По результатам секвенирования следующего поколения был выявлен гетерозиготный патогенный вариант в гене *DSP* (hg19::chr6:7577240del, ENST00000379802.3:c.2842del, ENSP00000369129.3:p. Gln948LysfsTer29) [17], который был подтвержден секвенированием по Сенгеру.

Учитывая выявленные желудочковые нарушения ритма сердца, отягощенный семейный анамнез (описан далее), распространенный субэпикардиальный фиброз, не соответствующий выраженности дилатации и дисфункции ЛЖ, патогенный вариант в АКМП-ассоциированном гене (*DSP*), на основании обновленных Падуанских критериев АКМП от 2020 [21, 22] пациентке был выставлен диагноз: "Генетически детерминированная КМП (патогенный вариант в гене *DSP*): аритмогенная левожелудочковая КМП, некомпактный миокард, бивентрикулярная форма".

В стационаре оптимизирована антиаритмическая терапия (увеличенена доза метопролола сукцината до 75 мг/сут.) и терапия хронической СН (инициирован прием дапаглифлозина, продолжен прием сакубитрила/валсартана, эplerенона).

С учетом высокого риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, ассоциированных с патогенным вариантом гена *DSP* и выраженным фиброзом, с целью первичной профилактики ВСС было принято решение об имплантации КВД в плановом порядке. Также пациентке были даны рекомендации по ограничению физической нагрузки.

Фенотипический каскадный скрининг

В рамках семейного скрининга были обследованы мать и дети probanda.

Мать probanda, 63 лет, в возрасте 56 лет (2015г) перенесла эпизод интенсивной загрудинной боли и слабости, однако за медицинской помощью не обратилась. В 2019г в возрасте 60 лет впервые на ЭхоКГ был выявлен диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, акинез передней стенки ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ до 34%. Данные изменения были расценены как постинфарктный кардиофиброз, инициирована терапия бета-адреноблокаторами и спиронолактоном. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно вплоть до весны 2022г, когда, в связи с нарастанием жалоб на одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей и увеличение живота в объеме, была госпитализирована в стационар по месту жительства. По ЭхоКГ при поступлении описана дилатация всех камер сердца, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ до 20%, легочная гипертензия, митральная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 3 степени, также впервые выявлены признаки некомпактности миокарда. Во время госпитализации у пациентки развился устойчивый пароксизм ЖТ, сопровождавшийся гемодинамической нестабильностью и потерей сознания, в связи с чем экстренно проведена электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма. По данным ХМ-ЭКГ после кардиоверсии регистрировался синусовый ритм с ЧСС 71-80-101 уд./мин, 2000 ЖЭС, ЖТ не было. Проведена коронарография, по данным которой коронарные артерии без гемоди-

намически значимых стенозов. Инициирована комплексная терапия СН, с антиаритмической целью назначен амиодарон в комбинации с бисопрололом. В дальнейшем с целью вторичной профилактики ВСС была выполнена имплантация КВД. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде компенсации явлений СН, срабатываний КВД зафиксировано не было.

Детям пробанда — старшая дочь 19 лет (профессионально занимается волейболом), младшая дочь 14 лет, сын 11 лет — проведено комплексное кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ), по результатам которого патологии не выявлено.

Бабушка пробанда по материнской линии скончалась в возрасте 54 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

Дедушка пробанда по материнской линии внезапно скончался в возрасте 52 лет.

Данные молекулярно-генетической диагностики

Родственникам первой степени родства было проведено секвенирование по Сенгеру для определения наличия варианта в гене *DSP*, выявленного у пробанда. Вариант *DSP*: p.Gln948LysfsTer29 в гетерозиготном состоянии был выявлен у матери и старшей дочери пробанда.

Обсуждение

Десмоплакиновая КМП — новый термин, предложенный для описания особой формы КМП, отличающейся от общепринятых классических фенотипов [8, 9]. Фенотипически *DSP*-ассоциированная КМП является неоднородным заболеванием и может быть отнесена как к АКМП (в доминирующем числе случаев — левожелудочковой форме, реже — правожелудочковой форме), так и к ДКМП, и некомпактной КМП [12-14]. В то же время, несмотря на морфологическую гетерогенность, десмоплакиновая КМП характеризуется рядом специфических черт, которые определяют ее плохой прогноз и, следовательно, клиническую значимость как самостоятельной нозологии.

Основным клиническим проявлением десмоплакиновой КМП являются желудочковые нарушения ритма, такие как частая ЖЭС (>500/сут.), неустойчивые и устойчивые ЖТ (обычно с паттерном блокады правой ножки пучка Гиса), а также фибрилляция желудочеков. Предрасположенность к тяжелым аритмиям ранее была описана Smith ED, et al. (2020) у 28% пациентов с вариантами в гене *DSP*, причем особенно высокая частота встречаемости наблюдалась у пробандов (43%) [8]. Аналогично в исследовании Wang W, et al. (2022) отмечена высокая частота злокачественных желудочковых аритмий (27%), из которых значительная часть была представлена фибрилляцией желудочеков/прерванной ВСС (17%) [9].

Другой отличительной чертой десмоплакиновой КМП является распространенный фиброз миокарда

ЛЖ, который лежит в основе патологического процесса и предшествует развитию дилатации и дисфункции ЛЖ. Учитывая, что фиброзные изменения обычно ограничиваются внешними слоями сердечной стенки, систолическая функция ЛЖ длительное время значительно не страдает. Этот факт объясняет ограниченность применения ЭхоКГ для выявления субэпикардиального поражения ЛЖ, поскольку нарушения локальной и глобальной сократимости, а также дилатация ЛЖ могут отсутствовать вплоть до поздних стадий заболевания за счет сохранных субэндокардиального и среднего слоев миокарда [20]. Основным методом визуализации при диагностике десмоплакиновой КМП является МРТ с контрастным усилением гадолинием, для которого в отсроченную фазу характерно субэпикардиальное накопление контрастного препарата с формированием линейных и кольцевидных сливных зон, распространяющихся более чем на два сегмента ЛЖ [8, 9].

Ещё одной специфической клинической особенностью *DSP*-ассоциированной КМП является возникновение рецидивирующих эпизодов миокардиального повреждения, характеризующихся болью в груди в сочетании с документально подтвержденным поражением миокарда (повышение уровня маркеров повреждения миокарда при неизмененных коронарных артериях) [15, 16]. По литературным данным у пациентов с десмоплакиновой КМП частота встречаемости таких миокардит-подобных эпизодов варьирует от 14 до 22% [8, 9]. В недавнем многоцентровом исследовании проводилось сравнение результатов лечения пациентов с острым миокардитом в зависимости от наличия у них вариантов в десмосомальных генах. У пациентов с верифицированными патогенными вариантами (89% с вариантами в гене *DSP*) наблюдалась значительно более высокая частота достижения основной конечной точки (смерти, желудочковых аритмий, рецидивирующих эпизодов миокардита и СН), чем у лиц без патогенных вариантов (62,3% против 17,5% в течение 5 лет, $p<0,0001$) [23, 24]. Учитывая эти данные, в настоящее время предполагается, что эпизоды острого воспалительного повреждения миокарда могут играть роль в патогенезе развития фиброза и дисфункции ЛЖ у пациентов с вариантами в гене *DSP* [9].

Представленное в нашей работе клиническое наблюдение наглядно демонстрирует гетерогенность проявлений десмоплакиновой КМП на разных этапах её развития. Так, у пробанда отмечается смешанный фенотип, характеризующийся высокой аритмогенностью, умеренной систолической дисфункцией и незначительной дилатацией ЛЖ в сочетании с признаками бивентрикулярной некомпактности, что, согласно современной классификации, соответствует левожелудочковой АКМП и некомпактной КМП. В свою очередь, у матери пробанда в настоящий момент на-

блудается выраженная дилатация камер сердца со значимым снижением глобальной сократимости ЛЖ и также имеются критерии некомпактного миокарда, что позволяет отнести данный фенотип к категориям ДКМП и некомпактной КМП. Однако как у probанда, так и у матери probанда присутствует отличительный признак десмоплакиновой КМП — распространенный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ, который лежит в основе развития КМП и выступает в качестве первичного субстрата для желудочковых аритмий. В совокупности это позволяет сделать вывод о том, что описанные фенотипы, наиболее вероятно, являются стадиями одного патологического процесса, а не отдельными формами КМП. Так, на примере описанной семьи можно проследить этапы естественного течения десмоплакиновой КМП: 1) доклиническая стадия — предположительно, стадия старшей дочери probанда, учитывая наличие подтвержденного патогенного варианта гена *DSP* и отсутствие структурной и функциональной патологии сердца по данным проведенного обследования; 2) пресимптоматическая/малосимптомная стадия, когда появляются электрические (изменения ЭКГ, ЖЭС, неустойчивые ЖТ), а затем структурные нарушения (дилатация, глобальная и/или локальная дисфункция желудочков) без выраженных специфических проявлений — стадия probанда; 3) клиническая стадия, которая характеризуется приступами ЖТ, синкопе и ВСС — стадия матери probанда [25]. Именно наличие бессимптомной стадии диктует необходимость проведения обязательного генетического каскадного скрининга семьи после идентификации заболевания у probанда, что важно для ранней диагностики и своевременного принятия мер с целью профилактики ВСС.

Учитывая относительно недавнее выделение десмоплакиновой КМП в отдельную нозологическую единицу [8, 9], сведения о возможностях таргетной терапии в настоящее время отсутствуют, и лечение ограничивается коррекцией СН, нарушений ритма сердца и профилактикой ВСС. Вопрос о стратификации риска ВСС также остается неоднозначным. Попытка адаптировать уже существующие критерии оценки риска, разработанные для классической правожелудочковой АКМП и ДКМП, показала их недостаточную прогностическую точность в случае десмоплакиновой КМП. Так, например, в исследовании Smith ED, et al. (2020) стандартное пороговое значение ФВ ЛЖ <35% при ДКМП не было чувствительным маркером аритмических событий в когорте пациентов с вариантами в гене *DSP*, не позволив выявить 52% пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма [8]. Учитывая выраженную фиброза, лежащего в основе желудочных аритмий, но затрагивающего преимущественно субэпикардиальные слои миокарда без развития значимой систолической дисфункции, по данным многих авторов следует ис-

пользовать в качестве дополнительного критерия стратификации риска более высокий уровень ФВ ЛЖ <55% [8, 23]. Аналогичным образом, классические факторы риска, учитываемые при правожелудочковой АКМП, такие как снижение сократительной способности ПЖ, инверсия зубца Т на ЭКГ и мужской пол, не были прогностически значимыми в оценке аритмического риска при десмоплакиновой КМП [8, 9]. Исходя из предполагаемых патогенетических механизмов, вероятно, наиболее чувствительными маркерами риска могут являться преобладающее поражение ЛЖ, рецидивирующие эпизоды острого повреждения миокарда, обширный фиброз по данным МРТ сердца с контрастированием и наличие частой ЖЭС и неустойчивых ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ, однако для уточнения факторов риска ВСС и разработки четких критериев имплантации КВД требуются дальнейшие исследования на более крупных когортах пациентов с вариантами в гене *DSP*. В настоящее время однозначным остается лишь необходимость генотип-специфического подхода, нашедшая отражение и в недавно опубликованных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению КМП, в которых варианты гена *DSP* выделены в категорию высокого аритмического риска с такими дополнительными предикторами, как позднее накопление гадолиния при МРТ сердца и ФВ ЛЖ <45% [7]. Как было отмечено ранее, МРТ с мультипараметрическим картированием в настоящее время является "золотым стандартом" неинвазивной характеристики состояния миокарда ЛЖ. Выявление признаков фиброзных изменений миокарда по данным МРТ является неблагоприятным прогностическим фактором развития таких осложнений, как СН и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. Кроме того, учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные о роли воспалительного поражения миокарда у пациентов с десмоплакиновой КМП, на наш взгляд целесообразно в ходе рутинной МРТ сердца проводить нативное T2-картирование для выявления отека и количественное определение объема внеклеточного матрикса (ECV) для оценки прогноза. В нашем клиническом наблюдении, согласно современной концепции, probанду была рекомендована имплантация КВД, несмотря на умеренную систолическую дисфункцию ЛЖ.

Также неопределенной при десмоплакиновой КМП остается проблема допустимой физической активности. Ранее в ряде исследований было показано, что интенсивность физических упражнений была на прямую связана с прогрессированием СН и повышением риска возникновения жизнеугрожающих аритмий при "классических" правожелудочных формах АКМП [26], однако в изучаемых когортах были не значительно представлены пациенты с преобладающим поражением ЛЖ, что не позволяет транслиро-

вать полученные результаты на пациентов с вариантами в гене *DSP*. Согласно данным Smith ED, et al. (2020), напротив, различий в степени систолической дисфункции и аритмической нагрузки между группами с разным уровнем активности получено не было [8], но этих результатов недостаточно для создания рекомендаций относительно объема физических упражнений, и необходимы дальнейшие исследования в этой сфере. В представленном клиническом случае, в связи с выявленным патогенным вариантом в гене *DSP*, старшей дочери probanda в настоящее время было рекомендовано проведение МРТ сердца с целью исключения начальных фиброзных изменений миокарда ЛЖ для решения вопроса о необходимости ограничения интенсивных тренировок, учитывая занятия профессиональным спортом.

Литература/References

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, et al. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2022;80(21):1981-94. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.804.
- Van Tintelen J, Entius M, Bhuiyan Z, et al. Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation. 2006;113(13):1650-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609719.
- Gigli M, Stolfo D, Graw S, et al. Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by filamin C truncating variants. Circulation. 2021;144(20):1600-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521.
- Hasselberg N, Haland T, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. Eur Heart J. 2018;39(10):853-60. doi:10.1093/eurheartj/ehr596.
- Akhtar M, 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.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44:3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Smith E, Lakdawala N, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct from Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation. 2020;141:1872-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
- Wang W, Murray B, Tichnell C, et al. Clinical Characteristics and Risk Stratification of Desmoplakin Cardiomyopathy. EP Eur. 2022;24:268-77. doi:10.1093/europe/euab183.
- Yuan Z, Cheng L, Wang Z, et al. Desmoplakin and Clinical Manifestations of Desmoplakin Cardiomyopathy. Chin. Med. J. 2021;134:1771-9. doi:10.1097/CM9.0000000000000158.
- Norgett E, Hatsell S, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive Mutation in Desmoplakin Disrupts Desmoplakin-Intermediate Filament Interactions and Causes Dilated Cardiomyopathy, Woolly Hair and Keratoderma. Hum. Mol. Genet. 2000;9:2761-6. doi:10.1093/hmg/9.18.2761.
- Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Heart. 2022;108:733-43. doi:10.1136/heartjnl-2020-316944.
- López-Ayala J, Gómez-Milanés I, Sánchez Muñoz J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. Europace. 2014;16(12):1838-46. doi:10.1093/europace/euu128.
- Augusto J, Eiros R, Nakou E, et al. Dilated Cardiomyopathy and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Comprehensive Genotype-Imaging Phenotype Study. Eur Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2020;21:326-36. doi:10.1093/ehjci/jez188.
- Ghawanmeh M, Simon Frances B, Kerai A, et al. Management of Recurrent Myocarditis Due to Desmoplakin Cardiomyopathy: Diagnostic and Therapeutic Challenges. JACC Case Rep. 2022;4:59-62. doi:10.1016/j.jaccas.2021.10.005.
- Rezaei Bookani K, Minga I, Wodskow J, et al. A case series of desmoplakin cardiomyopathy: A mimic of viral myocarditis. Eur Heart J. Case Rep. 2022;6:ytac341. doi:10.1093/ehjcr/ytac341.
- Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1205787. doi:10.3389/fcvm.2023.1205787.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur Heart J. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The Padua Criteria. Int. J. Cardiol. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3863. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3863. doi:10.15829/1560-4071-2020-3863.
- Cipriani A, Baucé B, De Lazzari M, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis with Dilated Cardiomyopathy. J. Am. Heart Assoc. 2020;9:e014628. doi:10.1161/JAHAD.119.014628.
- Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, et al. Acute Myocarditis Associated with Desmosomal Gene Variants. JACC Heart Fail. 2022;10:714-27. doi:10.1016/j.jchf.2022.06.013.
- Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, et al. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Clin Med. 2020;9(3):878-92. doi:10.3390/jcm9030878.
- Bosman L, Wang W, Lie Ø, et al. Integrating Exercise Into Personalized Ventricular Arrhythmia Risk Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022;15(2):e010221. doi:10.1161/CIRCEP.121.010221.

Заключение

Десмоплакиновая КМП — уникальная форма КМП, характеризующаяся распространенным фиброзом ЛЖ, жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями и эпизодами воспалительного повреждения миокарда. Выделение десмоплакиновой КМП подтверждает, что в перспективе применение генотип-специфического подхода к диагностике и классификации КМП будет способствовать совершенствованию методов стратификации риска и выбора тактики ведения пациентов в эпоху развивающейся персонализированной медицины.

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



Клинико-патоморфологические особенности пациентов с инфекционным эндокардитом нативных и протезированных клапанов сердца

Шадрина У.М., Коржова М.А., Лицкевич Н.О., Антонова И.В., Гордеев М.Л., Демченко Е.А., Митрофанова Л.Б., Иртюга О.Б.

Цель. Оценка данных клинико-патоморфологического исследования у пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) нативных и протезированных клапанов сердца.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 354 пациентов, у которых при патоморфологическом анализе операционного материала тканей нативных клапанов и протезов клапанов сердца выявлялись признаки ИЭ. Пациенты были разделены на две группы: в первую группу были включены пациенты с ИЭ нативного клапана (n=328), во вторую — пациенты с протезным ИЭ (n=26).

Результаты. Среди пациентов с ИЭ нативного клапана наиболее часто регистрировался ИЭ аортального клапана (АК) — 67,6%, реже отмечалось поражение митрального клапана (МК) — 20,7%. В группе пациентов с протезным ИЭ также преобладал ИЭ протеза АК — 57,7% и также реже отмечался ИЭ протеза МК — 26,9%. У большинства пациентов первой группы выявлялся вторичный ИЭ — 68,9%, преобладало развитие ИЭ на фоне наличия бикупидального АК (БАК) — 40,7%, немного реже встречалось развитие ИЭ на фоне дегенеративного порока АК — 31,4%, самым редким предшествующим ИЭ структурным заболеванием было ревматическое поражение клапана — 6,7%. В группе пациентов с ИЭ нативного клапана наиболее часто выявлялся слабоактивный ИЭ — в 38,4%, у 7,1% выявлялись признаки ремиссии процесса. В группе пациентов с протезным ИЭ чаще, чем в группе пациентов с ИЭ нативного клапана выявлялся ИЭ с умеренной активностью (42,3% vs 26,8%, p=0,042). В группе пациентов с протезным ИЭ несколько чаще встречалось наличие колоний микроорганизмов и нейтрофильной инфильтрации в гистологическом материале, при этом у пациентов с ИЭ нативного клапана отмечалась тенденция к более высокому проценту встречаемости некрозов в исследуемом материале (42,4% vs 38,5%, p>0,05).

Заключение. Результаты данной работы подтверждают изменение эпидемиологических характеристик пациентов с ИЭ. Отмечена высокая частота слабоактивных форм ИЭ по данным патоморфологического исследования у пациентов с ИЭ нативных клапанов, что требует разработки индивидуального подхода к назначению антибактериальной терапии в зависимости от патоморфологической активности ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезы клапанов сердца, гистологическое исследование, патоморфологическая активность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Шадрина У.М.* — м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7259-1546, Коржова М.А. — студентка лечебного факультета института медицинского образования, ORCID: 0009-0004-2084-2093, Лицкевич Н.О. — студент лечебного факультета института медицинского образования, ORCID: 0009-0002-2858-5568, Антонова И.В. — к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-0996-4119, Гордеев М.Л. — д.м.н., профессор, г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, Демченко Е.А. — д.м.н., г.н.с. НИЛ реабилитации, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-7173-0575, Митрофанова Л.Б. — д.м.н., профессор, г.н.с. НИЛ патоморфологии, зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Иртюга О.Б. — к.м.н., зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-8656-3191.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
u-shadrina@mail.ru

АБТ — антибактериальная терапия, АК — аортальный клапан, БАК — бикупидальный аортальный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, МК — митральный клапан, ТК — триkuspidальный клапан, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 17.10.2023

Рецензия получена 18.10.2023

Принята к публикации 28.10.2023



Для цитирования: Шадрина У.М., Коржова М.А., Лицкевич Н.О., Антонова И.В., Гордеев М.Л., Демченко Е.А., Митрофанова Л.Б., Иртюга О.Б. Клинико-патоморфологические особенности пациентов с инфекционным эндокардитом нативных и протезированных клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5651. doi:10.15829/1560-4071-2023-5651. EDN RZCBFP

Clinical and morphological features of infective endocarditis of native and prosthetic heart valves

Shadrina U. M., Korzhova M. A., Litskovich N. O., Antonova I. V., Gordeev M. L., Demchenko E. A., Mitrofanova L. B., Irtyuga O. B.

Aim. To evaluate clinical and morphological data of infective endocarditis (IE) of native and prosthetic heart valves.

Material and methods. This retrospective cohort study included 354 patients that had signs of IE according to pathological study of surgical material from native valves and prosthetic heart valves. The patients were divided into two groups: the first group included patients with native valve IE (n=328), while the second group — with prosthetic valve IE (n=26).

Results. Among patients with native valve IE, aortic (AV) and mitral valve (MV) IE was recorded in 67,6% and 20,7%, respectively. In the group of patients with prosthetic IE, AV IE also predominated — 57,7% vs 26,9% in MV IE. In the majority of patients in the first group, secondary IE was detected (68,9%). The development of IE in the presence of bicuspid AV (BAV), degenerative AV disease, and rheumatic valve disease was revealed in 40,7%, 31,4% and 6,7%, respectively. In the group of patients with native valve IE, subacute IE was most often detected — in 38,4%,

while in 7,1% — signs of process remission were detected. In the group of patients with prosthetic valve IE, IE with moderate activity was detected more often than in the group of patients with native valve IE (42,3% vs 26,8%, p=0,042). In the group of patients with prosthetic valve IE, the presence of colonies of microorganisms and neutrophilic infiltration in the histological material was somewhat more common, while in patients with native valve IE there was a tendency towards a higher percentage of necrosis in the studied material (42,4% vs 38,5%, p>0,05).

Conclusion. This work confirms changes in the epidemiological characteristics of patients with IE. A high frequency of subacute forms of IE was noted according to patients with native valve IE, which requires individual approach to antibacterial therapy depending on the pathomorphological IE activity.

Keywords: infective endocarditis, prosthetic heart valves, histological examination, pathomorphological activity.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Shadrina U. M.* ORCID: 0000-0002-7259-1546, Korzhova M. A. ORCID: 0009-0084-2093, Litskevich N. O. ORCID: 0009-0002-2858-5568, Antonova I. V. ORCID: 0000-0002-0996-4119, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, Demchenko E. A. ORCID: 0000-0002-7173-0575, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Irtyuga O. B. ORCID: 0000-0002-8656-3191.

*Corresponding author: u-shadrina@mail.ru

Received: 17.10.2023 **Revision Received:** 18.10.2023 **Accepted:** 28.10.2023

For citation: Shadrina U. M., Korzhova M. A., Litskevich N. O., Antonova I. V., Gordeev M. L., Demchenko E. A., Mitrofanova L. B., Irtyuga O. B. Clinical and morphological features of infective endocarditis of native and prosthetic heart valves. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5651. doi:10.15829/1560-4071-2023-5651. EDN RZCBFP 

Ключевые моменты

- Вторичный инфекционный (ИЭ) эндокардит чаще встречается на фоне наличия бикуспидального аортального клапана.
- Среди пациентов с ИЭ нативных клапанов по данным гистологического исследования часто встречаются слабоактивные формы.
- Пациенты с ИЭ протезов клапанов сердца имеют более высокую патоморфологическую активность.

Key messages

- Secondary infective endocarditis is more common with a bicuspid aortic valve.
- Among patients with native valve endocarditis, according to histological examination, subacute disease forms are often found.
- Patients with prosthetic valve endocarditis have higher pathological activity.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) остается одним из наиболее опасных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Частота ежегодной заболеваемости ИЭ варьирует и по данным различных регистров составляет от 3 до 10 случаев на 100 тыс. населения [1-3], по результатам гистологического исследования верификация ИЭ значительно возрастает [4]. Несмотря на широкое применение хирургических методов лечения ИЭ сохраняется высоким уровень летальности при данной патологии, так, по данным проспективного исследования, выполненного Resti A, et al. было продемонстрировано, что уровень госпитальной летальности достигал 24% [5], а по результатам метаанализа 2020г пятилетняя летальность достигала 37% [6].

При этом за последние десятилетия отмечается изменение профиля пациентов, страдающих ИЭ. Широкое применение антибактериальной терапии (АБТ) позволило снизить частоту предшествующего ревматического поражения клапанов [7]. На первый план в настоящее время выступают такие факторы риска (ФР) ИЭ, как дегенеративное поражение клапанов, врожденные пороки сердца, имплантация внутрисердечных устройств [8]. Увеличилась частота ИЭ, связанного с оказанием медицинской помощи: по результатам международных исследований "внутрибольничный" ИЭ составляет до 25-30% случаев [9].

С другой стороны, доступность АБТ повлияла на рост стертых форм ИЭ, трудных для клинической диагностики. С ранним назначением АБТ ассоциирована высокая (до 40%) частота развития ИЭ с отрицательными гемокультурами [10]. В таких случаях

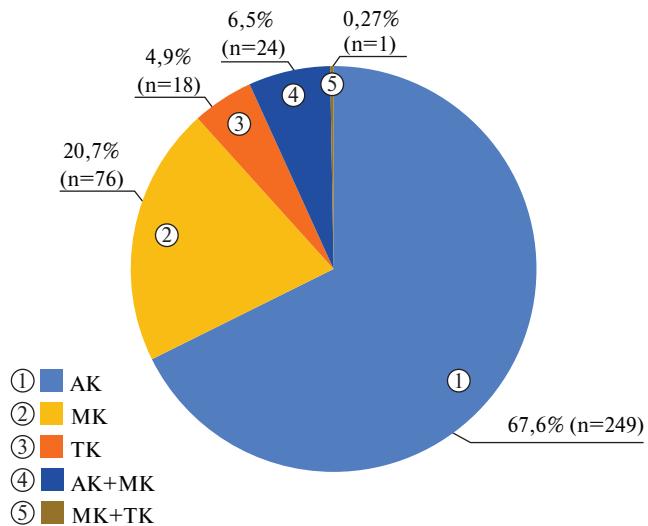
важным методом подтверждения диагноза ИЭ является патоморфологическое исследование. Согласно клиническим рекомендациям РКО 2021г, гистологическое исследование необходимо выполнять всем пациентам с признаками ИЭ при наличии биопсийного материала [11]. Зачастую гистологическое исследование является решающим для установления этиологического фактора ИЭ с отрицательными посевами крови [2].

Развитие кардиохирургии, увеличение количества операций на сердце повлекли за собой увеличение числа протезных ИЭ. По данным Европейского регистра ИЭ, протезный ИЭ составляет до 30% среди всех видов ИЭ [12]. При этом диагностика ИЭ у данной группы при помощи трансторакальной эхокардиографии часто затруднена из-за наличия большого количества артефактов [13], а госпитальная летальность выше, чем при ИЭ с поражением нативных клапанов сердца [12].

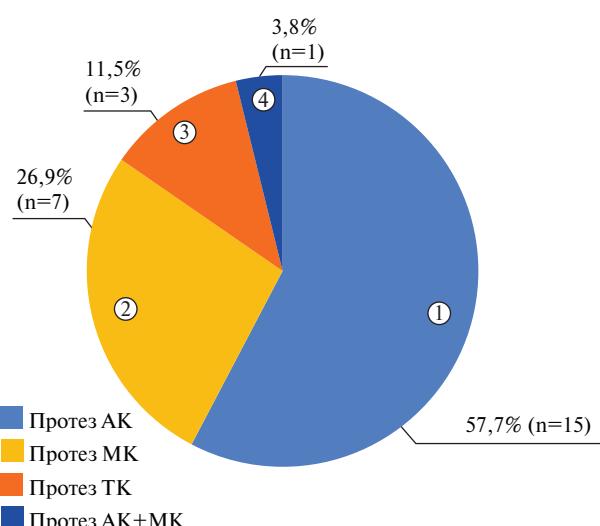
Целью данной работы явилась оценка данных клинико-патоморфологического исследования у пациентов с ИЭ нативных и протезированных клапанов сердца.

Материал и методы

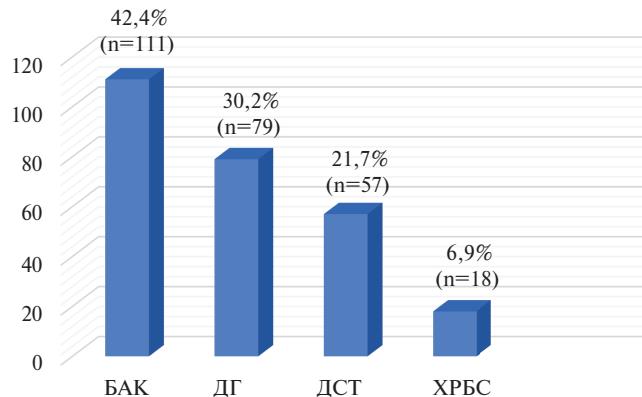
Проведено ретроспективное когортное исследование в условиях ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова", в которое было включено 354 пациента, прооперированных на базе центра в период с 2017 по 2022гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова", и письменное информированное согласие на обработку персональных данных имелось у всех пациентов, включенных в анализ. В исследование были включены пациенты, у которых при патоморфологическом

**Рис. 1.** Локализация ИЭ нативных клапанов.

Сокращения: АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан.

**Рис. 2.** Локализация протезного ИЭ.

Сокращения: АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан.

**Рис. 3.** Предшествующие структурные заболевания клапанов сердца у пациентов с вторичным ИЭ.

Сокращения: БАК — биоксипидальный аортальный клапан, ДГ — дегенеративный порок, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца.

анализе операционного материала тканей нативных клапанов и протезов клапанов сердца выявлялись признаки ИЭ. Всем пациентам проводилась оценка активности процесса в соответствии с гистологической классификацией активности ИЭ [14]. Все пациенты с ИЭ получали АБТ, исключение составляли пациенты, у которых ИЭ был впервые верифицирован по данным патоморфологического исследования и соответствовал стадии ремиссии. Применялись как монокомпонентные, так и комбинированные схемы АБТ, которые включали препараты из группы беталактамов, фторхинолонов, гликопептидов, оксазолидинонов, аминогликозидов и рифампицина.

Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу были включены пациенты с ИЭ

нативного клапана (n=328), во вторую — пациенты с протезным ИЭ (n=26), из них 61,5% (n=16) с поражением биологического протеза клапана и 38,5% (n=10) с поражением механического протеза клапана. Среди пациентов с ИЭ нативного клапана преобладали мужчины (м:ж — 2,5:1), тогда как среди пациентов с протезным ИЭ — женщины (м:ж — 1:1,5). Средний возраст в сравниваемых группах значимо не отличался: в первой группе средний возраст составил 59 (20; 84) лет, во второй группе — 63,5 (20; 83) лет ($p=0,307$).

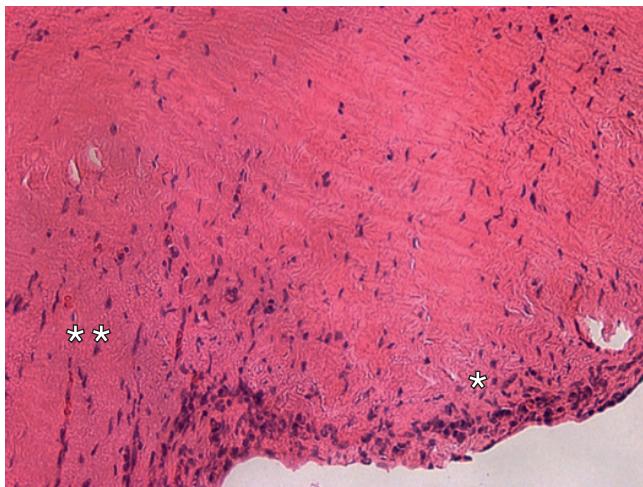
Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

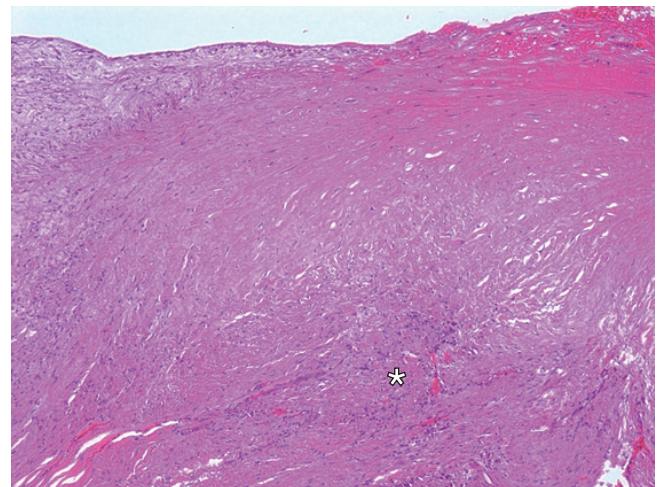
В группе пациентов нативного клапана наиболее часто встречался ИЭ аортального клапана (АК) — n=222 (67,6%), на втором месте было поражение митрального клапана (МК) — n=67 (20,7%), реже встречалось поражение трикуспидального клапана (ТК) — n=22 (6,7%), (рис. 1).

Среди пациентов второй группы — пациентов с ИЭ протезированных клапанов, чаще всего также встречалось поражение протеза АК (n=15), протеза МК (n=7) и реже всего отмечался ИЭ протеза ТК (n=3) (рис. 2).

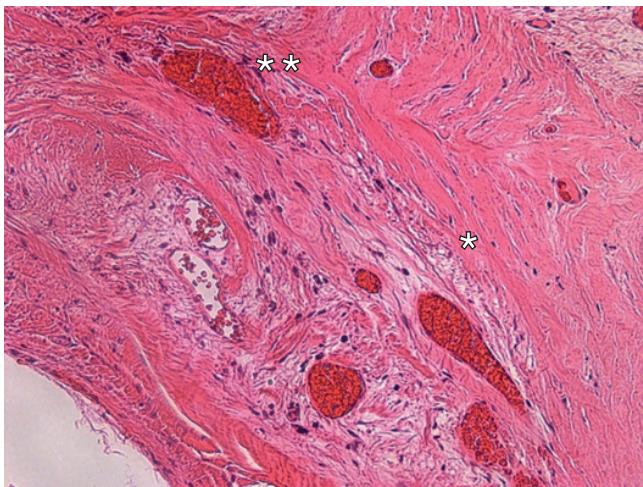
У большей части пациентов первой группы встречался вторичный ИЭ 68,9% (n=226), и только у 31,1% (n=102) был первичный ИЭ. Чаще всего развитие вторичного ИЭ отмечалось на фоне наличия врожденного порока сердца — биоксипидального АК (БАК) — в 40,7%, в трети случаев (31,4%) встречалось

**Рис. 4.** Гистологическая картина ИЭ со слабо выраженной активностью.

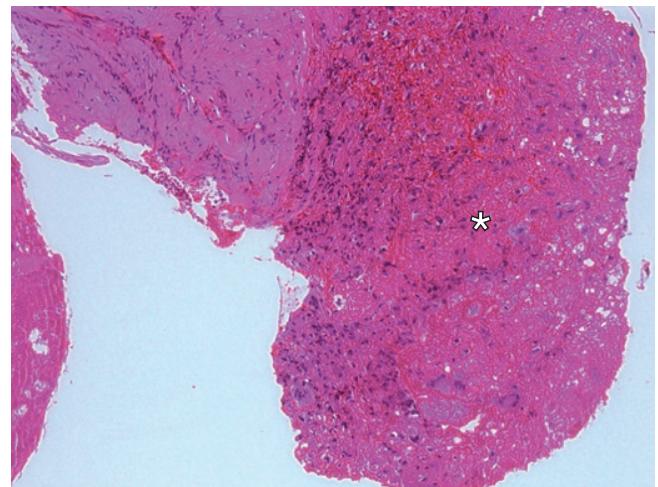
Примечание: * — воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат на поверхности свободного края, ** — слабо выраженная васкуляризация.

**Рис. 6.** Гистологическая картина ИЭ с умеренно выраженной активностью.

Примечание: * — очаги васкуляризации, окруженные полиморфноклеточным инфильтратом. Нейтрофильные лейкоциты единичные.

**Рис. 5.** Гистологическая картина ИЭ в стадии ремиссии.

Примечание: * — участки фиброза, ** — васкуляризация.

**Рис. 7.** Гистологическая картина ИЭ с выраженной активностью.

Примечание: * — полипозная вегетация из фибрина, лейкоцитов и макрофагов.

развитие ИЭ на фоне дегенеративного порока АК, в 21,2% отмечалось развитие вторичного ИЭ на фоне соединительнотканной дисплазии; реже, только лишь в 6,7% встречался ИЭ на фоне ревматического поражения (рис. 3).

При слабоактивной форме ИЭ определялся локальный воспалительный полиморфноклеточный инфильтрат и слабо выраженная васкуляризация (рис. 4), тогда как при ИЭ в стадии ремиссии обнаруживались лишь участки фиброза и васкуляризации без воспалительной инфильтрации (рис. 5).

ИЭ с умеренно выраженной активностью характеризовался наличием очагов васкуляризации, полиморфноклеточного инфильтрата, единичные нейтрофильные лейкоциты (рис. 6). При ИЭ с выраженной активностью отмечалась выраженная воспалитель-

ная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов, наличие участков некрозов (рис. 7).

Среди пациентов первой группы наиболее часто выявлялся слабоактивный ИЭ — в 38,4%, у 7,1% выявлялись признаки ремиссии процесса. В группе пациентов с протезным ИЭ чаще, чем в группе пациентов с ИЭ нативного клапана выявлялся ИЭ с умеренной активностью (42,3% vs 26,8%, p=0,042). В остальном статистически значимого превалирования той или иной стадии активности в сравниваемых группах выявлено не было p>0,05 (рис. 8).

В связи с более частым обнаружением ИЭ с умеренной активностью у пациентов с протезным ИЭ, в данной группе несколько чаще встречалось наличие колоний микроорганизмов и нейтрофильной инфильтрации в гистологическом материале. В то же

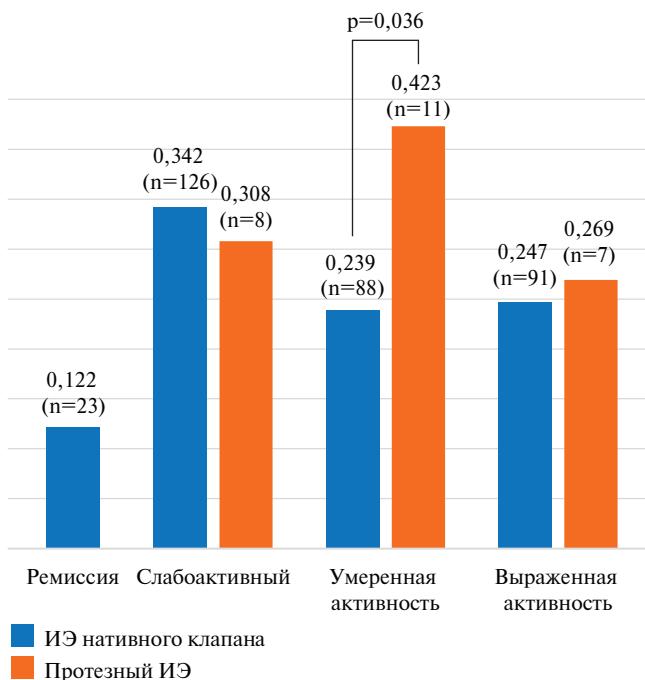


Рис. 8. Гистологическая активность ИЭ.

Сокращение: ИЭ — инфекционный эндокардит.

время, несмотря на превалирование слабоактивного ИЭ у пациентов с ИЭ нативного клапана, в этой группе отмечалась тенденция к более высокому проценту встречаемости некрозов в исследуемом материале (42,4% vs 38,5%, $p>0,05$).

Обсуждение

За последние годы отмечается увеличение среднего возраста пациентов, страдающих ИЭ. В нашем исследовании средний возраст пациентов был сопоставим с данными Европейского регистра ИЭ, где средний возраст составил $59,25\pm18,03$ года [12].

Кроме того, существенно изменился характер клапанного поражения. В данной работе чаще всего встречался ИЭ нативного АК. Поражение МК и ТК выявлялось реже. По данным Европейского регистра ИЭ также на первом месте был ИЭ АК (у 49,5% больных), однако несколько чаще, чем в настоящем исследовании, встречалось поражение МК (42,0%) и ТК (11,4%) [12]. Структуру клапанного поражения можно объяснить изменением ФР развития ИЭ. Если ранее основным ФР развития ИЭ являлось ревматическое поражение клапанов [7], то в настоящее время за счет прогресса в АБТ осуществляется своевременное и эффективное лечение стрептококковых инфекций, доля ревматического поражения клапанов стала существенно ниже. По результатам данной работы также отмечена достаточно низкая частота развития ИЭ на фоне ревматического поражения. При этом на сегодняшний день основными

ФР развития ИЭ являются наличие БАК и дегенеративного поражения клапанов сердца, а также рост частоты инвазивных вмешательств и хирургического лечения клапанных пороков [8]. В данном исследовании подтверждена высокая частота развития вторичного ИЭ на фоне БАК, а также на фоне дегенеративного поражения АК. Подобные результаты отмечены и в исследовании 2017г [8]. Высокая встречаемость ИЭ на фоне БАК подтверждает необходимость разработки новых мер диагностики и профилактики ИЭ у пациентов с БАК, т.к. такие пациенты имеют высокую предрасположенность к развитию ИЭ.

В нашей работе отмечена более высокая активность протезного ИЭ по данным гистологического исследования, клиническая активность и исходы в данном исследовании не оценивались. Однако по данным исследования 2012г выявлена большая частота летальности и осложнений у пациентов с протезным ИЭ по сравнению с пациентами с ИЭ нативного клапана [15]. Более высокая госпитальная летальность среди пациентов с протезным ИЭ подтверждена и по результатам Европейского регистра ИЭ [12]. При этом в данной работе выявлена высокая частота слабоактивных форм ИЭ по данным патоморфологического анализа. Вероятно, высокая встречаемость слабоактивных форм ИЭ связана с широко распространенным и не всегда оправданным применением АБТ, что часто приводит к стерной картине заболевания. Представляется важным анализ взаимосвязи между выраженностью гистологической активности ИЭ и длительностью течения заболевания, а также объемом и сроками проведенной АБТ. Эти данные не оценивались в настоящей работе, требуется дальнейшее изучение данных вопросов.

В настоящее время диагноз ИЭ согласно клиническим рекомендациям РКО 2021г [11] устанавливается на основании модифицированных критериев Duke (2015г). Однако на фоне роста случаев ИЭ со стерной клинической картиной увеличивается количество пациентов с ИЭ, впервые диагностированным по результатам патоморфологического исследования, по данным исследования 2019г оно составило до 58,8% [4]. Активность ИЭ также принято определять по клинической картине заболевания, выраженности проявления симптомов и активности лабораторных маркеров. В связи с этим возникает вопрос выбора правильной тактики ведения пациентов с гистологическими признаками активности ИЭ при отсутствии клинической и лабораторной активности, что требует разработки индивидуализированного подхода к АБТ. Планируется дальнейший анализ данных для решения вопроса о сроках и объемах АБТ в зависимости от патоморфологической активности ИЭ, а также оценка отдаленных исходов у данной категории пациентов.

Заключение

Результаты данной работы подтверждают изменение эпидемиологических характеристик пациентов с ИЭ. Отмечена высокая частота слабоактивных форм ИЭ по данным патоморфологического исследования у пациентов с ИЭ нативных клапанов, что требует разработки

индивидуального подхода к назначению АБТ в зависимости от патоморфологической активности ИЭ.

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

Литература/References

- Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1968-76. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.029.
- Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1230-9. doi:10.1093/cid/cis199.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-73. doi:10.1001/archinternmed.2008.603.
- Irtyuga OB, Chistyakova VI, Tenchurina AO, et al. Detection rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):10-5. (In Russ.) Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О. и др. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):10-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-10-15.
- Resti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:27-35. doi:10.21037/cdt.2016.08.09.
- Abegaz TM, Bhagavathula AS, Gebreyohannes EA, et al. Short- and long-term outcomes in infective endocarditis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:291. doi:10.1186/s12872-017-0729-5.
- Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665.
- Becerra-Muñoz VM, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailón I, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve: Clinical characteristics, complications, and prognosis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2017;35:645-50. doi:10.1016/j.eimc.2016.06.017.
- Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1287-97. doi:10.1086/592576.
- Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection.* 2016;44:459-66. doi:10.1007/s15010-015-0863-x.
- Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):5233. (In Russ.) Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233.
- Habib G, Erba PA, lung B, et al. EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40:3222-32. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Rezar R, Lichtenauer M, Haar M, et al. Infective endocarditis - A review of current therapy and future challenges. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62:190-200. doi:10.1016/j.hjc.2020.10.007.
- Frantsev VI, Selivanenko VT. Bacterial endocarditis in patients with congenital heart disease. Moscow: Meditsina; 1986. 140 p. (In Russ.) Францев В.И., Селиваненко В.Т. Бактериальный эндокардит при врожденных пороках сердца. М., Медицина, 1986, р. 140.
- Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:489-93. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.10.063.



Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностю атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца

Захарьян Е. А., Фомочкина И. И.

Цель. Определение маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА); изучение связи с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 176 человек (105 мужчин и 71 женщина), из них 150 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 26 — здоровые добровольцы (группа контроля). Больные были разделены на следующие группы: 1 группа — с атеросклеротическим поражением КА без явных стенотических сужений (17 человек); 2 группа — с гемодинамически невыраженным ("стенозы <50%") атеросклерозом КА (21 человек); 3 группа — с гемодинамически значимым ("стенозы >50%") атеросклеротическим поражением КА (112 человек). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами (26 человек). Пациентам была выполнена коронароангиография с использованием шкалы SYNTAX; эхокардиографическое исследование; дуплексное ультразвуковое сканирование венечерепных отделов брахиоцефальных артерий. У всех испытуемых проведено исследование уровня маркеров апоптоза Bcl-2, Bax, Bcl-2/Bax, TRAIL и p53 в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0"; достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты. Отмечена сильная корреляционная связь очень высокой значимости между показателями Bcl-2 ($r=-0,84$; $p<0,001$), Bax ($r=0,83$; $p<0,001$), Bcl-2/Bax ($r=-0,86$; $p<0,001$), p53 ($r=0,80$; $p<0,001$), TRAIL ($r=-0,78$; $p<0,001$) и выраженностю атеросклеротического поражения КА. Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между значениями данных маркеров апоптоза — и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Также необходимо отметить достоверность различий ($p<0,001$) показателей Bcl-2, Bax, Bcl2/Bax, p53 и TRAIL между группами пациентов с мультифокальным атеросклерозом, рестенозами после ранее проведенной реваскуляризации и наличием инфаркта миокарда в анамнезе в сравнении с пациентами без данных признаков.

Заключение. Выявленные нами корреляционные связи между лабораторными признаками апоптоза и поражением КА, клинико-инструментальными характеристиками пациентов, а также обнаруженная достоверность различий между группами с мультифокальным атеросклерозом, рестенозами КА и инфарктом миокарда в анамнезе, позволяют рассматривать данные биомаркеры как показатели выраженности атеросклеротических процессов, а также могут лечь в основу формирования новых лечебно-диагностических стратегий.

Ключевые слова: атеросклероз, апоптоз, Bcl-2, Bax, TRAIL, p53.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Институт "Медицинская академия им. С. И. Георгиевского", ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, Россия.

Захарьян Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Фомочкина И. И. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, ORCID: 0000-0003-3065-5748.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
locren@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, Bax — белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном BAX, Bcl-2 — внутриклеточный белковый регулятор апоптоза, основной представитель Bcl-2-семейства, DR4, DR5 — рецепторы клеточной смерти, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа, TNFR1 — рецептор фактора некроза опухоли, TRAIL — цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз, p53 — продукт гена-супрессора опухоли TP53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл.

Рукопись получена 09.07.2023

Рецензия получена 04.08.2023

Принята к публикации 16.09.2023



CC BY 4.0

Для цитирования: Захарьян Е. А., Фомочкина И. И. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностю атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5518. doi:10.15829/1560-4071-2023-5518. EDN RVEQTN

Relationship between apoptosis markers and the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease

Zakharyan E. A., Fomochkina I. I.

Aim. To assess markers of serum apoptosis markers depending on the severity of coronary atherosclerosis, as well as to study their relationship with clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 176 people (105 men and 71 women), of which 150 were patients with an established diagnosis of CAD, 26 — healthy volunteers (control group). The patients were divided into the following groups: group 1 — with coronary atherosclerosis without stenosis ($n=17$); group 2 — with hemodynamically insignificant (stenosis $<50\%$) coronary atherosclerosis ($n=21$); group 3 — with hemodynamically significant (stenosis $>50\%$) coronary atherosclerosis ($n=112$). Group 4 was represented by healthy

volunteers ($n=26$). Patients underwent coronary angiography using the SYNTAX score, echocardiography, extracranial artery duplex ultrasound. All subjects were studied for the serum level of apoptosis markers Bcl-2, Bax, Bcl-2/Bax, TRAIL and p53. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 software. Differences were considered significant at $p<0,05$.

Results. There was a very high correlation between the Bcl-2 ($r=-0,84$; $p<0,001$), Bax ($r=0,83$; $p<0,001$), Bcl-2/Bax ($r=-0,86$; $p<0,001$), p53 ($r=0,80$; $p<0,001$), TRAIL ($r=-0,78$; $p<0,001$) and the severity of coronary atherosclerosis. A correlation of varying strength and significance was revealed between the values of these apoptosis markers and a number of clinical and paraclinical characteristics of

patients. In addition, there were significant differences ($p<0,001$) in Bcl-2, Bax, Bcl2/Bax, p53 and TRAIL between groups of patients with multifocal atherosclerosis, restenosis after previous revascularization and a history of myocardial infarction in comparison with patients without these signs.

Conclusion. The correlations we have identified between laboratory signs of apoptosis and coronary lesions, clinical and paraclinical characteristics of patients, as well as the detected reliability of differences between groups with multifocal atherosclerosis, coronary artery restenosis and myocardial infarction in history, make it possible to consider these biomarkers as indicators of atherosclerosis severity. This can also be the basis for the development of novel treatment and diagnostic strategies.

Keywords: atherosclerosis, apoptosis, Bcl-2, Bax, TRAIL, p53.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

S. I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

Zakharyan E. A.* ORCID: 0000-0002-7384-9705, Fomochkina I. I. ORCID: 0000-0003-3065-5748.

*Corresponding author: locren@yandex.ru

Received: 09.07.2023 **Revision Received:** 04.08.2023 **Accepted:** 16.09.2023

For citation: Zakharyan E. A., Fomochkina I. I. Relationship between apoptosis markers and the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5518. doi:10.15829/1560-4071-2023-5518. EDN RVEQTN

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Апоптоз считается одним из морфологических признаков, характерных для различных типов регулируемой гибели клеток.
- Апоптоз кардиомиоцитов является ведущим процессом в развитии ишемии.
- В результате воздействия триггерных факторов во всех клетках атеромы обнаруживаются морфологические признаки апоптоза, что впоследствии может приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки с увеличением риска тромбообразования и разрыва.

Что добавляют?

- Изучение связи маркеров апоптоза Bax, Bcl-2, Bcl-2/Bax, p53, TRAIL с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками демонстрирует преобладание процессов апоптоза у пациентов с ишемической болезнью сердца и может создать перспективы в создании новых лечебно-диагностических стратегий.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В основе ее патогенеза лежит дисфункция как сосудистых, так и миокардиальных процессов, которые индуцируются и усугубляются ишемией, гипоксией, окислительным стрессом, воспалением и различными типами гибели клеток [1]. На сегодняшний день известны такие варианты клеточной смерти, как апоптоз, некроз, некротоз, пироптоз, ферроптоз и аутофагия [1-3]. Поскольку миокард обладает крайне ограниченной способностью к регенерации, механизмы регулируемой гибели клеток, включая апоптоз, являются наиболее значимыми для современных исследований из-за их

Key messages

What is already known about the subject?

- Apoptosis is considered one of the morphological features characteristics of various types of regulated cell death.
- Apoptosis of cardiomyocytes is the leading process in ischemia development.
- As a result of exposure to trigger factors, morphological signs of apoptosis are found in all atheroma cells, which can subsequently lead to plaque instability with an increased risk of thrombosis and rupture.

What might this study add?

- Studying the relationship between apoptosis markers Bax, Bcl-2, Bcl-2/Bax, p53, TRAIL with the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics demonstrates the predominance of apoptosis processes in patients with coronary artery disease and may create prospects for the creation of novel treatment and diagnostic strategies.

потенциальной обратимости. Более того, по данным ряда авторов, апоптоз считается одним из ключевых звеньев процессов атерогенеза [2, 4-6]. Известно, что в результате воздействия перечисленных триггерных факторов, во всех клетках атеромы обнаруживаются морфологические признаки апоптоза, что впоследствии может приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки с увеличением риска тромбообразования и разрыва [2].

Существует три классических сигнальных пути апоптоза: внешний (через рецепторы смерти), внутренний (митохондриальный) и путь напряжения эндоплазматического ретикулума. Активируя один или несколько из вышеперечисленных путей, различные стимулы могут индуцировать апоптоз [7].

Апоптоз, инициируемый внешним путем, запускается трансмембранными рецепторами смерти, которые являются членами семейства фактора некроза опухоли и содержат "домен смерти". Ряд лигандов и соответствующих рецепторов, включающих лиганд фрагмента, стимулирующего апоптоз FasL/FasR, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α)/рецептор фактора некроза опухоли (TNFR1), TRAIL, TRAIL/DR4 и TRAIL/DR5 (DR от англ. death receptors — рецепторы клеточной смерти), могут способствовать передаче сигналов смерти с поверхности клетки на внутриклеточные пути через домен смерти [2].

Внутренний сигнальный путь (также известный как митохондриальный) индуцируется митохондриями и также может запускать апоптоз. Такие стимулы, как гипоксия, гипертермия и др., способствуют росту проницаемости внешней мембраны митохондрий и, таким образом, ускоряют высвобождение проапоптотических белков (цитохром С и фактор, индуцирующий апоптоз) из межмембранныого пространства в цитозоль. Происходит активация фактора апоптотической протеазы 1 ((Araf-1), клеточный цитозольный белок, инициирующий апоптоз), а также прокаспазы и впоследствии каспазы-9, которая, в свою очередь, стимулирует каспазу-3 и каспазу-7. Примечательно, что вышеупомянутые митохондриально-инициируемые события регулируют белки семейства В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2), которые находятся во внешней мемbrane митохондрий. Функционально они могут быть классифицированы на проапоптотические и антиапоптотические. К первым относятся Bad, Bax, Bak, Bid, Bim, PUMA (от англ. p53 upregulated modulator of apoptosis — проапоптотический белок из семейства Bcl-2, активирующийся при помощи транскрипционного фактора p53) и BNIP3 (от англ. BCL2 interacting protein 3 — белок семейства Bcl-2, участвующий в регуляции апоптоза); в то время как последние включают Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL и BAG. Среди белков семейства Bcl-2, Bax может усиливаться белком-супрессором опухоли p53 либо в ядре, либо в митохондриях (p53 или mp53); в то время как Bcl-2 или Bcl-XL могут блокировать p53 или mp53-опосредованный апоптоз. Известно о существовании взаимодействия между внешними и внутренними путями, что подтверждается возможностью Fas-опосредованного апоптоза инициировать повреждение митохондрий посредством расщепления Bid каспазой-8 [2]. Одним из ведущих направлений по изучению процессов апоптоза при ИБС является исследование маркеров, индуцирующих апоптоз, а также его ингибирующих, их соотношения, в сыворотке либо плазме крови пациентов. В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение концентрации маркеров апоптоза у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных арте-

рий (КА), в т.ч. в рамках клинических особенностей течения ИБС.

Целью исследования явилось определение маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения КА, а также изучение их связи с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

Материал и методы

Критерием включения больных было наличие ИБС, подтвержденное специфическими жалобами, данными анамнеза, ишемией при проведении электрокардиографического исследования либо холтеровского мониторирования электрокардиограммы, а также присутствием коронарного атеросклероза при проведении коронарографии. Критериями невключения были: перенесенные <6 нед. назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения, любое острое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек \geqslant III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), потребность в гемодиализе или перitoneальном диализе, сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $>11\%$ или уровень глюкозы в течение суток $\geqslant 11,0$ ммоль/л), гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

В исследование включены 176 человек (105 мужчин и 71 женщина), из них 150 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 26 — здоровые добровольцы (группа контроля).

Больные были разделены на следующие группы: 1 группа — с атеросклеротическим поражением КА без явных стенотических сужений (17 человек); 2 группа — с гемодинамически невыраженным (стенозы $<50\%$) атеросклерозом КА (21 человек); 3 группа — с гемодинамически значимым (стенозы $>50\%$) атеросклеротическим поражением КА (112 человек). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных с рестенозами после ранее перенесенной коронарной реваскуляризации миокарда в сроки от 4 мес. до 6 лет (25 человек), мультифокальным атеросклерозом (МФА) (35 человек), наличием ИМ в анамнезе (80 человек). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (26 человек). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО "КФУ им. В. И. Вернадского" (протокол № 5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1**Клинико-инструментальная характеристика пациентов**

Показатель	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=112)
Syntax (Me [Q25; Q75]), (баллы)	0,0 [0,0; 0,0]	8,0 [5,0; 14,0]	24,0 [16,0; 31,5]
МФА, n (%)	—	5 (9,5%)	31 (27,7%)
Стадия 2 АГ, n (%)	11 (64,7%)	13 (61,9%)	13 (11,6%)
Стадия 3 АГ, n (%)	5 (29,4%)	8 (38,1%)	102 (91,1%)
ФК 2 СН, n (%)	9 (52,9%)	10 (47,6%)	24 (21,4%)
ФК 3 СН, n (%)	8 (47,1%)	11 (52,4%)	85 (75,9%)
ФК 4 СН, n (%)	—	—	3 (2,7%)
Рестеноз КА, n (%)	—	—	24 (21,4%)
ФК 2 стенокардии, n (%)	1 (5,9%)	3 (14,3%)	24 (21,4%)
ФК 3 стенокардии, n (%)	5 (29,4%)	6 (28,6%)	69 (61,6%)
ФК 4 стенокардии, n (%)	—	—	3 (2,7%)
ФВ ЛЖ (Me [Q25; Q75]), %	61,0 [58,0; 64,0]	60,5 [53,0; 63,5]	54,0 [47,0; 59,0]
ИМ в анамнезе, n (%)	—	2 (9,5%)	82 (73,2%)
ТИМ сонных артерий (Me [Q25; Q75]), см	0,8 [0,75; 0,9]	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,7; 1,2]

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, МФА — мультифокальный атеросклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФК стенокардии — функциональный класс стенокардии согласно классификации Канадского кардиологического общества, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

(Cloud Clone Corp., Китай), p53 (нг/мл) — "Human p53 ELISA Kit" (RayBiotech, Inc., США), TRAIL (пг мл) — "Human TRAIL ELISA Kit" (RayBiotech, Inc., США) согласно инструкциям производителя.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0". Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Пациентам из 1, 2 и 3 групп была выполнена коронароangiография с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на angiографической установке "General Electric Optima IGS 330". Для объективной количественной оценки тяжести атеросклероза КА использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили с помощью ультразвукового сканера "Samsung Accuvix A30" методом двухмерной ЭхоКГ, допплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным допплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

МФА представляет собой гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, таких как брахиоцефальный и бассейн артерий нижних конечностей, а также наличие утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий. Известно, что МФА зачастую определяет тяжесть состояния пациентов и дальнейший прогноз. В настоящем исследовании толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), выраженность стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий с помощью ультразвукового сканера "Samsung UGEO H60"; увеличением комплекса считали его значения, равные или превышающие 0,9 мм.

Также нами проведено исследование уровня маркеров апоптоза Bcl-2 (внутриклеточный белковый фактор — регулятор апоптоза, основной представитель семейства Bcl-2), Bax (белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном *BAX*), Bcl-2/Bax, TRAIL (цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз, продукт гена *TNFSF10*) и p53 (продукт гена-супрессора опухоли *TP53*, транскриptionный фактор, регулирующий клеточный цикл) в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак; кровь в вакуумной пробирке была выдержанна при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70°C). Использовали микропланшетный фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США), автоматический микропланшетный вондер W600 Sinnowa (Китай), термошайкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия). Уровень Bcl-2 (нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора "Human Bcl-2 ELISA Kit" (Cloud Clone Corp., Китай), Bax (нг/мл) — с использованием "Human ELISA Kit for Bcl2 associated X protein (Bax)"

Таблица 2

Значения маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения КА

Показатель, Me [Q25; Q75]	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=112)	Группа 4 (n=26)
Bcl-2, нг/мл	4,80 [4,50; 5,00]*	3,85 [3,60; 3,95]*	2,60 [2,20; 2,90]*	5 [4,40; 5,40]*
Bax, нг/мл	20,30 [20,00; 21,70]*	28,80 [25,25; 31,00]*	35,10 [33,30; 36,30]*	15,60 [15,00; 16,20]*
p53, нг/мл	5,36 [4,74; 5,90]*	6,80 [6,11; 7,50]*	8,62 [7,96; 9,26]*	2,91 [2,20; 3,25]*
TRAIL, пг/мл	833,50 [648,30; 912,50]*	532,90 [451,70; 591,90]*	311,90 [222,10; 411,26]*	1749,60 [982,50; 2300,10]*
Bcl-2/Bax	0,23 [0,20; 0,25]*	0,13 [0,12; 0,15]*	0,07 [0,06; 0,09]*	0,32 [0,28; 0,36]*

Примечание: * — все группы продемонстрировали достоверность различий по всем показателям $p<0,001$ при сравнении между собой.

Таблица 3

Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями маркеров апоптоза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	Bcl-2	Bax	Bcl-2/Bax	p53	TRAIL
Возраст	-0,37***	0,48***	-0,42***	0,45***	-0,41***
SYNTAX	-0,63***	0,69***	-0,68***	0,78***	-0,71***
ТИМ	-0,63***	0,54***	-0,65***	0,43**	0,11
ИМ в анамнезе	-0,58***	0,58***	-0,60***	0,55***	-0,55***
ФК стенокардии	-0,56***	0,53***	-0,57***	0,47***	-0,49***
ФК СН	-0,17*	0,24**	-0,19*	0,18*	-0,29**
ФВ ЛЖ	0,21*	-0,23**	0,23**	-0,24**	0,20*
Стадия АГ	-0,45***	0,48***	-0,49***	0,43***	-0,37***
МФА	-0,26***	0,32***	-0,30***	0,41***	-0,39***
Рестенозы КА	-0,22*	0,35***	-0,27**	0,24**	-0,33***
Уровень глюкозы	-0,23*	0,27*	-0,25**	0,20*	-0,26*

Примечание: уровень статистической значимости корреляционной связи * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, МФА — мультифокальный атеросклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФК стенокардии — функциональный класс стенокардии согласно классификации Канадского кардиологического общества, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа.

В результате проведенного исследования отмечена сильная корреляционная связь очень высокой значимости между показателями Bcl-2 ($r=-0,84$; $p<0,001$), Bax ($r=0,83$; $p<0,001$), Bcl-2/Bax ($r=-0,86$; $p<0,001$), p53 ($r=0,80$; $p<0,001$), TRAIL ($r=-0,78$; $p<0,001$) и выраженностью атеросклеротического поражения КА (табл. 2).

Также выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между показателями Bcl-2, Bax, Bcl-2/Bax, p53 и TRAIL — и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов с ИБС (табл. 3).

Необходимо отметить полученную достоверность различий ($p<0,001$) показателей Bcl-2, Bax, Bcl2/Bax, p53 и TRAIL между группами пациентов с МФА — и пациентами с поражением только КА, с рестенозами после ранее проведенной реваскуля-

ризации — и с проходящими стентами в КА, а также между группами пациентов с наличием ИМ и без острых коронарных событий в анамнезе (табл. 4).

Обсуждение

В 1972г австрийский патологоанатом Дж. Ф. Керр в сотрудничестве с шотландскими коллегами А.Х. Уайли и А. Р. Карри ввели понятие "апоптоз" (от древнегреческого ἀπόλτωσις — опадение листьев) для описания морфологически стереотипной формы клеточной гибели, характеризующейся уменьшением объема цитоплазмы, конденсацией хроматина и маргинализацией, сморщиванием ядра (карионикоз), фрагментацией ядра (кариорексис), вздутием мембран и образованием отдельных апоптотических телец с неповрежденной клеточной мембраной [7]. Согласно современной биохимической классификации Номенклатурного комитета по клеточной смерти, апоптоз считается одним из морфологических признаков, характерных для различных типов регулируемой гибели клеток [8].

Важное значение в понимании процессов апоптоза при ИБС имеют проапоптотические и антиапоптотические белки семейства BCL-2. При этом соотношение Bcl-2/Bax является своего рода "реостатом", регулирующим гибель клеток в зависимости от баланса между Bcl-2 и Bax. Апоптоз кардиомицитов является известным ведущим процессом при развитии ишемии. При ингибиции апоптоза соотношение Bcl-2/Bax увеличивается, что способствует выживанию кардиомиоцитов в перинфарктной области. Предыдущие исследования выявили значительную роль аномальной экспрессии Bcl-2 в модуляции апоптоза кардиомиоцитов при реперфузионном повреждении [9, 10].

Нами обнаружена обратная сильная очень высоко значимая корреляционная связь между концентрацией антиапоптотических маркеров Bcl-2 ($r=-0,84$, $p<0,001$) и Bcl-2/Bax ($r=-0,86$, $p<0,001$), прямая сильная очень высоко значимая корреляционная связь между значениями проапоптотического показателя Bax ($r=0,83$, $p<0,001$) — и выраженной атеросклеротического поражения КА, а также статистически значимые различия показателей в группах с МФА,

Таблица 4

Маркеры апоптоза у пациентов в зависимости от наличия МФА, рестенозов и ИМ в анамнезе

Показатель, Me [Q25; Q75]	Пациенты с МФА (n=35)	Пациенты без МФА (n=115)	Пациенты с рестенозом КА (n=25)	Пациенты без рестенозов КА (n=125)	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=80)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=70)
Bcl-2, нг/мл	2,5 [2,2; 3,1]*	3,1 [2,5; 4,35]	2,6 [2,4; 2,9]*	3,0 [2,5; 4,1]	2,55 [2,2; 2,9]*	3,9 [2,9; 4,9]
Vax, нг/мл	35,7 [32,7; 37,0]*	25,81 [20,3; 35,2]	36,1 [34,7; 37,0]*	31,9 [22,3; 35,5]	35,35 [33,5; 36,25]*	25,3 [17,0; 33,0]
Bcl-2/Vax	0,07 [0,06; 0,09]*	0,09 [0,07; 0,22]	0,07 [0,07; 0,08]*	0,09 [0,07; 0,19]	0,07 [0,06; 0,09]*	0,15 [0,09; 0,27]
p53, нг/мл	9,12 [7,97; 9,9]*	7,65 [5,26; 8,58]	8,41 [8,0; 9,22]*	7,78 [5,68; 8,9]	8,66 [7,97; 9,26]*	6,19 [3,97; 8,09]
TRAIL, пг/мл	279,1 [185,71; 379,2]*	451,7 [310,6; 845,1]	297,2 [199,2; 364,81]*	439,12 [301,6; 712,2]	311,85 [251,9; 389,75]*	605,75 [415,55; 945,88]

Примечание: * — достоверность различий при значениях $p<0,001$.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, МФА — мультифокальный атеросклероз.

рестенозами и ИМ в анамнезе ($p<0,001$) в сравнении с пациентами без указанных признаков. Схожие тенденции наблюдаются при рассмотрении значений ТИМ, баллов по шкале SYNTAX, функционального класса (ФК) стенокардии, ФК сердечной недостаточности (СН), фракции выброса (ФВ) ЛЖ и стадии артериальной гипертензии (АГ): нами выявлена корреляционная связь различной силы и значимости между уровнем Bcl-2, Vax, Bcl-2/Vax и указанными клинико-инструментальными показателями. Полученные данные свидетельствуют об активации процессов апоптоза, что, вероятно, может быть обусловлено действием провоспалительных цитокинов, гипоксии и явлений окислительного стресса у данных категорий пациентов.

Существует ряд исследований, подтверждающих роль апоптоза в развитии ремоделирования ЛЖ и СН после ИМ [2, 10]. Более того, апоптоз коррелирует с прогрессированием параметров ремоделирования, что сопровождается увеличением Vax в месте инфаркта [10]. Экспериментальные исследования показали, что индуцированный ИМ апоптоз кардиомиоцитов связан с путем CHIP-p53 (от англ. carboxy-terminus of Hsc70 interacting protein — Hsp-ассоциированная Е3-убиквитин-лигаза); при подавлении p53 апоптоз миокарда и ремоделирование желудочков останавливаются [11].

Аномальный апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток, макрофагов и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов является распространенным патогенетическим этапом атерогенеза, в т.ч. способствующим нестабильности атеросклеротических бляшек. Так, апоптоз эндотелиальных клеток КА вызывает повреждения самого эндотелия, что лежит в основе развития атеросклероза. Апоптоз макрофагов опосредуется через путь СНОР-Vax (СНОР — транскрипционный фактор, гомологичный ССААТ-энхансер-связывающему белку) во время стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и, таким образом, повышает риск разви-

тия острого коронарного синдрома (ОКС). Наряду с гибелю макрофагов имеет место апоптоз ГМК сосудов, вероятно, индуцируемый макрофагами посредством взаимодействий лиганда смерти с соответствующими рецепторами смерти, что может быть центральным событием в разрыве бляшки. Апоптоз ГМК приводит к прогрессированию атерогенеза: способствует кальцификации, вызывает признаки медиальной дегенерации, включая атрофию, фрагментацию эластина [2, 12].

Исследования *in vitro* продемонстрировали способность p53 дифференцированно регулировать пролиферацию и апоптоз макрофагов и ГМК [11, 12]. Нами получены данные, демонстрирующие повышение концентрации p53 в сыворотке крови при увеличении выраженности атеросклеротического поражения КА ($r=0,80$; $p<0,001$), а также статистически значимо более высокие его значения в группах с МФА, рестенозами и ИМ в анамнезе ($p<0,001$) в сравнении с пациентами без указанных признаков. Обнаружена прямая умеренная корреляционная связь показателей p53 со значениями ТИМ ($p<0,01$), ФК стенокардии ($p<0,001$) и стадией АГ ($p<0,001$), слабая обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($p<0,01$), прямая очень слабая корреляционная связь с ФК СН ($p<0,05$). Выявленные закономерности подтверждают усиление апоптотических процессов у пациентов при прогрессировании атеросклероза и подчеркивают роль p53 как одного из маркеров неблагоприятного течения ИБС.

Важно подчеркнуть взаимосвязь воспалительных и апоптотических механизмов формирования и эволюции атеросклеротической бляшки, поскольку есть доказательства задержки, дефектного фагоцитоза и активного выделения провоспалительных медиаторов, сигнальных молекул при гиперлипидемии. По-видимому, при атеросклерозе имеет место "пороочный круг", включающий в себя первичное воспаление, активацию проапоптотических сигнальных путей, чрезмерный апоптоз эндотелиальных клеток, макрофагов и ГМК, который, в свою очередь, со-

проводится высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-1 β), что в итоге приводит к прогрессированию воспаления, апоптоза и атеросклеротического повреждения [12]. В качестве доказательства от противного можно привести исследование, которое продемонстрировало ингибирующий апоптоз ГМК сосудов по пути JAK2-STAT3 (JAK — от англ. Janus Kinase — семейство ассоциированных с рецепторами киназ; STAT — от англ. Signal Transducer and Activator of Transcription — активатор транскрипции, участвующий в передаче сигнала) эффект противовоспалительного интерлейкина-10 [2].

Поскольку атеросклеротическая бляшка представлена гетерогенными популяциями клеток, стоит отметить, что их изменения не всегда носят однородный характер. Индуцирует ли апоптоз воспаление, зависит от происхождения клеток: например, ГМК-подобные клетки, имеющие костномозговое происхождение, уже имеют провоспалительный фенотип, и их апоптоз уменьшает воспаление [13].

В связи с вышеописанным особенный интерес в качестве потенциальных мишеней терапевтического воздействия и диагностического поиска имеют некоторые сигнальные молекулы, которые принимают участие в регуляции процессов воспаления и апоптоза. Так, исследования предполагают, что TNF- α также имеет прогностическое значение у пациентов с острым ИМ. Однако клиническое исследование с применением антагониста TNF- α у данной категории больных не продемонстрировало положительного терапевтического эффекта. Эти результаты свидетельствуют о том, что значение TNF- α в развитии ИБС представляется сложным и включает в себя широкий спектр биологических процессов. Эта концепция подтверждается противоречивостью роли TRAIL в развитии атеросклероза и прогрессировании ИБС. После связывания с рецепторами TRAIL-R1 и TRAIL-R2, TRAIL инициирует внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к апоптотической гибели клеток. Однако точный молекулярный механизм действия TRAIL продолжает оставаться предметом научных дискуссий и инициации исследований. В ряде экспериментальных работ показана протекторная активность TRAIL. Так, у мышей с сахарным диабетом прямое введение TRAIL снижало развитие кардиомиопатии и имело антиатеросклеротическую активность. В нескольких клинических исследованиях сообщалось, что уровни TRAIL оказались обратно пропорциональны тяжести ИБС, ОКС и частоте сердечно-сосудистых осложнений после острого ИМ. По данным авторов, сывороточные уровни TRAIL были значительно снижены у пациентов с острым ИМ исходно (по сравнению с контрольной группой) и были связаны с увеличением частоты сердечной смерти и СН в течение 12 мес. наблюде-

ния, даже после корректировки демографических и клинических параметров риска, а также оказались наиболее значимым и независимым предиктором комбинированной конечной точки смерти и госпитализации по поводу СН в течение 6 мес. после ОКС [1, 2, 14]. Низкие уровни TRAIL могут предсказывать худший прогноз также у пациентов с хронической СН и у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Это согласуется с полученными нами статистически значимо меньшими значениями концентрации TRAIL в сыворотке крови в группах пациентов с МФА, рестенозами и ИМ в анамнезе ($p<0,001$) в сравнении с пациентами без данных признаков, а также с обнаруженной обратной сильной очень высоко значимой корреляционной связью с выраженной атеросклеротического поражения КА ($r=-0,78$; $p<0,001$), обратной очень высоко значимой связью умеренной силы с ФК стенокардии ($r=-0,49$, $p<0,001$) и стадией АГ ($r=-0,37$, $p<0,001$), обратной слабой высоко значимой корреляционной связью с ФК СН ($r=-0,29$, $p<0,01$), обратной слабой корреляционной связью с ФВ ЛЖ ($r=-0,20$, $p<0,05$).

Необходимо отметить, что остается неясным, является ли снижение уровня TRAIL результатом уменьшения продукции, либо является отражением увеличения его потребления: так, в исследовании *in vitro* было показано, что металлопротеиназа 2 типа, уровень которой повышен у пациентов с ОКС, способна расщеплять TRAIL [15]. Лучшее понимание точного молекулярного механизма TRAIL может стать новой мишенью для разработки новых терапевтических стратегий.

Ограничения исследования. Включение в работу пациентов, которым на основании клинических признаков был выставлен диагноз ИБС, однако при проведении коронарографии стено-тических сужений КА выявлено не было. Вероятно, это может быть связано с наличием таких форм, как вазоспастическая либо микрососудистая стенокардия, что требует в дальнейшем более детального определения критериев включения пациентов в исследование.

Заключение

В последние годы внимание многих ученых сосредоточено на процессе апоптоза при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы в связи с потенциальной возможностью его контроля. Изучение маркеров апоптоза в сыворотке крови является многообещающим направлением в исследованиях атерогенеза и ИБС в связи с технической простотой получения материала и высокой информативностью результатов. Однако при изучении данных показателей отсутствует единое мнение: ряд исследователей рассматривают их с точки зрения

возможной кардиопротекции, другие — как одни из звеньев патогенетического механизма. В нашей работе при изучении комплекса про- и антиапоптотических факторов продемонстрировано статистически значимое увеличение уровня Bax, p53 и снижение Bcl-2, Bcl-2/Bax и TRAIL в сыворотке крови по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения КА, а также выявлены корреляционные связи различной силы между лабораторными маркерами и рядом клинико-инструментальных по-

казателей у пациентов с ИБС. Полученные данные позволяют предположить возможное использование показателей апоптоза в качестве маркеров выраженности атеросклеротических процессов, а также могут явиться плацдармом для разработки новых лечебно-диагностических подходов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Литература/References

1. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med.* 2017;15(1):87. doi:10.1186/s12967-017-1191-y.
2. Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:27-41. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
3. Ji N, Qi Z, Wang Y, et al. Pyroptosis: A New Regulating Mechanism in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res.* 2021;14:2647-66. doi:10.2147/JIR.S308177.
4. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1765-817. doi:10.1152/physrev.00022.2018.
5. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):175-93. doi:10.1038/s41580-018-0089-8.
6. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:950927. doi:10.3389/fcell.2022.950927.
7. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239-57. doi:10.1038/bjc.1972.33.
8. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. doi:10.1038/s41418-017-0012-4.
9. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. On the role of apoptosis in the development of atherosclerosis and restenosis of the reconstruction zone. *Novosti khirurgii.* 2020;28(4):418-27. (In Russ.) Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. и др. К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции. *Новости хирургии.* 2020;28(4):418-27. doi:10.18484/2305-0047.2020.4.418.
10. Korshunova AY, Blagonravov ML, Neborak EV, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(1):23-36. doi:10.3892/ijmm.2020.4781.
11. Glukhov AI, Gryzunova GK, Usai LI, et al. The Role of Apoptosis in the Pathogenic Mechanism of Critical States (Review). *General Reanimatology.* 2019;15(2):79-98. doi:10.15360/1813-9779-2019-2-79-98.
12. Clarke M, Talib S, Figg N, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis induces IL-1-directed inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis. *Circ Res.* 2010;106:363-72.
13. Yu H, Stoneman V, Clarke M, et al. Bone Marrow-Derived Smooth Muscle-Like Cells Are Infrequent in Advanced Primary Atherosclerotic Plaques but Promote Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1291-9.
14. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. doi:10.1042/BSR20180992.
15. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals — A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133-43. doi:10.1590/1519-6984.228437.



Количество нейтрофильных гранулоцитов крови ассоциировано с диффузным поражением коронарных артерий у больных с повышенной концентрацией липопротеида (а)

Филатова А.Ю., Ларина Е.А., Афанасьева О.И., Ильина Л.Н., Радюхина Н.В., Афанасьева М.И., Клесарева Е.А., Ширяев А.А., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Васильев В.П., Покровский С.Н., Арефьева Т.И.

Цель. Оценить уровень липопротеида (а) (Лп(а)) и другие параметры липидного спектра, состав лейкоцитов крови у больных с очаговым и диффузным атеросклерозом коронарных артерий, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), изучить влияние Лп(а) на активацию лейкоцитов *in vitro*.

Материал и методы. Включено 120 пациентов мужского пола, средний возраст 67 ± 5 лет, с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена плановая операция АКШ. Согласно типу поражения коронарных артерий пациенты были разделены на группы диффузного ($n=77$) и очагового ($n=43$) атеросклероза. В образцах периферической крови определяли содержание основных фракций липопротеидов, включая Лп(а). В цельной крови и в первичной культуре клеток оценивали активацию нейтрофильных гранулоцитов при внесении Лп(а).

Результаты. У пациентов с диффузным стенозированием коронарных артерий отмечалась тенденция к более высокому уровню Лп(а), изменений в других показателях липидного спектра не выявлено. В данной группе пациентов отмечено увеличение абсолютного количества лейкоцитов за счет нейтрофильных гранулоцитов. Абсолютное количество нейтрофилов $>2,9$ млн/мл ассоциировалось с диффузным поражением (AUC 0,69 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,60-0,77), $p=0,0002$, чувствительность 85%, специфичность 42%). У пациентов с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл диагностическая значимость количества нейтрофилов $>2,9$ млн/мл в отношении диффузного стенозирования была выше (AUC 0,74 (95% ДИ: 0,60-0,86), $p=0,005$, чувствительность 90%, специфичность 48%). По данным логистического регрессионного анализа с введением в модель количества нейтрофилов и традиционных факторов риска (возраст, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии и курения), только количество нейтрофилов выше порогового уровня оставалось независимым фактором диффузного стенозирования коронарного русла. Лп(а) способен вызывать активацию нейтрофилов, детектируемую по увеличению экспозиции CD66b клетками в цельной крови, а также образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек в первичной культуре клеток.

Заключение. Нейтрофильные гранулоциты могут участвовать в формировании диффузных атеросклеротических поражений коронарного русла. Одним из активаторов нейтрофилов может быть Лп(а). Сочетание высоких значений количества нейтрофилов и уровня Лп(а) в крови повышает шансы развития диффузного атеросклероза коронарных артерий.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, диффузный тип поражения, липопротеид (а), нейтрофильные гранулоциты.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-25-00051 "Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза; участие атерогенных липопротеидов в активации клеток" (в рамках гранта выполнены следующие эксперименты: изучение активации в "цельной" крови, изучение образования нейтрофильных внеклеточных ловушек в культуре клеток, выделенных из крови доноров).

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

Филатова А.Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Ларина Е.А. — лаборант-исследователь лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: нет, Афанасьева О.И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ильина Л.Н. — к.м.н., н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК, ORCID: 0000-0003-2789-4844, Радюхина Н.В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-2473-061X, Афанасьева М.И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Клесарева Е.А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Ширяев А.А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Курбанов С.К. — к.м.н., м.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Власова Э.Е. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Васильев В.П. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК, ORCID: 0000-0002-2297-6026, Покровский С.Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-5944-6427, Арефьева Т.И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anastasia.m088@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид (а), НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, АУС — площадь под РОК-кривой.

Рукопись получена 08.08.2023

Рецензия получена 02.10.2023

Принята к публикации 16.10.2023



Для цитирования: Филатова А.Ю., Ларина Е.А., Афанасьева О.И., Ильина Л.Н., Радюхина Н.В., Афанасьева М.И., Клесарева Е.А., Ширяев А.А., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Васильев В.П., Покровский С.Н., Арефьева Т.И. Количество нейтрофильных гранулоцитов крови ассоциировано с диффузным поражением коронарных артерий у больных с повышенной концентрацией липопротеида (а). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5559. doi:10.15829/1560-4071-2023-5559. EDN CDAJST

Number of blood neutrophil granulocytes is associated with diffuse coronary involvement in patients with increased lipoprotein (a)

Filatova A. Yu., Larina E. A., Afanasyeva O. I., Ilyina L. N., Radyukhina N. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Shiryaev A. A., Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Vasiliev V. P., Pokrovsky S. N., Arefieva T. I.

Aim. To assess the level of lipoprotein (a) (Lp(a)) and other lipid profile parameters, the composition of blood leukocytes in patients with focal and diffuse coronary atherosclerosis who underwent coronary artery bypass surgery (CABG), as well as to study the effect of Lp(a) on the activation of leukocytes *in vitro*.

Material and methods. The study included 120 male patients (mean age, 67±5 years) with multivessel coronary artery disease after elective CABG surgery. According to the type of coronary artery involvement, patients were divided into groups of diffuse (n=77) and focal (n=43) atherosclerosis. In peripheral blood samples, the content of the main fractions of lipoproteins, including Lp(a), was determined. Activation of neutrophil granulocytes upon addition of Lp(a) was assessed in whole blood and in primary cell culture.

Results. In patients with diffuse coronary stenosis, there was a tendency to higher Lp(a) levels; no changes in other lipid profile parameters were detected. In this group of patients, an increase in the absolute leukocyte count was noted due to neutrophilic granulocytes. An absolute neutrophil count >2,9 million/mL was associated with diffuse disease (AUC, 0,69 (95% confidence interval (CI) 0,60-0,77), p=0,0002, sensitivity 85%, specificity 42%). In patients with Lp(a) ≥30 mg/dL, the diagnostic value of a neutrophil count >2,9 million/mL for diffuse stenosis was higher (AUC, 0,74 (95% CI 0,60-0,86), p= 0,005, sensitivity 90%, specificity 48%). According to logistic regression analysis with the introduction of neutrophils and conventional risk factors (age, body mass index, hypertension and smoking) into the model, only the number of neutrophils above the threshold level remained an independent factor in diffuse coronary stenosis. Lp(a) can induce neutrophil activation, detected by increased CD66b overexpression in whole blood, as well as the formation of neutrophil extracellular traps in primary cell culture.

Conclusion. Neutrophil granulocytes can participate in the formation of diffuse atherosclerotic coronary lesions. One of the neutrophil activators may be Lp(a). The combination of high neutrophil count and Lp(a) level in the blood increases the risk of diffuse coronary atherosclerosis.

Keywords: coronary atherosclerosis, diffuse coronary artery disease, lipoprotein (a), neutrophil granulocytes.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-00051 "The contribution of neutrophil granulocytes to the progression of atherosclerosis; participation of atherogenic lipoproteins in cell activation".

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Filatova A.Yu.* ORCID: 0000-0001-8911-1628, Larina E. A. ORCID: none, Afanasyeva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ilyina L.N. ORCID: 0000-0003-2789-4844, Radyukhina N.V. ORCID: 0000-0002-2473-061X, Afanasyeva M.I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Klesareva E.A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Shiryaev A.A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Kurbanov S.K. ORCID: 0000-001-7767-1695, Vlasova E.E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Vasiliev V.P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427, Arefieva T.I. ORCID: 0000-0002-9500-1940.

*Corresponding author: anastasia.m088@yandex.ru

Received: 08.08.2023 **Revision Received:** 02.10.2023 **Accepted:** 06.10.2023

For citation: Filatova A.Yu., Larina E. A., Afanasyeva O.I., Ilyina L.N., Radyukhina N.V., Afanasyeva M.I., Klesareva E.A., Shiryaev A.A., Kurbanov S.K., Vlasova E.E., Vasiliev V.P., Pokrovsky S.N., Arefieva T.I. Number of blood neutrophil granulocytes is associated with diffuse coronary involvement in patients with increased lipoprotein (a). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5559. doi:10.15829/1560-4071-2023-5559. EDN CDAJST

Ключевые моменты

- Сочетание высоких значений количества нейтрофилов и уровня липопротеида (а) повышает шансы развития диффузного атеросклероза коронарных артерий у пациентов старше 60 лет.
- Липопротеид (а) способен вызывать активацию нейтрофилов в "цельной крови", а также образование нейтрофильных внеклеточных ловушек в первичной культуре клеток.

Key messages

- The combination of high neutrophil count and Lp(a) levels increases the risk of diffuse coronary atherosclerosis in patients over 60 years of age.
- Lipoprotein(s) is capable of causing activation of neutrophils in whole blood, as well as the formation of neutrophil extracellular traps in primary cell culture.

Одной из наиболее тяжелых форм поражения коронарных артерий является диффузный атеросклероз, для которого характерно преобладание осложненных атеросклеротических поражений с кальцинированными и фиброзными бляшками [1, 2]. Диффузное поражение коронарного русла, захватывающее его дистальные сегменты, считается независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ)

[1]. С развитием эффективной медикаментозной терапии и возможностей эндоваскулярных методов лечения доля больных с диффузным стенозированием коронарных артерий, требующих реваскуляризации миокарда, увеличивается.

В развитие атеросклероза основной вклад вносят дислипидемия и воспаление. Моноциты считаются основной популяцией иммунных клеток, задействованных в атерогенезе. При воспалении моноциты мигрируют в субэндотелиальное пространство с по-

следующей дифференцировкой в макрофаги, которые продуцируют широкий спектр биологически активных молекул, способствуя ремоделированию сосудистой стенки. Результаты опубликованных исследований подтверждают взаимосвязь между типом поражения коронарных артерий и изменениями субпопуляционного состава моноцитов периферической крови [3].

Нейтрофилы также вовлечены во все этапы атерогенеза, начиная с ранних стадий и заканчивая развитием комплексных осложнений. Данные двух крупных системных обзоров и метаанализов показали, что увеличение нейтрофил-лимфоцитарного соотношения, свидетельствующее о наличии системного воспаления, ассоциировалось с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сердце и сосудах [4, 5].

Среди липидных факторов, задействованных в атерогенезе, следует выделить липопротеид (а) (Лп(а)). Повышенный уровень Лп(а) в крови является доказанным и независимым ФР ранней манифестации атеросклероза различных сосудистых бассейнов и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых осложнений в молодом и среднем возрасте [6]. Лп(а) локализуется в богатых макрофагами участках атеросклеротических бляшек человека [7]. Предполагается, что он может активировать клетки неспецифического иммунитета [7], однако до конца механизм его атерогенного действия пока не изучен.

В настоящей работе мы оценили уровень Лп(а) и других параметров липидного спектра, состав лейкоцитов крови у больных с очаговым и диффузным поражением коронарных артерий, перенесших операцию АКШ, изучили влияние Лп(а) на активацию нейтрофильных гранулоцитов в цельной крови и в первичной культуре клеток.

Материал и методы

В одномоментное одноцентровое исследование были включены 120 пациентов мужского пола, средний возраст 67 ± 5 лет, с клинической картиной стабильной стенокардии II-IV функционального класса, многососудистым поражением коронарных артерий, госпитализированные в НМИЦК им. Е. И. Чазова для выполнения плановой операции АКШ в 2018-2019 гг. В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 3 мес., злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, а также пациентов, принимавших иммунотропные препараты или препараты, потенциально способные повлиять на уровень Лп(а) (аферез, никотиновая кислота, ингибиторы PCSK9, глюкокортико-

иды, половые гормоны). На момент включения в исследование все пациенты получали рекомендованную для больных атеросклерозом терапию: бета-блокаторы, аспирин/клопидогрел, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, статины.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (протокол № 231 от 27.11.2017). Все включенные пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Анализ предоперационной коронароангиографии проводился независимо двумя интервенционными кардиологами; анализ интраоперационных данных проводил сердечно-сосудистый хирург. Тип коронарного поражения (диффузный или очаговый) был определен на основании предоперационной коронароангиографии и протоколов операций. Критерием для включения пациента в группу с диффузным атеросклерозом было распространение до дистальных сегментов поражение с диаметром сосуда <2 мм на протяжении $>75\%$ дистальнее значимого стеноза в ≥ 2 целевых для шунтирования коронарных артериях [8]. Кроме этого, в группу диффузного поражения были отнесены пациенты с диаметром шунтированных артерий в месте анастомоза $<1,5$ мм, что оценивалось интраоперационно.

Всем пациентам был выполнен общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы с использованием анализатора крови Sysmex CA-50 (Япония). Забор образцов крови выполнялся перед проведением операции АКШ. Концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли в сыворотке ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect C-8000 (Abbott, США). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле: Фридвальда с модификацией Далена: ХС ЛНПкорр = ОХС - ХС ЛВП - ТГ/2,2 - 0,3 × Лп(а)/38,7, где ХС ЛНПкорр — уровень ХС ЛНП, корrigированный по уровню Лп(а). Концентрацию Лп(а) в сыворотке крови измеряли при помощи разработанного в лаборатории иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барабана против Лп(а) человека [9].

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке определяли высокочувствительным иммуноферментным методом при помощи набора "СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный" (Вектор БЕСТ, Россия).

Изучение активации нейтрофильных гранулоцитов в присутствии Лп(а) в цельной крови и в первичной культуре клеток

Препараты Лп(а) получали из плазмы крови методом ступенчатого ультрацентрифугирования в гра-

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов
в подгруппах очагового и диффузного поражения
коронарных артерий**

Показатель	Очаговое поражение (n=43)	Диффузное поражение (n=77)	p
ИМТ, кг/м ²	28 (26;31)	28 (25;30)	0,420
Артериальная гипертензия	39 (91)	69 (90)	0,849
Курение	21 (49)	34 (44)	0,704
Инфаркт миокарда в анамнезе	22 (51)	43 (56)	0,623
ЧКВ/стентирование в анамнезе	8 (18)	17 (22)	0,655
Лейкоциты, млн/мл	6,3 (5,3;7,0)	7,4 (6,2;8,3)	0,0002
Нейтрофилы, млн/мл	3,3 (2,5;4,1)	3,9 (3,4;4,6)	0,0005
Общий ХС, ммоль/л	3,9 (3,5;4,5)	4,0 (3,5;4,5)	0,887
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 (0,9;1,2)	1,0 (0,9;1,2)	0,957
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3 (2,0;2,6)	2,3 (1,9;2,7)	0,720
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	2,1 (1,6;2,4)	2,1 (1,5;2,4)	0,615
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,0;1,6)	1,2 (0,9;1,6)	0,295
Лп(а), мг/дл	12,1 (4,0;45,6)	23,0 (7,0;53,0)	0,064
Лп(а) >30 мг/дл	15 (35)	34 (44)	0,343
СРБ, МЕ/л	3,7 (1,7;7,6)	3,1 (1,4;4,5)	0,310

Примечание: данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль), или n (%).

Сокращения: ИМТ — индексы массы тела, Лп(а) — липопротеид (а), СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерина липопротеидов низкой плотности, корректированный по уровню Лп(а), ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

диенте плотности нейтральной соли NaBr или аффинной хроматографии на сорбенте, содержащем в качестве лиганда высокоспецифичные антитела барана против Лп(а) человека [10].

Препараты Лп(а) вносили в образцы цитратной крови здоровых добровольцев и инкубировали 2 ч при 37° С. Клетки окрашивали антителами к CD16 и CD66b (eBioscience, США). Лизис эритроцитов и фиксацию клеток проводили с использованием коммерческих наборов (BD Biosciences, США). Связывание антител оценивали методом цитофлуориметрии в потоке на приборе FACS Calibur (BD Immunocytometry Systems).

Для получения нейтрофильных гранулоцитов образцы крови доноров в цитратном антикоагуланте насыщали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина (ПанЭко, Россия) в соответствии с протоколом¹. После центрифугирования отбирали нижнее кольцо нейтрофильных гранулоцитов, клетки отмывали стерильным физиологическим раствором и ресусцидировали в среде X-vivo (Lonza, США) с добавлением 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамина, по 50 Ед/мл пенициллина и стрептомицина, смеси неэссенциальных аминокислот (Thermo Fisher Scientific, США) и 1% аутологичной сыворотки и высаживали в 24-луночный планшет, предварительно покрытый полилизином (Sigma-Aldrich, Германия).

В культуру клеток вносили препараты Лп(а); в контрольные образцы (позитивный контроль) вносили 50 нМ форболмиристатацетата (Sigma-Aldrich, Германия). Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) наблюдали в течение 3 ч при 37° С в атмосфере 5% CO₂. Клетки фиксировали формалином при комнатной температуре и окрашивали ДНК-красителем DAPI (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы анализировали с помощью флуоресцентной микроскопии (LEICA CTR5000, Nikon TI-2).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 20.104. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль) в связи с ненормальным распределением. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия U Манна-Уитни. По качественным признакам группы сопоставляли с помощью критерия Фишера. Для оценки связи изучаемых параметров с наличием диффузного поражения коронарных артерий рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Пороговые значения количества нейтрофилов для предсказания наличия диффузного поражения коронарных артерий, определение их чувствитель-

ности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии, в модель вводили ФР, продемонстрировавшие связь с диффузным поражением коронарных артерий при однофакторном анализе. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Финансирование. В рамках гранта РНФ № 22-25-00051 были выполнены следующие эксперименты: изучение активации нейтрофилов в цельной крови, изучение образования НВЛ в культуре клеток, выделенных из крови доноров.

Результаты

Согласно диффузному и локальному типу поражения коронарных артерий пациенты были разделены на две группы. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в таблице 1. При оценке показателей липидного спектра мы не обнаружили значимых различий среди больных, имеющих диффузное поражение коронарных артерий, в сравнении с пациентами с очаговым поражением коронарных

¹ Долгушин И.И., Рыжкова А.И., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С. Способ выделения нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови. Патент на изобретение. Номер патента 2 431 836. Дата госрегистрации 18.02.2010.

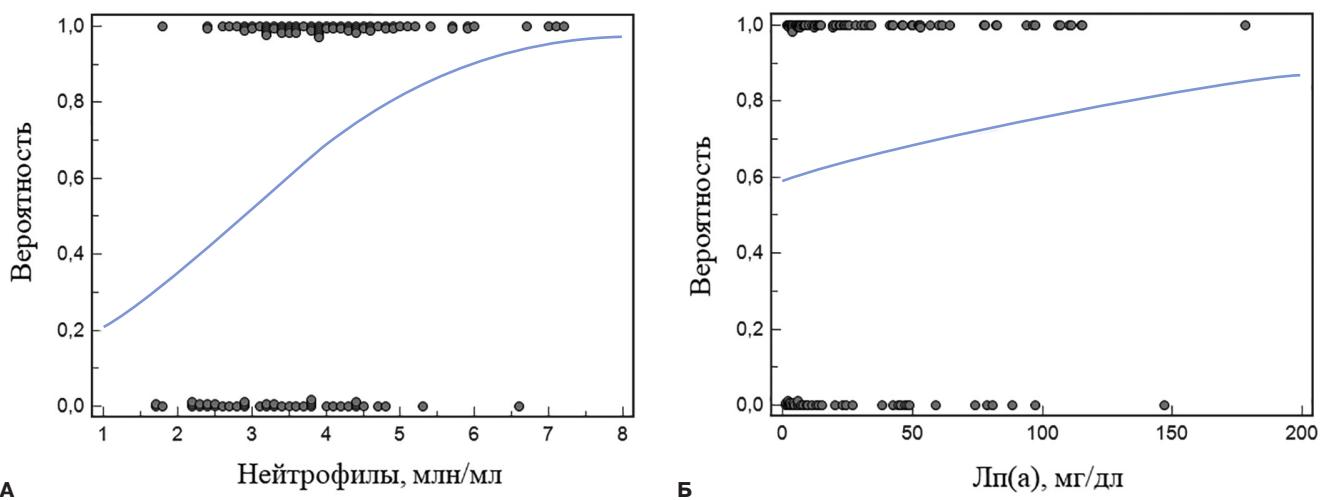


Рис. 1. Взаимосвязь абсолютного количества нейтрофилов (**А**) и уровня Лп(а) (**Б**) с диффузным поражением коронарных артерий по данным логистического регрессионного анализа.

Сокращение: Лп(а) — липопротеид (а).

артерий. Отмечалась тенденция к более высокому уровню Лп(а) у пациентов с диффузным стенозированием коронарных артерий. В данной группе пациентов нами отмечено увеличение абсолютного количества лейкоцитов за счет нейтрофильных гранулоцитов. Достоверных различий в содержании других клеток (моноциты, лимфоциты, эозинофилы, базофилы) не выявлено. Концентрация СРБ также была сопоставима в обеих группах.

По данным ROC-анализа, абсолютное количество нейтрофилов >2,9 млн/мл с чувствительностью 85% и специфичностью 42% ассоциировалось с диффузным поражением коронарных артерий (AUC 0,69 (95% ДИ: 0,60-0,77), p=0,0002). В группе пациентов с уровнем Лп(а) <30 мг/дл количество нейтрофилов >2,9 млн/мл с чувствительностью 81% и специфичностью 37% ассоциировалось с диффузным поражением коронарных артерий (AUC 0,64 (95% ДИ: 0,51-

0,75), p=0,05). При этом в группе пациентов с уровнем Лп(а) ≥30 мг/дл диагностическая значимость количества нейтрофилов >2,9 млн/мл в отношении диффузного стенозирования коронарного русла была выше (AUC 0,74 (95% ДИ: 0,60-0,86), p=0,005, чувствительность 90%, специфичность 48%).

Для выявления параметров, оказывающих влияние на развитие диффузного поражения коронарного русла, выполнялся однофакторный логистический регрессионный анализ. Увеличение количества нейтрофилов ассоциировалось с развитием диффузного атеросклероза коронарных артерий (рис. 1). Вклад уровня Лп(а) был менее значимым и статистически недостоверным (рис. 1, табл. 2).

По данным многофакторного логистического анализа с введением в модель количества нейтрофилов и традиционных ФР (возраст, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, курение) только

Таблица 2

Показатели, влияющие на развитие диффузного поражения коронарных артерий по данным логистического регрессионного анализа

Показатель	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
	ОШ (95% ДИ)				
Нейтрофилы, млн/мл	2,03 (1,33-3,11)*	—	—	2,23 (1,43-3,49)*	—
Нейтрофилы >2,9 млн/мл	—	5,44 (2,16-13,71)*	—	—	6,04 (2,31-15,77)*
Лп(а), мг/дл	—	—	1,01 (1,00-1,02)	—	—
Возраст, лет	—	—	—	1,00 (0,93-1,09)	1,01 (0,93-1,10)
Артериальная гипертензия, п (%)	—	—	—	0,98 (0,25-4,00)	1,08 (0,27-4,40)
ИМТ, кг/м ²	—	—	—	0,96 (0,86-1,07)	0,96 (0,86-1,08)
Курение, п (%)	—	—	—	0,51 (0,20-1,19)	0,66 (0,29-1,50)

Примечание: данные представлены как ОШ (95% ДИ), * — p<0,05.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, Лп(а) — липопротеид (а), ОШ — отношение шансов.

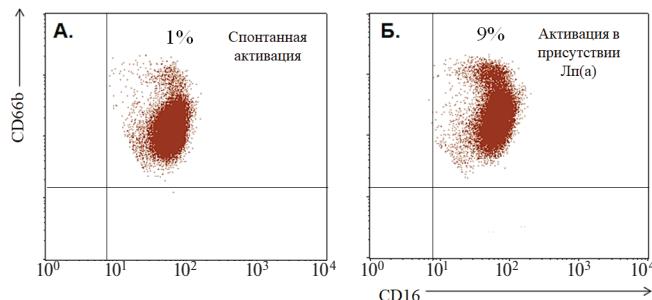


Рис. 2. Активация нейтрофильных гранулоцитов донора: спонтанная (в присутствии буфера для выделения Лп(а)) (**А**) и при внесении Лп(а) в конечной концентрации 10 мкг/мл (**Б**). Клетки гейтировали по характеристикам свето-рассеяния и окрашиванию антителами к CD16 и CD66b. Популяции активированных клеток выделены по высокой экспозиции CD66b. Приведены данные одного из пяти экспериментов.

Сокращение: Лп(а) — липопротеид (а).

количество нейтрофилов выше порогового уровня оставалось независимым фактором наличия диффузного стенозирования коронарного русла (табл. 2).

Исследование влияния Лп(а) на активацию нейтрофильных гранулоцитов в цельной крови и в культуре клеток

Препараты Лп(а) вносили в образцы донорской крови с цитратным антикоагулянтом; конечная концентрация Лп(а) составляла 10 мкг/мл. Внесение препаратов Лп(а) способствовало активации нейтрофилов, оцениваемой по увеличению мембранный экспозиции маркера нейтрофилов CD66b (рис. 2).

В первичной культуре нейтрофилов, выделенных из крови, в отсутствие стимуляторов морфология клеток не менялась, в то время как в присутствии фторболмиристатацетата >70% клеток в течение 3 ч образовывали НВЛ (данные не приведены). При добавлении Лп(а) в конечной концентрации 10 мкг/мл мы также наблюдали формирование НВЛ, 50-70% клеток вступало в нетоз (рис. 3).

Таким образом, Лп(а) способен вызывать активацию нейтрофилов, детектируемую по увеличению экспозиции CD66b клетками в крови, а также образованию НВЛ в культуре.

Обсуждение

Основной и наиболее типичной формой коронарного атеросклероза является сегментарное поражение с вовлечением проксимальных и средних участков коронарных артерий. Диффузные формы, при которых захватываются дистальные участки артерий, ассоциируются с худшими результатами лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и ограничивают проведение прямой реваскуляризации миокарда [1, 2].

Повышенный уровень Лп(а) в крови является доказанным ФР развития атеросклероза в молодом возрасте, причиной преждевременной манифестации ИБС и развития сердечно-сосудистых осложнений [11].

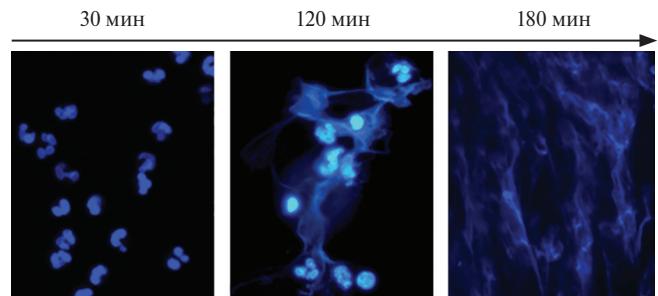


Рис. 3. Динамика образования НВЛ в культуре нейтрофильных гранулоцитов в присутствии Лп(а) в конечной концентрации 10 мкг/мл, x400. Краситель DAPI. Приведены данные одного из пяти экспериментов.

Состояние постоянного низкоинтенсивного воспаления, которое выражается в увеличении концентрации "растворимых" маркеров воспаления и количества моноцитов и нейтрофилов, характерно для процесса старения и сопровождает развитие возраст-ассоциированных заболеваний [12, 13]. Согласно клиническим данным, лейкоцитоз является независимым ФР ИБС, а также ассоциирован с низкой восприимчивостью к медикаментозной терапии у больных пожилого и старческого возраста [4]. В ряде исследований сообщалось, что повышенный уровень нейтрофилов при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза коррелирует с более высоким риском неблагоприятного исхода заболевания [14].

В настоящее время нейтрофилы рассматриваются как активные участники воспалительного процесса при атеросклерозе. Нейтрофилы и продукты их жизнедеятельности, в частности, НВЛ, обнаружены в атеросклеротических бляшках модельных животных и человека [15, 16]. НВЛ образуются вследствие нетоза и состоят из волокон хроматина, а также ядерных, цитоплазматических и гранулярных белков нейтрофилов [17]. В инициации образования НВЛ в стенках артерии участвуют окисленные ЛНП и кристаллы ХС [17].

В настоящем исследовании мы сравнили содержание основных популяций лейкоцитов крови, уровень Лп(а) и другие показатели липидного спектра у перенесших операцию АКШ пациентов с очаговым и диффузным поражением коронарного русла. По концентрации СРБ как общепринятого маркера воспаления группы не различались. При оценке популяций лейкоцитов в зависимости от типа поражения коронарных артерий нами было выявлено более высокое количество нейтрофилов в подгруппе больных с диффузным поражением коронарных артерий относительно больных с очаговым поражением. Данные изменения могут свидетельствовать о более выраженном хроническом воспалении в сосудистой стенке у такой категории больных. При сравнении параметров липидного спектра отмечалась тенденция к более высокому

уровню Лп(а) в подгруппе пациентов с диффузным стенозированием коронарных артерий. При анализе диагностической значимости количества нейтрофилов периферической крови в отношении диффузного типа коронарного стенозирования в подгруппе пациентов с гиперЛп(а) регистрировались более высокие значения площади под РОК-кривой. По сравнению с показателем количества нейтрофилов крови, повышенный уровень Лп(а), по данным регрессионного анализа, имел меньший вклад в развитие такого поражения коронарных артерий.

В экспериментах *in vitro* нами получены подтверждения того, что Лп(а) может активировать нейтрофилы. Внесение образцов Лп(а), полученных из крови пациентов с гиперхолестеринемией, приводило к увеличению экспозиции CD66b клетками в цельной крови и формированию НВЛ в условиях клеточной культуры. Таким образом, Лп(а) может реализовывать свою провоспалительную активность путем активации нейтрофилов.

Воспалительный потенциал Лп(а) может быть опосредован прямым действием входящих в его состав окисленных фосфолипидов на рецепторы клеток врожденного иммунитета, а также его способностью образовывать комплексы с провоспалительными молекулами [7]. Выявление механизмов реализации провоспалительной активности Лп(а) требует дальнейших исследований.

Литература/References

1. Akchurin RS, Shiryaev AA, Vasilev VP, et al. Diffuse coronary disease in coronary surgery (analytical review). Clin Experiment Surg. Petrovsky J. 2018;6:75-81. (In Russ.) Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. и др. Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2018;6:75-81. doi:10.24411/2308-1198-2018-14011.
2. Gould KL, Johnson NP. Physiologic severity of diffuse coronary artery disease: hidden high risk. Circulation. 2015;131:4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013815.
3. Brown R, Lip G, Varma C, Shantsila E. Impact of Mon2 monocyte-platelet aggregates on human coronary artery disease. European Journal of Clinical Investigation. 2018;48:1291-5. doi:10.1111/eci.12911.
4. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. ANZ J Surg. 2015;85:414-9. doi:10.1111/ans.13036.
5. Jackson SM, Perry LA, Borg C, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in vascular surgery: systematic review and meta-analysis. Vasc Endovascular Surg. 2020;54:697-706. doi:10.1177/1538574420951315.
6. Lau FD, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review. JAMA Cardiol. 2022;7:760-9. doi:10.1001/jamacardio.2022.0987.
7. Afanasieva OI, Arefieva TI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) and immunity. In: Lipoprotein(a). Humana press, Springer Nature. 2023:261-74. doi:10.1007/978-3-031-24575-6_16.
8. Gallego HC, Amat-Santos IJ, Llerena S, et al. Distal vessel quality score as a predictor of graft patency after aorto-coronary bypass graft: towards the optimization of the revascularization strategy. Interv Cardiol J. 2015;2:1. doi:10.21767/2471-8157:100010.
9. Afanasieva OI, Tyurina AV, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), immune cells and cardiovascular outcomes in patients with premature coronary heart disease. J Pers Med. 2022;2:269. doi:10.3390/jpm12020269.
10. Pokrovsky SN, Adamova IYu, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF. Immunosorbent for selective removal of lipoprotein (a) from human plasma: in vitro study. Artif Organs. 1991;2:136-40. doi:10.1111/j.1525-1594.1991.tb00771.x.
11. Pirillo A, Catapano AL. Lp(a) as a cardiovascular risk factor. In: Lipoprotein(a). Humana press, Springer Nature. 2023:231-9.
12. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. J Leukoc Biol. 2017;4:977-88. doi:10.1189/jlb.3RI0716-335R.
13. Liang Z, Zhang T, Liu H, et al. Inflammaging: the ground for sarcopenia? Exp Gerontol. 2022;168:111931. doi:10.1016/j.exger.2022.111931.
14. Sreejith G, Johnson J, Jaggars RM, et al. Neutrophils in cardiovascular disease: warmongers, peacemakers, or both? Cardiovasc Res. 2022;118:2596-609. doi:10.1093/cvr/cvab302.
15. Quillard T, Frank G, Mawson T, et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. Curr Opin Lipidol. 2017;28:434-41. doi:10.1093/mol.0000000000000440.
16. Nappi F, Bellomo F, Avtaar Singh SS. Worsening thrombotic complication of atherosclerotic plaques due to neutrophils extracellular traps: a systematic review. Biomedicines. 2023;11:113. doi:10.3390/biomedicines11010113.
17. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. Autoimmun Rev. 2017;11:1160-73. doi:10.1016/j.autrev.2017.09.012.

Ограничения исследования. Дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственную связь изучаемых показателей с типом поражения коронарных артерий. Были включены пациенты старше 60 лет. Учитывая известные возраст-ассоциированные изменения иммунитета, для выявления связи между количеством и составом лейкоцитов с выраженностю поражения коронарного русла у пациентов более молодого возраста требуются дополнительные исследования.

Заключение

Нейтрофильные гранулоциты могут участвовать в формировании диффузных поражений коронарного русла у больных пожилого возраста. Одним из активаторов нейтрофилов может быть Лп(а). Сочетание высоких значений (выше порогового уровня) количества нейтрофилов и уровня Лп(а) повышает шансы развития диффузного атеросклероза коронарных артерий.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-25-00051 "Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза; участие атерогенных липопротеидов в активации клеток" (в рамках гранта выполнены следующие эксперименты: изучение активации в "цельной" крови, изучение образования нейтрофильных внеклеточных ловушек в культуре клеток, выделенных из крови доноров).



Антропометрические особенности и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов разных видов спорта

Гарганеева Н.П.¹, Таминова И.Ф.^{1,2}, Калюжин В.В.¹, Калюжина Е.В.¹, Смирнова И.Н.^{1,3}, Сарычева Т.В.¹

Цель. Оценить антропометрические особенности и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов разных видов спорта.

Материал и методы. Обследовано 136 спортсменов, мужчины. Квалифицированные спортсмены — 116 чел. (возраст 22,07±4,10 года, спортивный стаж 9,56±3,08 года) разделены на группы: I (n=30) спортивная борьба, дзюдо, II (n=27) лыжные гонки, биатлон, III (n=33) пауэрлифтинг, IV (n=26) волейбол. Контрольная (n=20), подготовка <3 лет. Методы: антропометрия с оценкой длины и массы тела, окружности грудной клетки, площади поверхности тела (S тела), индексов массы тела (ИМТ), Пинье, Эрисмана, кистевой и статовой динамометрии; эхокардиография (ЭхоКГ); велоэргометрия с оценкой физической работоспособности (PWC₁₇₀) и максимального потребления кислорода (МПК). Взаимосвязь признаков оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Порог значимости $p<0,05$.

Результаты. Квалифицированные спортсмены по данным ЭхоКГ имели значимые различия морфоструктурных показателей. II группа характеризовалась увеличением объемных размеров левого желудочка (ЛЖ) и выявленными корреляциями ИМТ и S тела с конечно-диастолическим размером ($r=0,602$), конечно-диастолическим объемом ($r=0,591$), конечно-систолическим объемом (КСО) ($r=0,429$), ударным объемом ($r=0,597$), PWC₁₇₀ ($r=0,550$). I и III группы характеризовались увеличением толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП). В I группе отмечены взаимосвязи S тела с ТЗСЛЖ ($r=0,413$); индекса Пинье с МПК ($r=0,623$); PWC₁₇₀ с индексом Эрисмана ($r=0,573$), силой правой ($r=0,610$) и левой кисти ($r=0,515$), мышц спины ($r=0,445$). III группа отличалась наиболее высокими показателями ИМТ и S тела, при этом выявлены взаимосвязи с ТЗСЛЖ ($r=0,426$), ТМЖП ($r=0,409$), массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($r=0,453$), силой мышц спины ($r=0,464$); индекс Эрисмана коррелировал с индексом ММЛЖ ($r=0,359$). В IV группе параметры роста, массы тела и S тела взаимосвязаны с ММЛЖ ($r=0,731$), ТЗСЛЖ ($r=0,523$), ТМЖП ($r=0,399$), КСО ($r=0,504$), конечно-систолическим размером ($r=0,467$), силой правой кисти ($r=0,583$).

Заключение. Установленные корреляционным анализом взаимосвязи показали, что антропометрические особенности являются важными составляющими и критериями оценки функционального состояния кардиогемодинамики квалифицированных спортсменов в зависимости от вида спорта, направленности физических нагрузок, продолжительности подготовки, что необходимо учитывать при достижении спортивных результатов.

Ключевые слова: квалифицированные спортсмены, направленность тренировочного процесса, вид спорта, антропометрия, сердечно-сосудистая система, корреляционный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ²У Клинический врачебно-физкультурный дис-

пансер филиал в городе Нижневартовске, Нижневартовск; ³ФГБУ ФНКЦ медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России, Москва, Россия.

Гарганеева Н.П.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Таминова И.Ф. — соискатель кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины; зав. филиалом, врач по спортивной медицине высшей квалификационной категории, ORCID: 0000-0001-7437-621X, Калюжин В.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ORCID: 0000-0001-9640-2028, Калюжина Е.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ORCID: 0000-0002-7978-5327, Смирнова И.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины; руководитель терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-9010-2419, Сарычева Т.В. — д.и.н., доцент, зав. кафедрой физической культуры и здоровья, и.о. директора Института интегративного здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5258-6443.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): garganeeva@gmail.com; garganeeva.np@gmail.com

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МПК — максимальное потребление кислорода, ПЖ — правый желудочек, ОГК — окружность грудной клетки, ОТС — относительная толщина стенки, ССС — сердечно-сосудистая система, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, PWC₁₇₀ — физическая работоспособность, S тела — площадь поверхности тела.

Рукопись получена 21.07.2023

Рецензия получена 31.08.2023

Принята к публикации 28.09.2023



Для цитирования: Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Смирнова И.Н., Сарычева Т.В. Антропометрические особенности и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов разных видов спорта. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5538. doi:10.15829/1560-4071-2023-5538. EDN GVSHPS

Anthropometric features and functional state of the cardiovascular system in qualified athletes of various sports

Garganeeva N.P.¹, Taminova I.F.^{1,2}, Kalyuzhin V.V.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Smirnova I.N.^{1,3}, Sarycheva T.V.¹

Aim. To assess the anthropometric characteristics and functional state of the cardiovascular system in qualified athletes of various sports.

Material and methods. A total of 136 male athletes were examined. Qualified athletes (n=116) (age, 22,07±4,10 years, sports experience 9,56±3,08 years) were divided into groups: I (n=30) — wrestling, judo, II (n=27) — cross-country skiing,

biathlon, III (n=33) — powerlifting, IV (n=26) — volleyball. Control group (n=20) consisted of those training less than 3 years. We performed anthropometry with assessment of body height and weight, chest circumference, body surface area, body mass index (BMI), Pignet index, Erisman index, grip and back strength test. Echocardiography, cycle ergometry with assessment of physical working capacity

(PWC₁₇₀) and maximum oxygen consumption (MOC). The relationship between traits was assessed using the Spearman rank correlation coefficient (r_s). Critical significance level was $p=0,05$.

Results. According to echocardiography, qualified athletes had significant differences in structural parameters. Group II was characterized by an increase in left ventricular (LV) volumetric dimensions and identified correlations of BMI and body surface area with end-diastolic dimension ($r=0,602$), end-diastolic volume ($r=0,591$), end-systolic volume (ESV) ($r=0,429$), stroke volume ($r=0,597$), PWC₁₇₀ ($r=0,550$). Groups I and III were characterized by an increase in LV posterior wall (LVPWT) and interventricular septal (IVST) thickness. In group I, there was a relationship between body surface area and LVPWT ($r=0,413$); Pignet index with MOC ($r=0,623$); PWC₁₇₀ with Erisman index ($r=0,573$), strength of the right ($r=0,610$) and left hand ($r=0,515$), back muscles ($r=0,445$). Group III had the highest BMI and body surface area, while relationships were identified with LVPWT ($r=0,426$), IVST ($r=0,409$), LV mass (LVM) ($r=0,453$), and back muscle strength ($r=0,464$); the Erisman index correlated with LVM index ($r=0,359$). In group IV, the parameters of height, body weight and body surface area are interrelated with LVM ($r=0,731$), LVPWT ($r=0,523$), IVST ($r=0,399$), ESV ($r=0,504$), end-systolic dimension ($r=0,467$), right hand strength ($r=0,583$).

Conclusion. The relationships established by correlation analysis showed that anthropometric features are important components and criteria for assessing cardiac hemodynamics function in qualified athletes, depending on the type of sport and the duration of training, which must be taken into account when achieving sports results.

Keywords: qualified athletes, orientation of the training process, type of sport, anthropometry, cardiovascular system, correlation analysis.

Relationships and Activities: none.

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Clinical Physician-Sports Dispensary, Nizhnevartovsk; ³Federal Scientific and Clinical Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Tomsk, Russia.

Garganeeva N. P.* ORCID: 0000-0002-7353-7154, Taminova I. F. ORCID: 0000-0001-7437-621X, Kalyuzhin V. V. ORCID: 0000-0001-9640-2028, Kalyuzhina E. V. ORCID: 0000-0002-7978-5327, Smirnova I. N. ORCID: 0000-0002-9010-2419, Sarycheva T. V. ORCID: 0000-0001-5258-6443.

*Corresponding author: garganeeva@gmail.com; garganeeva.np@gmail.com

Received: 21.07.2023 **Revision Received:** 31.08.2023 **Accepted:** 28.09.2023

For citation: Garganeeva N. P., Taminova I. F., Kalyuzhin V. V., Kalyuzhina E. V., Smirnova I. N., Sarycheva T. V. Anthropometric features and functional state of the cardiovascular system in qualified athletes of various sports. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5538. doi:10.15829/1560-4071-2023-5538. EDN GVSHPS

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Антропометрия является методом, широко используемом в спорте для оценки физических характеристик и отбора спортсменов, что может улучшить их спортивные результаты.

Что нового?

- Показано, что антропометрические особенности являются важными составляющими и критериями оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов.
- Установленные корреляционным анализом взаимосвязи характерных антропометрических параметров и показателей кардиогемодинамики определяются видом спорта, продолжительностью подготовки и направленностью тренировочного процесса.

Возможный вклад в клиническую практику

- Необходим динамический контроль антропометрических данных и показателей кардиогемодинамики в процессе подготовки квалифицированных спортсменов и в прогнозировании спортивных результатов.

Система подготовки спортсменов в профессиональном спорте характеризуется возрастанием интенсивности тренировочного процесса, что неизбежно оказывает влияние на формирование антропометрических особенностей спортсменов и регулятор-

Key messages

What is already known about the subject?

- Anthropometry is a method widely used in sports to evaluate physical characteristics and select athletes that can improve performance.

What might this study add?

- Anthropometric characteristics are important components and criteria for assessing the cardiovascular system function in qualified athletes.
- The relationships between characteristic anthropometric parameters and cardiac hemodynamics established by correlation analysis are determined by the type of sport and the duration of training.

How might this impact on clinical practice?

- Dynamic monitoring of anthropometric data and cardiac hemodynamics is necessary in the process of training qualified athletes and in predicting sports results.

ные механизмы, обеспечивающие функциональное состояние органов и систем [1, 2]. При воздействии систематических физических нагрузок главным критерием оценки максимальной производительности спортсменов является функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) как важное условие высокой физической работоспособности для достижения спортивных результатов [3, 4]. В связи с тем, что уровень физической работоспособности имеет прямую зависимость от параметров физического развития атлетов, антропометрические пока-

затели позволяют установить типы функциональной конституции, характер которых зависит от вида выполняемой нагрузки [5, 6]. Антропометрические особенности во многом определяют реакцию организма на физические упражнения, оказывают влияние на развитие выносливости, силы, скорости, ловкости, восстановление после больших физических и психических напряжений тренировочного процесса [7, 8]. Антропометрическая оценка является широко применяемой методологией в спорте, т.к. антропометрические характеристики необходимы спортсменам для успешного выступления в элитных видах спорта на выносливость [9, 10]. Использование современных технологий в рамках медико-биологического контроля физического развития и функционального состояния атлетов является одной из наиболее актуальных задач подготовки в спорте высших достижений [1, 3, 11, 12].

Изучение антропометрических и функциональных составляющих здоровья квалифицированных спортсменов легко в основу настоящего исследования.

Цель исследования — оценить антропометрические особенности и функциональное состояние ССС у квалифицированных спортсменов разных видов спорта.

Материал и методы

На базе клинического врачебно-физкультурного диспансера проведено комплексное обследование 136 спортсменов. Отбор спортсменов для включения в исследование регламентировался действующими нормативными документами на основании Федерального закона от 04.12.2007 № 329-ФЗ (ред. от 28.04.2023) "О физической культуре и спорте в Российской Федерации".

Критерии включения. Спортсмены мужского пола в возрасте до 35 лет, имеющие спортивные разряды: кандидат в мастера спорта, первый спортивный разряд и спортивные звания — мастер спорта России международного класса, мастер спорта России. Заключение о допуске к тренировкам и к участию в спортивных соревнованиях по результатам углубленного медицинского обследования. Отсутствие патологии ССС, нарушений ритма сердца высоких градаций, острых и хронических заболеваний других органов и систем. Письменное информированное согласие каждого спортсмена на участие в исследовании. Положительное решение локального этического комитета.

Критерии исключения: женский пол, возраст 35 лет и старше, наличие в анамнезе или впервые выявленная сердечно-сосудистая патология, наличие острых или обострение хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

Спортсмены были разделены на группы в соответствии с видами спорта и продолжительностью спортивной подготовки. Основные четыре группы представлены квалифицированными спортсменами

мужского пола — 116 чел. (возраст $22,07 \pm 4,10$ года, спортивный стаж $9,56 \pm 3,08$ года). Первая группа (I), возраст $23,17 \pm 3,9$ года — спортивная борьба, дзюдо ($n=30$), тренировочный процесс направлен на развитие скоростно-силовых качеств. Вторая группа (II), возраст $20,22 \pm 3,5$ года — лыжные гонки, биатлон ($n=27$), развивающие выносливость. Третья группа (III), возраст $22,88 \pm 4,97$ года — пауэрлифтинг ($n=33$), тренирующие развитие абсолютной силы. Четвертая группа (IV), возраст $21,73 \pm 3,05$ года — волейбол ($n=26$), игровой вид, развивающий ловкость, силу, скорость и выносливость. Пятая группа (V) — контрольная ($n=20$), возраст $17,95 \pm 1,5$ года, спортивная подготовка <3 лет. Продолжительность спортивной подготовки квалифицированных спортсменов соответствует этапу спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства, составив у атлетов I группы — $11,30 \pm 2,51$ года, II группы — $9,00 \pm 3,03$ года, III группы — $6,7 \pm 1,98$ года, IV группы — $11,65 \pm 1,77$ года.

Распределение спортсменов по видам спорта осуществлялось в зависимости от типа физических нагрузок (динамических и/или статических), их сочетания и интенсивности (низкая, средняя и высокая) [13]. В соответствии с классификацией в работе представлены следующие виды спорта: лыжные гонки, биатлон (высокодинамический и среднестатический тип нагрузки); спортивная борьба, дзюдо (средне- и низкодинамический и высоко- и среднестатический тип нагрузки); пауэрлифтинг (низкодинамический и высокостатический тип нагрузки); волейбол (среднединамический и низкостатический тип нагрузки). В зависимости от преобладания динамического или статического компонентов и интенсивности нагрузки учитывались гемодинамические изменения при длительных тренировках [14].

Для оценки физического развития спортсменов применялись основные антропометрические параметры: рост (см), вес (масса тела, кг), окружность грудной клетки (ОГК, см) в покое, на вдохе, на выдохе, площадь поверхности тела (S тела, m^2), индекс массы тела (ИМТ, kg/m^2), показатель крепости телосложения Пинье (у.е.), индекс Эрисмана (индекс пропорциональности развития грудной клетки, см).

Определение силовых показателей проводилось с помощью кистевого динамометра (кг) для измерения силы мышцы кисти (правой и левой) и станового динамометра (кг) для оценки силы мышц разгибателей спины.

Функциональные методы исследования ССС: эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрический тест для оценки физической работоспособности (PWC_{170} , kgm/min) на стресс системе "Cardiosoft" по методу Карпмана В.Л. (1988). Непрямым методом по величине PWC_{170} рассчитывали максимальное потребление кислорода (МПК, $ml/min/kg$).

Таблица 1

Характеристика антропометрических данных и индексов физического развития

Показатели	Группа I, n=30	Группа II, n=27	Группа III, n=33	Группа IV, n=26	Группа V, контроль, n=20	Значимость различия (р)	
						Междугруппа I-IV	Междуконтролем I-IV
Рост, см	174,0 (169,0; 180,0)	177,0 (173,0; 181,0)	177,0 (172,0; 180,0)	200,0 (195,0; 203,0)	173,5 (169,0; 178,5)	$p_{1-2}=0,1503$ $p_{1-3}=0,0403$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}=0,4620$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,0100$ $p_{1-5}=0,7892$ $p_{2-5}=0,0569$ $p_{3-5}=0,2789$ $p_{4-5}<0,0001$
					179,0 (173,0; 186,5)		
Масса тела, кг	74,5 (65,0; 85,0)	65,0 (60,0; 70,0)	83,0 (76,0; 90,0)	87,5 (84,0; 97,0)	68,5 (64,0; 72,0)	$p_{1-2}=0,0023$ $p_{1-3}=0,0403$ $p_{1-4}=0,0002$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}=0,0506$	$p_{\Sigma-5}=0,0002$ $p_{1-5}=0,0140$ $p_{2-5}=0,4259$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,0001$
					78,0 (66,0; 87,5)		
S тела, м ²	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,9)	2,0 (1,9; 2,1)	2,2 (2,1; 2,3)	1,8 (1,7; 1,9)	$p_{1-2}=0,0377$ $p_{1-3}=0,0631$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}=0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,0006$ $p_{1-5}=0,0684$ $p_{2-5}=0,7796$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,0001$
					2,0 (1,8; 2,2)		
ОГК в покое, см	94,0 (92,0; 103,0)	87,0 (83,0; 90,0)	97,0 (90,0; 104,0)	95,5 (91,0; 101,0)	88,5 (85,0; 91,0)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,7565$ $p_{1-4}=0,8114$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}=0,7078$	$p_{\Sigma-5}=0,0026$ $p_{1-5}=0,0006$ $p_{2-5}=0,2223$ $p_{3-5}=0,0003$ $p_{4-5}=0,0001$
					94,0 (89,0; 100,8)		
ИМТ, кг/м ²	24,8 (23,6; 26,8)	20,8 (19,3; 22,5)	25,9 (24,3; 29,0)	22,4 (21,3; 23,6)	22,7 (20,6; 23,9)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,0918$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}=0,0027$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,0478$ $p_{1-5}=0,0007$ $p_{2-5}=0,0212$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}=0,9823$
					23,9 (22,1; 26,6)		
Индекс Пинье, у.е.	-0,5 (-13,0; 11,0)	24,0 (16,0; 32,0)	-3,0 (-15,0; 7,0)	11,0 (4,0; 19,0)	16,5 (9,0; 25,5)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,3782$ $p_{1-4}=0,0023$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}=0,0005$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,0210$ $p_{1-5}=0,0007$ $p_{2-5}=0,0656$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}=0,1906$
					12,0 (-1,0; 21,8)		
Индекс Эрисмана, см	9,0 (7,5; 12,5)	-2 (-5,5; 1,5)	9,0 (5,5; 11,5)	-3,0 (-6,0; 0)	-1,5 (-3,0; 6,25)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}=0,7567$ $p_{1-4}=0,0023$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{2-4}=0,3923$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,1001$ $p_{1-5}=0,0003$ $p_{2-5}=0,3325$ $p_{3-5}=0,0002$ $p_{4-5}=0,1007$
				3,0 (-1,8; 10,0)			

Примечание: результаты представлены в виде (Ме [Q₁; Q₃]).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОГК — окружность грудной клетки, S тела — площадь поверхности тела.

Таблица 2

Силовые показатели по результатам динамометрии

Показатели	Группа I, n=30	Группа II, n=27	Группа III, n=33	Группа IV, n=26	Группа V, контроль, n=20	Значимость различия (р)	
						Междугруппа I-IV	Междуконтролем и I-IV
Кистевая динамометрия (правая кисть), кг	48,0 (40,0; 51,0) 44,0 (38,0; 50,0)	35,0 (30,0; 43,0)	48,0 (40,0; 52,0)	48,0 (40,0; 50,0)	33,5 (30,0; 40,0)	p ₁₋₂ =0,0007 p ₁₋₃ =0,7817 p ₁₋₄ =1,0 p ₂₋₃ =0,0001 p ₂₋₄ =0,0006 p ₃₋₄ =0,7761	p ₂₋₅ =0,0002 p ₁₋₅ =0,0001 p ₂₋₅ =0,6330 p ₃₋₅ =0,0001 p ₄₋₅ =0,0002
Кистевая динамометрия (левая кисть), кг	40,0 (39,0; 48,0) 40,0 (34,3; 48,0)	34,0 (30,0; 40,0)	44,0 (38,0; 50,0)	40,0 (40,0; 50,0)	31,5 (30,0; 40,0)	p ₁₋₂ =0,0034 p ₁₋₃ =0,4091 p ₁₋₄ =0,6283 p ₂₋₃ =0,0007 p ₂₋₄ =0,0017 p ₃₋₄ =0,6874	p ₂₋₅ =0,0018 p ₁₋₅ =0,0033 p ₂₋₅ =0,7604 p ₃₋₅ =0,0006 p ₄₋₅ =0,0005
Становая динамометрия, кг	175,0 (140,0; 200,0) 170,0 (140,0; 200,0)	140,0 (110,0; 150,0)	200,0 (180,0; 220,0)	147,5 (130,0; 170,0)	140,0 (120,0; 160,0)	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0022 p ₁₋₄ =0,0312 p ₂₋₃ <0,0001 p ₂₋₄ <0,0001 p ₃₋₄ <0,0001	p ₂₋₅ =0,0058 p ₁₋₅ =0,0024 p ₂₋₅ =0,2193 p ₃₋₅ <0,0001 p ₄₋₅ =0,1437

Примечание: результаты представлены в виде (Ме [Q₁; Q₃]).

ЭхоКГ проводилась на ультразвуковой системе "Sequoia 512" (Acuson, США) с регистрацией изображения в М и В режимах. Анализировались морфо-структурные показатели левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР, см), конечно-систолический размер (КСР, см), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см), толщина задней стенки (ТЗСЛЖ, см), конечно-диастолический объем (КДО, мл), конечно-систолический объем (КСО, мл), масса миокарда (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда (иММЛЖ, г/м²), относительная толщина стенки (ОСТ), ударный объем (УО, мл), фракция выброса (ФВ, %), минутный объем кровотока (МОК, л/мин); показатели правого желудочка (ПЖ, см), аорты (АО, см) [15].

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Каждый спортсмен, участник исследования, подписал информированное согласие с соблюдением добровольности обследования.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета стандартных программ Statistica for Windows (V. 10.0). Проверку выборки на нормальность распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова. Для анализа количественных признаков двух несвязных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Применялась описательная статистика, где средние выборочные значения представлены в M±SD. Для представления количественных переменных с распределением, отличающимся от нормаль-

ного, приведены медиана (Ме) и интерквартильный размах [Q₁; Q₃]. Оценка взаимосвязи количественных и порядковых признаков проводилась при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех процедурах статистического анализа пороговый уровень значимости (р) равен 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика антропометрических данных и индексов физического развития атлетов. Выявленные различия между квалифицированными спортсменами и контрольной группой показали, что спортсмены, подготовка которых не превышала 3 года, имели более низкие параметры роста (р=0,0100), массы тела (р=0,0002), S тела (р=0,0006), ОГК в покое (р=0,0026).

В группах квалифицированных атлетов обнаружены значимые различия параметров в зависимости от спортивной специализации. Во II группе показатели массы тела, ОГК и S тела были ниже, чем в I, III и в IV группах. Спортсмены IV группы отличались более высокими параметрами роста, массы тела, S тела.

Соответственно ИМТ спортсмены I, II и VI групп имели нормальную массу тела. Однако у II группы ИМТ был ниже в сравнении с I группой, III группой, IV группой и контролем. Показатель ИМТ у спортсменов III группы соответствовал избыточной массе тела, т.к. тренировочный процесс атлетов направлен на развитие абсолютной силы и мышечной массы.

У квалифицированных спортсменов также определялись существенные различия показателей пропорциональности развития грудной клетки и крепости телосложения (табл. 1).

Оценка по индексу Эрисмана показала, что атлеты I и III групп имеют хорошее развитие грудной клетки соответственно индексу 9,0 за счет максимальной мышечной силы в процессе тренировок высоко- и среднестатической интенсивности и значимо различаются со II и IV группами.

Индекс Эрисмана, равный -2 и -3,0, указывает на узкую грудную клетку у атлетов II и IV групп в результате физических нагрузок высокодинамической интенсивности у лыжников/биатлонистов и среднединамической — у волейболистов.

У спортсменов I и III групп, развивающих скоростно-силовые качества и абсолютную силу, в отличие от II и IV групп, индекс Пинье достигал отрицательных значений, характеризующих крепкое и очень крепкое телосложение в группе единоборств и пауэрлифтинга, не обнаружив различий.

В таблице 2 результаты кистевой и становой динамометрии отражают различия силовых показателей. У квалифицированных спортсменов силовые показатели оказались значимо выше, чем в группе контроля, по данным оценки мышц правой кисти, мышц левой кисти, разгибателей мышц спины.

Среди квалифицированных спортсменов более высокие показатели кистевой и становой динамометрии были характерны для I, III и IV групп в отличии от II группы, развивающей выносливость и соответственно уступающей по силе мышц правой кисти, силе мыши левой кисти, силе мышц спины.

У спортсменов I, III, IV групп высокие силовые показатели обусловлены интенсивностью физической нагрузки, направленной на развитие мышечной силы и скоростно-силовых качеств. Наиболее высокие показатели становой динамометрии в сравнении с другими группами отмечены у спортсменов III группы, характеризующие высокую степень развития мышц кистей и разгибателей спины.

В связи с тем, что антропометрические особенности и силовые показатели являются факторами, влияющими на спортивные результаты, представляется актуальным провести корреляционный анализ данных параметров с показателями функционального состояния ССС.

В ходе анализа были установлены взаимосвязи показателей физического развития, внутрисердечной гемодинамики, уровня физической работоспособности и МПК. В нашей работе показаны отдельные результаты исследования.

Структурно-функциональная характеристика групп по данным ЭхоКГ представлена в таблице 3. Морфоструктурные показатели указывают на выявленные различия ряда параметров (при сохраненных в пределах диапазона средне нормативных значений) в группах квалифицированных спортсменов, а также в сравнении с группой контроля.

В группах квалифицированных спортсменов не обнаружено нарушений сократительной функции ЛЖ, показатели ФВ не имели значимых различий. Не выявлено различий показателей иММЛЖ между группами, но их значения были выше, чем в группе контроля. Оценка иММЛЖ и индекса ОТС в группах квалифицированных атлетов соответствует нормальному геометрии ЛЖ при значениях иММЛЖ $\leq 115 \text{ г/м}^2$ и ОТС $\leq 0,42$, согласно данным литературы [1, 15].

У спортсменов II группы при продолжительных высокодинамических физических нагрузках, развивающих выносливость, в сравнении с атлетами с высоко- и среднестатическим типом нагрузки, определялись более высокие морфоструктурные параметры, отражающие объемы и размеры ЛЖ: КДР, КСР, КДО, КСО, а также УО.

Спортсмены II группы также отличались высоким уровнем физической работоспособности PWC₁₇₀ 1560,0 кгм/мин (1313,0; 1730,0) ($p_{1-2}=0,0090$; $p_{2-3}<0,0001$) и высоким уровнем МПК 68,00 мл/мин кг (63,81; 72,88) ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0001$) за счет высокой эффективной аэробной производительности.

Важными составляющими оценки функционального состояния ССС для спортсменов II группы являются выявленные корреляционным анализом взаимосвязи. Спортсмены характеризовались высоким уровнем корреляций антропометрических показателей: массы тела с ростом ($r=0,678$), S тела ($r=0,861$), ОГК ($r=0,775$), ИМТ ($r=0,837$); ОГК с индексом Эрисмана ($r=0,826$), ИМТ ($r=0,782$), отвечающим критериям конституции представителей лыжного спорта и биатлона.

На соответствие физического развития и состояния кардиогемодинамики спортсменов указывают взаимосвязи антропометрических показателей (ИМТ, ОГК, S тела), показателей объемных размеров ЛЖ, физической работоспособности и МПК. Так, корреляции ИМТ с КДР ($r=0,602$), КДО ($r=0,591$), КСО ($r=0,429$), иММЛЖ ($r=0,420$), УО ($r=0,597$); ОГК с КДР ($r=0,430$), КДО ($r=0,428$), УО ($r=0,498$), S тела с КДР ($r=0,403$), УО ($r=0,415$), PWC₁₇₀ ($r=0,550$).

Подтверждением наиболее высокого уровня функциональных резервов гемодинамики у спортсменов II группы являются корреляционные связи УО с КДР ($r=0,771$), КДО ($r=0,750$), иММЛЖ ($r=0,588$), ПЖ ($r=0,641$); КДО с ПЖ ($r=0,574$), КСО ($r=0,782$), иММЛЖ ($r=0,830$), УО ($r=0,750$); PWC₁₇₀ с МПК ($r=0,746$), ФВ ($r=0,447$), ОТС ($r=0,381$).

Отмечены корреляции спортивного стажа с КДР ($r=0,520$), КДО ($r=0,497$), КСО ($r=0,494$), КСР ($r=0,422$), уровнем УО ($r=0,452$), массой тела ($r=0,546$), ИМТ ($r=0,472$).

У спортсменов I и III групп со средне- и высокостатической и средне- и низкодинамической интенсивностью нагрузок, тренировочный процесс которых направлен на развитие абсолютной силы

Таблица 3

Морфоструктурная характеристика спортсменов по данным ЭхоКГ

Показатели	Группа I, n=30	Группа II, n=27	Группа III, n=33	Группа IV, n=26	Группа V, контроль, n=20	Значимость различия (р)	
						Между I-IV	Между контролем и I-IV
ТЗСЛЖ, см	0,9 (0,85; 0,95)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,8 (0,8; 0,9)	$p_{1-2}=0,2666$ $p_{1-3}=0,1523$ $p_{1-4}=0,0175$ $p_{2-3}=0,0133$ $p_{2-4}=0,0013$ $p_{3-4}=0,2190$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}=0,0023$ $p_{2-5}=0,1089$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,0001$
	0,9 (0,9; 1,0)						
ТМЖП, см	0,98 (0,9; 1,05)	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,9; 1,05)	1,0 (0,9; 1,05)	0,8 (0,8; 0,9)	$p_{1-2}=0,1030$ $p_{1-3}=0,6797$ $p_{1-4}=0,3365$ $p_{2-3}=0,0481$ $p_{2-4}=0,0159$ $p_{3-4}=0,6251$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$ $p_{2-5}=0,0071$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,0001$
	1,0 (0,9; 1,0)						
КДР, см	5,1 (4,9; 5,2)	5,1 (4,9; 5,5)	5,0 (4,8; 5,2)	5,0 (4,8; 5,2)	4,8 (4,7; 5,1)	$p_{1-2}=0,2038$ $p_{1-3}=0,4532$ $p_{1-4}=0,0002$ $p_{2-3}=0,0398$ $p_{2-4}=0,1374$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}=0,0001$ $p_{1-5}=0,0044$ $p_{2-5}=0,0011$ $p_{3-5}=0,0270$ $p_{4-5}<0,0001$
	5,1 (4,9; 5,4)						
КСР, см	3,1 (2,9; 3,4)	3,3 (3,2; 3,6)	3,2 (3,0; 3,4)	3,3 (3,1; 3,6)	3,1 (3,0; 3,3)	$p_{1-2}=0,0241$ $p_{1-3}=0,7463$ $p_{1-4}=0,0233$ $p_{2-3}=0,0475$ $p_{2-4}=0,9216$	$p_{\Sigma-5}=0,1101$ $p_{1-5}=0,9048$ $p_{2-5}=0,0195$ $p_{3-5}=0,4388$ $p_{4-5}=0,0223$
	3,3 (3,1; 3,5)						
КДО, мл	121,0 (111,0; 132,0)	124,0 (117,0; 147,0)	119,0 (109,0; 130,0)	141,0 (131,0; 144,0)	108,0 (101,0; 121,0)	$p_{1-2}=0,1117$ $p_{1-3}=0,4247$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0403$ $p_{2-4}=0,0893$ $p_{3-4}<0,0001$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}=0,0060$ $p_{2-5}=0,0005$ $p_{3-5}=0,0318$ $p_{4-5}<0,0001$
	125,0 (114,0; 141,0)						
КСО, мл	39,0 (33,0; 47,0)	46,0 (40,0; 54,0)	42,0 (35,0; 46,0)	44,5 (40,0; 53,0)	37,5 (33,0; 42,5)	$p_{1-2}=0,0493$ $p_{1-3}=0,7937$ $p_{1-4}=0,0254$ $p_{2-3}=0,0481$ $p_{2-4}=0,9433$ $p_{3-4}=0,0635$	$p_{\Sigma-5}=0,0529$ $p_{1-5}=0,5590$ $p_{2-5}=0,0184$ $p_{3-5}=0,2998$ $p_{4-5}=0,0089$
	43,0 (36,0; 50,0)						
ММЛЖ, г	167,8 (156,7; 185,2)	170,6 (138,3; 203,0)	179,8 (151,3; 200,7)	195,2 (179,9; 218,7)	132,2 (125,8; 148,3)	$p_{1-2}=0,1278$ $p_{1-3}=0,7453$ $p_{1-4}=0,0005$ $p_{2-3}=0,6557$ $p_{2-4}=0,0078$ $p_{3-4}=0,0068$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}<0,0001$ $p_{2-5}=0,0007$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,0001$
	178,4 (158,4; 204,8)						
иММЛЖ, г/м ²	90,3 (80,7; 96,2)	95,3 (77,3; 114,4)	88,7 (74,7; 97,9)	88,4 (85,0; 95,6)	76,7 (69,1; 83,5)	$p_{1-2}=0,2666$ $p_{1-3}=0,5402$ $p_{1-4}=0,7737$ $p_{2-3}=0,1373$ $p_{2-4}=0,3234$ $p_{3-4}=0,4498$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}=0,0001$ $p_{2-5}=0,0001$ $p_{3-5}=0,0025$ $p_{4-5}<0,0001$
	89,7 (80,9; 98,5)						
ПЖ, см	2,4 (2,1; 2,4)	2,3 (2,1; 2,6)	2,3 (2,1; 2,4)	2,5 (2,3; 2,6)	2,2 (1,9; 2,3)	$p_{1-2}=0,8291$ $p_{1-3}=0,5772$ $p_{1-4}=0,0313$ $p_{2-3}=0,3492$ $p_{2-4}=0,4285$ $p_{3-4}=0,0175$	$p_{\Sigma-5}=0,0038$ $p_{1-5}=0,0152$ $p_{2-5}=0,0314$ $p_{3-5}=0,0949$ $p_{4-5}=0,0005$
	2,4 (2,1; 2,5)						
ФВ ЛЖ, %	67,0 (65,0; 72,0)	70 (64,0; 70,0)	65,0 (63,0; 69,0)	68,0 (64,0; 72,0)	71,5 (64,5; 75,0)	$p_{1-2}=0,8479$ $p_{1-3}=0,2206$ $p_{1-4}=0,8630$ $p_{2-3}=0,1860$ $p_{2-4}=0,8518$ $p_{3-4}=0,3099$	$p_{\Sigma-5}=0,0192$ $p_{1-5}=0,1023$ $p_{2-5}=0,0502$ $p_{3-5}=0,0340$ $p_{4-5}=0,2229$
	67,0 (64,0; 72,0)						

Таблица 3. Продолжение

Показатели	Группа I, n=30	Группа II, n=27	Группа III, n=33	Группа IV, n=26	Группа V, контроль, n=20	Значимость различия (р)	
						Между I-IV	Между контролем и I-IV
УО, мл	80,5 (71,0; 92,0)	87,0 (77,0; 94,0)	78,0 (72,0; 82,0)	91,5 (83,0; 101,0)	71,0 (65,5; 73,5) 82,0 (73,0; 93,0)	$p_{1-2}=0,1458$ $p_{1-3}=0,3285$ $p_{1-4}=0,0044$ $p_{2-3}=0,0145$ $p_{2-4}=0,1763$ $p_{3-4}=0,0001$	$p_{\Sigma-5}<0,0001$ $p_{1-5}=0,0026$ $p_{2-5}=0,0001$ $p_{3-5}=0,0094$ $p_{4-5}<0,0001$
OTC	0,36 (0,33; 0,38)	0,37 (0,32; 0,38)	0,38 (0,36; 0,40)	0,37 (0,35; 0,38)	0,34 (0,33; 0,36) 0,36 (0,34; 0,39)	$p_{1-2}=0,00558$ $p_{1-3}=0,03432$ $p_{1-4}=0,39196$ $p_{2-3}=0,00100$ $p_{2-4}=0,00520$ $p_{3-4}=0,24028$	$p_{\Sigma-5}=0,05207$ $p_{1-5}=0,14399$ $p_{2-5}=0,02754$ $p_{3-5}=0,00089$ $p_{4-5}=0,02953$

Примечание: результаты представлены в виде (Me [Q₁; Q₃]).

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

и скорости и скоростной силы, морфоструктурные изменения характеризовались увеличением толщины стенок без увеличения размеров полости ЛЖ, и также различались с группой контроля (табл. 3).

Спортсмены I группы имели более высокие уровни PWC₁₇₀ 1352,5 (1100,0; 1520,0) кгм/мин и МПК 53,55 (47,56; 58,89) мл/мин/кг в сравнении с III группой, где аналогичные показатели были наиболее низкими, соответственно, PWC₁₇₀ 1120,0 кгм/мин (976,0; 1252,0) ($p_{1-3}=0,0035$), МПК 42,04 мл/мин/кг (38,76; 48,47) ($p_{1-3}<0,0001$), что обусловлено у борцов наличием динамического компонента физической нагрузки средней интенсивности, направленного на развитие общей выносливости, но уступали лыжникам/биатлонистам II группы ($p_{1-2}=0,0090$; $p_{1-2}=0,0001$). Тогда как высокая интенсивность статического компонента способствует у борцов развитию скоростно-силовых качеств, крепкого телосложения, высоким силовым показателям мышц кистей и спины и хорошему развитию грудной клетки.

Антropометрические особенности конституции группы единоборств подтверждаются выявленными взаимосвязями: ИМТ с ОГК ($r=0,844$), массой тела ($r=0,859$), силой мышц спины ($r=0,654$), силой правой кисти ($r=0,621$), силой левой кисти ($r=0,422$), индексом Эрисмана ($r=0,771$). Наличие отрицательных корреляций показателя МПК с ростом ($r=-0,633$), массой тела ($r=-0,801$), ИМТ ($r=-0,697$) объясняется весовыми категориями борцов.

Направленность физической нагрузки у атлетов I группы определила следующие корреляционные взаимосвязи антропометрических показателей и функциональных параметров: S тела с УО ($r=0,400$), ТЗСЛЖ ($r=0,413$), ММЛЖ ($r=0,476$), КДО ($r=0,433$), КДР ($r=0,411$). Индекс Пинье коррелиро-

вал с МПК ($r=0,623$); PWC₁₇₀ с индексом Эрисмана ($r=0,573$), силой правой кисти ($r=0,610$) и левой кисти ($r=0,515$), силой мышц спины ($r=0,445$).

У спортсменов III группы с высокой интенсивностью статических и низкой интенсивностью динамических нагрузок морфоструктурные характеристики отличались увеличением показателей ТЗСЛЖ и ТМЖП в сравнении со II группой динамического вида спорта (табл. 3).

При этом, как было указано выше, у атлетов группы пауэрлифтинга отмечены наиболее низкие показатели физической работоспособности PWC₁₇₀, уровня МПК и уровня УО относительно других групп с высоко- и среднединамическим типом нагрузки. Значимое снижение PWC₁₇₀ ($p_{1-3}=0,0035$; $p_{2-3}<0,0001$; $p_{3-4}=0,0001$), МПК ($p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}=0,0001$; $p_{3-4}=0,0001$) и УО ($p_{2-3}=0,0145$; $p_{3-4}=0,0001$) объясняется тем, что мышечная деятельность спортсменов III группы обеспечивается анаэробным механизмом энергообеспечения и направлена преимущественно на развитие абсолютной силы и скорости с минимальной потребностью в развитии выносливости.

Для группы пауэрлифтинга характерными физическими особенностями являются очень крепкое телосложение, высокие показатели кистевой динамометрии и особенно высокий уровень становой динамометрии, развитая грудная клетка, избыточная масса тела, большая S тела, отражающими высокие корреляции отличительных для спортивной конституции III группы антропометрических и функциональных признаков.

С учетом их антропометрических характеристик выявлены взаимосвязи показателей: S тела с ТЗСЛЖ ($r=0,426$), ТМЖП, ($r=0,409$), ММЛЖ ($r=0,453$); ИМТ с массой тела ($r=0,884$), ОГК ($r=0,756$), силой правой кисти ($r=0,380$) и левой кисти ($r=0,390$), силой мышц

спины ($r=0,464$), индексом Эрисмана ($r=0,722$), УО ($r=0,363$), индексом Пинье ($r=-0,939$). Индекс Эрисмана коррелировал с иММЛЖ ($r=0,359$), ОГК ($r=0,904$), индексом Пинье ($r=-0,868$).

В связи с особенностями кардиогемодинамики у атлетов III группы отмечен высокий уровень корреляций иММЛЖ с ТЗСЛЖ ($r=0,760$), ТМЖП ($r=0,788$); ОТС с ТЗСЛЖ ($r=0,717$), ТМЖП ($r=0,547$). Спортивный стаж коррелировал с иММЛЖ ($r=0,355$).

Спортсменов IV группы характеризуют не только наиболее высокие параметры роста, массы тела, S тела, силовые показатели кистевой динамометрии, соответствующие особенностям конституции и специфике спортивной деятельности, но и более высокие показатели ММЛЖ, ТЗСЛЖ, КДО, КДР (табл. 3).

Обусловленные среднединамическим и низкостатическим типом нагрузки и физическими особенностями у волейболистов, в сравнении с I и III группами, обнаружены высокие уровни PWC₁₇₀ 1502,0 (1300,0; 1808,0) кгм/мин ($p_{1-4}=0,0150$; $p_{3-4}=0,0001$), МПК 50,30 (48,90; 54,00) ($p_{3-4}=0,0001$), УО 91,5 (83,0; 101,0) мл ($p_{1-4}=0,0044$; $p_{3-4}=0,0001$).

Особенности кардиогемодинамики атлетов IV группы соответствовали выявленным корреляциям показателей УО с ФВ ($r=0,569$), МПК ($r=0,432$); иММЛЖ с ТЗСЛЖ ($r=0,645$), ТМЖП ($r=0,590$), ОТС ($r=0,509$); PWC₁₇₀ с МПК ($r=0,742$).

На наличие взаимосвязи антропометрических и морфоструктурных параметров указывают установленные корреляционным анализом взаимосвязи: S тела с ТЗСЛЖ ($r=0,523$), ММЛЖ ($r=0,731$), КДР ($r=0,416$), КСО ($r=0,504$), КСР ($r=0,467$), ростом ($r=0,778$), массой тела ($r=0,911$), силой правой кисти ($r=0,451$); роста с ММЛЖ ($r=0,488$); массы тела с ТЗСЛЖ ($r=0,400$), ТМЖП ($r=0,399$), ММЛЖ ($r=0,705$), силой правой кисти ($r=0,583$) и левой кисти ($r=0,494$). Выявлены корреляции спортивного стажа с КСР ($r=0,447$) и PWC₁₇₀ ($r=0,426$).

Результаты исследования с использованием антропометрических и структурно-функциональных показателей ССС свидетельствуют об установлении взаимосвязей между особенностями физического развития спортсменов, морфоструктурными параметрами кардиогемодинамики и спецификой их спортивной деятельности в зависимости от типа и интенсивности и направленности физических нагрузок, продолжительности подготовки.

Обсуждение

Мониторинг состояния здоровья, физического и функционального состояния организма спортсменов в процессе тренировочной и соревновательной деятельности имеет важное значение в оценке степени готовности спортсменов к соревнованиям и прогноза спортивных результатов.

Исследование показало, что молодые квалифицированные спортсмены различаются по своим физическим характеристикам в зависимости от продолжительности спортивной подготовки, соответствующей этапу спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства, направленности тренировочного процесса и спортивной специализации, что подтверждается сопоставлением антропометрических и силовых показателей каждой группы атлетов.

У спортсменов с преобладанием динамических высокой интенсивности аэробных физических нагрузок, тренирующихся на общую выносливость, антропометрические особенности соответствуют конституции представителей лыжного спорта и биатлона. Спортсмены имеют нормальный ИМТ и соответствующие параметры массы тела, роста, ОГК, которые наряду с силовыми показателями, показателем крепости телосложения Пинье и пропорциональности развития грудной клетки Эрисмана, имели значимые различия по сравнению с аналогичными параметрами у атлетов с высокостатическим и низко- или среднединамическим типом нагрузки.

В группах пауэрлифтинга и единоборств физические особенности атлетов с оценкой индексов Пинье и Эрисмана, силовых показателей кистевой и статовой динамометрии, ИМТ отражают особенности тренировочной деятельности, направленной на развитие скоростной и силовой выносливости и абсолютной силы. Именно у спортсменов III группы, отличающихся очень крепким телосложением, развитой грудной клеткой, высокой степенью развития мышц кистей и разгибателей спины, определялась избыточная масса тела за счет мышечной массы. По данным работ, высокая интенсивность статических физических нагрузок, развивающих абсолютную силу, способствует увеличению мышечной массы тела и крепости телосложения, что существенно влияет на спортивный результат [1, 5, 6, 7].

Результаты корреляционного анализа параметров физического развития показали, что каждая группа квалифицированных спортсменов имеет характерные антропометрические особенности, свойственные и отвечающие требованиям физической подготовки атлетов, специализирующихся в определенном виде спорта, и являющихся критериям отбора [14].

В процессе многолетних тренировочно-соревновательных циклов особенности конституции спортсменов являются факторами, влияющими на развитие выносливости, силы, скорости, ловкости спортсменов. Различия в физических характеристиках, как указывают авторы, необходимо использовать в тренерской работе для оценки тренированности спортсменов и их отбора, что может улучшить результаты в различных видах спорта и соревнований [5, 8-11].

В связи с этим обнаруженные значимые различия особенностей физического развития и функционального состояния ССС квалифицированных спортсменов, представляющих разные виды спорта, явились основанием для проведения корреляционного анализа взаимосвязей показателей кардиогемодинамики и антропометрических параметров каждой группы атлетов в зависимости от направленности тренировочного процесса.

В результате анализа были установлены корреляционные связи характерных признаков, соответствующих особенностям конституции спортсменов и специфике их спортивной деятельности, с обнаруженными отличительными показателями внутрисердечной гемодинамики, физической работоспособности и МПК.

Наиболее высокий уровень физической работоспособности и функциональных резервов гемодинамики как показателей эффективности аэробных процессов ССС наблюдался у представителей лыжного спорта и биатлона, развивающих выносливость, морфоструктурные параметры которых характеризовались увеличением размеров и объемов ЛЖ (КДР, КДО, КСО), УО, PWC₁₇₀ и МПК, коррелирующих с соответствующими антропометрическими параметрами роста, массы тела, ИМТ, S тела, ОГК.

У атлетов скоростно-силовых и силовых качеств (спортивная борьба, дзюдо, пауэрлифтинг), характеризующихся крепким телосложением, развитой грудной клеткой, наиболее высокими силовыми показателями, массой тела, ССС работает в энергетически более напряженном режиме статических нагрузок и недостаточности динамических. Сопровождаясь более низкими показателями аэробной производительности, изменения морфоструктурных параметров в группе пауэрлифтинга за счет увеличения толщины стенок ЛЖ (ТЗСЛЖ, ТМЖП) были взаимосвязаны с высокими значениями ИМТ и S тела, индексом Эрисмана, индексом Пинье, силовыми показателями кистевой и станововой динамометрии. Отмечен высокий уровень корреляций и ММЛЖ и ОТС с ТЗСЛЖ и ТМЖП,

У спортсменов игрового вида спорта (волейбол) с преобладанием среднединамических нагрузок, корреляционные взаимосвязи обусловлены более высокими показателями кардиогемодинамики, морфоструктурными параметрами ММЛЖ и антропометрическими особенностями, соответствующими их спортивной специализации и конституции — высоким ростом, массой тела, S тела, силой мышц кисти.

Следует отметить, что по данным ряда авторов, определение методом динамометрии силовых показателей позволяет оценить специализацию, квалификацию и степень тренированности у спортсменов, занимающихся спортивными единоборствами [5].

В нашем исследовании более высокие показатели кистевой и станововой динамометрии были характер-

ны для атлетов, занимающихся борьбой, пауэрлифтингом и волейболом, тренировочная деятельность и интенсивность физической нагрузки которых, направлена на развитие абсолютных значений мышечной силы, скорости и специфических игровых качеств, необходимых для достижения спортивных результатов.

В группах I, III, IV, в отличии от спортсменов II группы с высокодинамической направленностью тренировок, развивающих общую выносливость, во всех установленных корреляционным анализом значимых факторах для оценки выявленных взаимосвязей, были отмечены силовые показатели кистевой и станововой динамометрии, характеризующие высокую степень развития мышц кистей и разгибателей спины соответственно спортивной специализации атлетов и продолжительности их подготовки.

Заключение

Изучение антропометрических особенностей и функционального состояния ССС у представителей разных видов спорта в зависимости от направленности тренировочного процесса и продолжительности спортивной подготовки — 9,56±3,08 года на этапе спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства позволило нам установить для каждой группы квалифицированных спортсменов характерные конституциональные признаки, явившиеся критериями оценки развития их физических качеств, взаимосвязанных с изменениями кардиогемодинамики.

Антрапометрические особенности, характеризующиеся показателями роста, массы тела, ОГК, S тела, ИМТ, индексов крепости телосложения Пинье и пропорциональности развития грудной клетки Эрисмана, силовыми показателями кистевой и станововой динамометрии, следует рассматривать важными составляющими оценки функционального состояния ССС спортсменов.

У спортсменов, занимающихся лыжными гонками и биатлоном, с высокодинамической интенсивностью физических нагрузок, развивающих общую выносливость, антропометрические особенности характеризовались нормальным ИМТ, но более низкими значениями ИМТ, массы тела, ОГК, силовых показателей, по сравнению с атлетами групп единоборств, пауэрлифтинга, волейбола, что отражает специфику их спортивной деятельности. Морфоструктурные изменения и кардиогемодинамики характеризовались увеличением показателей объемных размеров ЛЖ (КДР, КСО, КДО), высоким уровнем УО, физической работоспособности и МПК.

Антрапометрические характеристики у спортсменов, представляющих группы единоборств и пауэрлифтинга, при средне- и низкодинамических и высо-

коинтенсивных статических нагрузках, тренирующих развитие скоростно-силовых качеств и абсолютной мышечной силы, отличались крепким телосложением, высокими показателями кистевой и становой динамометрии, развитой грудной клеткой, S тела, мышечной массой тела. Наиболее высокие показатели становой динамометрии отмечены у спортсменов III группы, характеризующие высокую степень развития мышц разгибателей спины. Морфоструктурные показатели CCC указывали на увеличение толщины стенок ЛЖ (ТЗСЛЖ, ТМЖП), а также снижение показателей УО, PWC₁₇₀ и ИМК, при этом наиболее низкие показатели кардиогемодинамики наблюдались в группе пауэрлифтинга.

Антropометрические особенности волейболистов со среднединамическим и низкостатическим типом физической нагрузки, направленной на развитие скоростной и силовой выносливости, обусловлены наиболее высокими параметрами роста, массы тела, S тела, высокими показателями кистевой динамометрии. Морфоструктурные характеристики отражают увеличение показателей толщины стенок и ММЛЖ, более высокие, чем в I и III группах, показатели УО, PWC₁₇₀, МПК.

Литература/References

1. Gavrilova EA. The heart of an athlete. Actual problems of sports cardiology. M.: Sport, 2022. p. 432. (In Russ.) Гаврилова Е. А. Сердце спортсмена. Актуальные проблемы спортивной кардиологии. М.: Спорт, 2022 р. 432. ISBN: 978-5-907225-99-2.
2. Bryntseva EV. Left ventricular myocardial remodeling in playing sports athletes. Sports medicine: research and practice. 2022;12(1):11-5. (In Russ.) Брынцева Е. В. Ремоделирование миокарда левого желудочка у спортсменов игровых видов спорта. Спортивная медицина: наука и практика. 2022;12(1):11-5. doi:10.47529/2223-2524.2022.1.11.
3. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Yushuk EN, et al. Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography. Kardiologija. 2019;59(7):68-75. (In Russ.) Васюк Ю.А., Несветов В. В., Юшук Е. Н. и др. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. Кардиология. 2019;59(7):68-75. doi:10.18087/cardio.2019.7.2651.
4. Smirnova AD, Novitsky AV, Shmoilova AS, et al. Risk of sudden cardiac death in strength training. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S4):4394. (In Russ.) Смирнова А. Д., Новицкий А. В., Шмойлова А. С. и др. Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S4):4394. doi:10.15829/1560-4071-2021-4394.
5. Kharlamov EV, Popova NM, Zhuchkova IN, et al. Anthropometric and functional characteristics of athletes involved in combat sports in the Greco-Roman style. Sports medicine: research and practice. 2019;9(1):28-32. (In Russ.) Харламов Е. В., Попова Н. М., Жучкова И. Н. и др. Антропометрические и функциональные показатели спортсменов, занимающихся спортивными единоборствами в греко-римском стиле. Спортивная медицина: наука и практика. 2019;9(1):28-32. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.1.28.
6. Miroshnikov AB, Smolenksiy AV, Belichenko OI. Anthropometric indices in sportsmen of forces of sports with arterial hypertension. Journal of new medical technologies. 2017;24(3): 167-70. (In Russ.) Мирошинников А. Б., Смоленский А. В., Беличенко О. И. Антропометрические индексы у спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертонией. Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(3):167-70. doi:10.12737/article_59c4aa492da989.04741391.
7. Radzhabkadirov RM, Vybornaya KV, Martinchik AN, et al. Anthropometric parameters and component body composition of athletes in non-game sports. Sports medicine: research and practice. 2019;9(2):46-54. (In Russ.) Раджабкадиев Р. М., Выборная К. В., Мартинчик А. Н. и др. Антропометрические параметры и компонентный состав тела спортсменов неигровых видов спорта. Спортивная медицина: наука и практика. 2019;9(2):46-54. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.46.
8. Sánchez-Muñoz C, Muros JJ, Belmonte OL, et al. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite male young runners. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2):674. doi:10.3390/ijerph17020674.
9. Muros JJ, Mateo-March M, Zubala M, et al. Anthropometric differences between world-class professional track cyclists based on specialty (endurance vs. sprint). J Sports Med Phys Fitness. 2022;62(11):1481-8. doi:10.23736/S0022-4707.22.13280-9.
10. Sitko S, Cirer-Sastre R, Garatachea N, et al. Anthropometric characteristics of road cyclists of different performance levels. Applied Sciences. 2023;13(1):224. doi:10.3390/app13010224.
11. Matveev SV, Uspenskii AK, Uspenskaia luK, Didur MD. Antropometric criteria, somatotype and functional qualification of basketball players at different stages of sports training. Sports medicine: research and practice. 2020;10(1):5-12 (In Russ.) Матвеев С. В., Успенский А. К., Успенская Ю. К., Диidor М. Д. Антропометрические критерии, соматотип и функциональная подготовленность баскетболистов на различных этапах спортивной подготовки. Спортивная медицина: наука и практика. 2020;10(1):5-12. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2020.1.5.
12. Garganeeva NP, Taminova IF, Kalyuzhin VV, et al. Predictive factors of cardiovascular changes depending on the type and intensity of physical activity in professional athletes. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4647. (In Russ.) Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Калюжин В. В. и др. Прогностические факторы, определяющие изменения сердечно-сосудистой системы в зависимости от типа и интенсивности физических нагрузок у квалифицированных спортсменов. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4647. doi:10.15829/1560-4071-2021-4647.
13. Mitchell JH, Haskell W, Sheppard P, Van Camp SP. Task Force 8: Classification of Sports. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1364-67. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.015.
14. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4488. (In Russ.) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., от имени рабочей группы ESC. Рекомендации ESC по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4488. doi:10.15829/1560-4071-2021-4488.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-71. doi:10.1093/eihci/jev014.

Установленные корреляционным анализом взаимосвязи характерных антропометрических показателей и значимых для каждой группы квалифицированных спортсменов отличительных морфоструктурных параметров кардиогемодинамики, уровня физической работоспособности и МПК, определяются видом спорта, направленностью, типом и интенсивностью тренировочного процесса, продолжительностью подготовки.

Предъявляя высокие требования к физическому развитию и состоянию CCC атлетов, соответствующие их спортивной специализации, необходим динамический контроль антропометрических параметров и показателей кардиогемодинамики, обеспечивающих возможность оценки уровня физической подготовленности в регулировании тренировочного процесса и прогнозировании спортивных результатов, что отвечает задачам медико-биологического сопровождения и подготовки молодых квалифицированных спортсменов.

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



Значимость катестатина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом

Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Сваровская А.В., Завадовский К.В.

Цель. Оценка у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом 1) патофизиологического значения и диагностической эффективности использования катестатина в отношении выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), 2) взаимосвязи уровней данного биомаркера с параметрами вариабельности ритма сердца (ВРС) и выраженностью диастолической дисфункции.

Материал и методы. В исследование было включено 83 пациента (44 мужчины, средний возраст 62,0 [57,0; 68,5] года) с необструктивным поражением коронарных артерий и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (63 [60; 64%]). Эхокардиографию выполняли по стандартному протоколу. ВРС оценивали с помощью суточного мониторирования электрокардиограммы. Уровни биомаркеров в сыворотке определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия СНсФВ: в группу 1 (n=63) вошли больные с впервые выявленной СНсФВ, а в группу 2 — пациенты без сердечной недостаточности (n=20). Сывороточные концентрации катестатина были ниже на 43,1% ($p<0,001$) у больных с СНсФВ, чем у пациентов без нее. Катестатин имел отрицательную корреляционную связь с уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка. Более того, сывороточные значения катестатина обратно коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было. По данным ROC-анализа значения катестатина $\leq 132,83 \text{ мкг/мл}$ ($AUC=0,884$; $p<0,001$) были определены как пороговые значения, связанные с наличием СНсФВ.

Заключение. Снижение концентрации катестатина в сыворотке было связано с наличием СНсФВ и с гиперэкспрессией биомаркеров сердечной недостаточности и воспаления. Более того, сывороточные значения катестатина имели отрицательную взаимосвязь с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, катестатин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Кольева К. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гусакова А. М. — к.фарм.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Сморгон А. В. — м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Мальцева А. Н. — аспирант, м.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Kristin-kop@inbox.ru

ВРС — вариабельность ритма сердца, ИДИР — интегральный диастолический индекс ремоделирования левого желудочка, ИС — индекс сферичности, ИСИР — интегральный систолический индекс ремоделирования левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МС — миокардиальный стресс, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.08.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 06.10.2023



Для цитирования: Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Сваровская А. В., Завадовский К. В. Значимость катестатина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5568. doi:10.15829/1560-4071-2023-5568. EDN JZRWCC

Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease

Grakova E.V., Kopieva K.V., Gusakova A.M., Smargon A.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Svarovskaya A.V., Zavadovsky K.V.

Aim. In patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD), to evaluate the pathophysiological significance and diagnostic effectiveness of catestatin in detecting heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), as well as to assess the relationship of the levels of this biomarker with heart rate variability (HRV) parameters and the severity of diastolic dysfunction.

Material and methods. The study included 83 patients (44 men, mean age, 62,0 [57,0; 68,5] years) with non-obstructive CAD and preserved left ventricular (LV) ejection fraction of 63 [60; 64%]. Echocardiography was performed according to a standard protocol. HRV was assessed using 24-hour electrocardiographic monitoring. Serum biomarker levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Patients were divided into groups depending on HFpEF presence: group 1 (n=63) included patients with newly diagnosed HFpEF, and group 2 included patients without heart failure (n=20). Serum catestatin concentrations were 43,1% lower ($p<0,001$) in patients with HFpEF than in patients without it. Catestatin had a negative correlation with levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein. Moreover, serum catestatin values were inversely correlated with LV remodeling parameters, whereas no relationship was found with HRV values. According to ROC analysis, catestatin $\leq 132,83 \text{ \mu g/ml}$ ($AUC=0,884$; $p<0,001$) were defined as threshold values associated with HFpEF.

Conclusion. Decreased serum catestatin concentrations were associated with HFpEF and overexpression of heart failure and inflammation biomarkers. Moreover, serum catestatin values had a negative relationship with LV remodeling parameters, while no relationship was found with HRV values.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, obstructive coronary artery disease, catestatin.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20019 "Study of the role of humoral markers and autonomic regulation of cardiac activity in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> and funds from the Tomsk Oblast Administration."

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopieva K. V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Smargon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
Kristin-kop@inbox.ru

Received: 15.08.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 06.10.2023

For citation: Grakova E. V., Kopieva K. V., Gusakova A. M., Smargon A. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Svarovskaya A. V., Zavadovsky K. V. Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5568. doi:10.15829/1560-4071-2023-5568. EDN JZRWCC

Ключевые моменты

- Уровни катестатина имели обратную взаимосвязь с тяжестью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).
- Значения катестатина обратно коррелировали с параметрами ремоделирования левого желудочка, а также с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка.
- Снижение уровней катестатина $\leq 132,83 \text{ мкг/мл}$ ($AUC=0,884$; чувствительность 70,59%; специфичность 93,33%; $p<0,001$) было ассоциировано с наличием СНсФВ у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий.

Key messages

- Catestatin levels were inversely associated with the severity of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).
- Catestatin values were inversely correlated with left ventricular remodeling, as well as with levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein.
- Decreased catestatin $<132,83 \mu\text{g/ml}$ ($AUC=0,884$; sensitivity, 70,59%; specificity, 93,33%; $p<0,001$) was associated with HFpEF in patients with non-obstructive coronary artery disease.

Сердечная недостаточность (СН), получившая статус новой эпидемии в 1997г, остается актуальной клинической проблемой современного здравоохранения [1]. Примерно у половины пациентов с СН диагностируется сохраненная фракция выброса (СНсФВ) [2], а распространенность СНсФВ ежегодно увеличивается на 1% по сравнению с пациентами с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [3]. При этом лечение больных с СН сопряжено с высокими экономическими затратами, составляющими 1-2% от общего бюджета здравоохранения, и, согласно прогнозам, к 2030г ежегодные расходы здравоохранения будут составлять $\sim 69,8$ млрд долларов [1].

До сих пор остаются спорными механизмы развития и прогрессирования СНсФВ [2]. Однако растет понимание того, что данная патология представляет собой гетерогенный синдром с различными фенотипами и сопутствующими заболеваниями [1]. Известно, что влияние совокупности факторов риска и сопутствующих заболеваний приводит к повреждению сердца и активации симпатической нервной системы — одного из ключевых нейрогуморальных механизмов СН с формированием вегетативного фено-

типа СНсФВ и последующим ремоделированием как кардиомиоцитов, так и нейронов, локализованных в миокарде, внутренних сердечных ганглиях и др. [4].

В качестве одного из маркеров, потенциально способного отражать повышенную нейрогуморальную нагрузку, в настоящее время рассматривается катестатин — пептид, супрессор и ингибитор высвобождения катехоламинов, выполняющий целый ряд регуляторных функций в организме, в т.ч. в миокарде — антиапоптотическую, антиатеросклеротическую, кардиопротективную, антигипертензивную, инсулиноподобную и др. [5]. Обсуждаются данные, свидетельствующие о положительном влиянии катестатина на вариабельность ритма сердца (ВРС) и возможности его использования в качестве маркера прогрессирующей СН [5]. Еще менее исследованной проблемой представляется патофизиологическое значение уровней катестатина при СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза. По данному направлению имеются единичные данные, свидетельствующие о наличии более высокой выраженности симпатической активации при СН ишемического генеза по сравнению с неишемической СН [6]. При этом катестатин практически не изучался в Российской Федерации, на сегодняшний день

имеется только 3 публикации в ведущих кардиологических журналах: две обзорные работы [7, 8] и одно оригинальное исследование [9], что добавляет ещё больше важности проведению нового исследования.

Таким образом, целью работы являлась оценка у пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом 1) патофизиологического значения и диагностической эффективности использования катестатина в отношении выявления СНсФВ, 2) взаимосвязи уровней данного биомаркера с параметрами ВРС и выраженностью диастолической дисфункции.

Материал и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол № 204 от 18 ноября 2020г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до их включения в исследование.

Исследуемая популяция. С июня 2022г по январь 2023г было включено 83 пациента с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) (63 [60; 64%]) на фоне необструктивного поражения коронарных артерий, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение коронарных артерий, по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии; 2) сохраненная ФВ ЛЖ >50%; 3) синусовый ритм; 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) плановая коронарная реваскуляризация и/или предшествующая реваскуляризация коронарных артерий; 3) систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени и/или синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая форма фибрилляции и/или трепетания предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца ≥2 степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (системическое давление в правом желудочке ≥45 мм рт.ст.); 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хроническая обструктивная болезнь легких; 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI) <50 мл/мин/м²; 13) печеночная недостаточность класса C по Чайлд-

Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина <100 г дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до включения в исследование; 17) индекс массы тела >35 кг/м²; 18) желудочковая экстрасистолия III-V градации (по Lown).

Трансторакальная эхокардиография. Эхокардиографию выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США). Структуры сердца визуализировали по стандартной методике. Оценка диастолической дисфункции ЛЖ основывалась на шести показателях: зубец E, соотношение E/A, lateral e', средний E/e', индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость триkuspidальной регургитации. Диастолическую дисфункцию диагностировали при наличии ≥3 патологических значений.

Часть показателей рассчитывалась по формулам [10]:

Конечная систолическая эластичность ЛЖ (Es) = КСД/КСО; где КСД — конечно-систолическое давление ЛЖ, КСО — конечно-систолический объем ЛЖ.

Сердечно-сосудистое сопротивление (Ea) = КСД/УО; где УО — ударный объем.

Миокардиальный стресс ЛЖ в систолу (МСс) = САД*КСД/ТЗС ЛЖ в систолу*(1 + (ТЗС ЛЖ/КСР)); где САД — систолическое артериальное давление, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, а ТЗС — толщина задней стенки.

Миокардиальный стресс ЛЖ в диастолу (МСд) = ДАД*КДД/ТЗС ЛЖ в диастолу*(1 + (ТЗС ЛЖ/КДР)); где ДАД — диастолическое артериальное давление, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ.

МС ЛЖ — показатель, характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, и количественно отражающий величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы выражает преднагрузку, в конце систолы — постнагрузку (дин/см²).

Интегральный систолический индекс ремоделирования ЛЖ (ИСИР) как показатель, отражающий связь между систолической функцией ЛЖ и особенностями его геометрии, рассчитываемый как отношение ФВ к индексу сферичности (ИС) в систолу [10].

Интегральный диастолический индекс ремоделирования ЛЖ (ИДИР) = DeesT/ИС в диастолу, где DeesT — время замедления Е-потока раннего наполнения [10].

Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking. GLS рассчитывали и выражали как среднее значение всех проанализированных значений сегментарной деформации. Значения деформации были представлены в абсолютных числах. Согласно рекомендациям, из анализа были исключены сегменты с неприемлемо низким качеством отслеживания [11].

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
Возраст, годы	61,5 (55; 67)	62 (58; 63)	0,895
ИМТ, кг/м ²	30,5 (28; 32)	30,8 (28,35; 33,95)	0,591
Пол (муж.), абс. (%)	36 (57,1)	8 (40,0)	0,609
ГБ, абс. (%)	46 (73,0)	17 (85,0)	0,664
COVID-19 в анамнезе, абс. (%)	13 (20,6)	5 (25,0)	0,123
СД 2 типа, абс. (%)	13 (20,6)	3 (15,0)	0,054
ХОБЛ, абс. (%)	6 (9,5)	2 (10,0)	0,998
Курение, абс. (%)	17 (27,0)	4 (20,0)	0,761
Глюкоза, ммоль/л	5,65 (5,21; 6,2)	5,8 (5,7; 6,03)	0,182
Гемоглобин, г/дл	143 (133; 157)	145 (140; 157)	0,871
ОХ, ммоль/л	4,8 (3,6; 5,38)	5,09 (3,76; 6,5)	0,382
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (1,44; 3,0)	1,52 (1,25; 1,79)	0,183
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,97 (1,84; 3,4)	3,31 (1,24; 3,98)	0,367
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,16 (0,97; 1,36)	1,26 (1,17; 1,36)	0,812
СРБ, г/л	5,2 (3,6; 10,1)	2,7 (1,3; 3,6)	0,023
Фибриноген, г/л	2,98 (2,7; 3,4)	3,16 (2,86; 3,36)	0,761
СКФ, мл/мин/м ²	80,5 (73; 90)	83 (74; 96)	0,981
NT-proBNP, пг/мл	478,3 (209,03; 1897,75)	56,8 (43,6; 74,35)	<0,001
Катестатин, мкг/мл	134,9 (112,67; 164,8)	236,98 (200,2; 310,37)	<0,001
Медикаментозная терапия, абс. (%):			
иАПФ/БРА	8 (12,7)	3 (15)	0,128
Диуретики	23 (36,5)	7 (35,0)	0,817
Статины	5 (7,9)	2 (10,0)	0,712
Амиодарон	32 (50,8)	13 (65,0)	0,162
AMKR	3 (4,8)	1 (5,0)	0,187
Амиодарон	5 (7,9)	1 (5,0)	0,271
Дезагреганты	15 (23,8)	3 (15,0)	0,098
НОАК	8 (12,7)	4 (20,0)	0,571

Сокращения: AMPK — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (CRD-EPI), СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). ВСР оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ в тот же день, когда были взяты образцы крови. Прием бета-блокаторов и антиаритмических препаратов отменяли как минимум за 48 ч до процедуры. Во время мониторирования ЭКГ разрешалась обычная повседневная деятельность. Были проанализированы параметры количественной оценки ВСР: SDNN — стандартное отклонение от среднего значения длительности всех R-R интервалов синусового ритма (NN-интервалов); SDANN — стандартное отклонение усредненных NN-интервалов, зарегистрированных для всех 5-минутных фрагментов; SDNNidx — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, рассчитанное по 5-минутным интервалам; rMSSD — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам; NN50 (100,

200) — количество пар соседних интервалов NN, отличающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% — значение NN50 (100, 200), деленное на общее количество интервалов NN. С помощью спектрального анализа оценивали мощность спектра в диапазоне очень низких (<0,04 Гц) частот (VLF — показатель, связанный с активностью церебральных эрготропных систем и ренин-ангиотензиновой системы), в диапазоне низких (0,04-0,15 Гц) частот (LF — маркер симпатической модуляции) и в диапазоне высоких (0,15-0,4 Гц) частот (HF — маркер активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы), а также отношение LF/HF (индекс вагосимпатического взаимодействия) [12].

Забор крови и биохимический анализ. Образцы крови были получены путем венепункции, а центрифugированные образцы сыворотки хранились при тем-

Таблица 2

Эхокардиографические параметры пациентов

Параметр	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
ФВ ЛЖ, %	62 (58,5; 65)	65 (64; 66)	0,392
ЛП, мм	42 (39; 46)	40 (38; 43)	0,734
КДР ЛЖ, мм	111 (100; 125)	108 (97,5; 116)	0,306
КСР ЛЖ, мм	37,5 (32; 43)	34,5 (33,5; 39,5)	0,205
МЖП, мм	10,5 (10,5; 11,1)	10 (10; 11,5)	0,065
ЗС ЛЖ, мм	10 (9; 10)	10,5 (10; 10,5)	0,329
Lateral e', см/сек	5,78 (4,8; 7,15)	8,69 (8,3; 9,65)	0,009
LAVI, мл/м ²	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
E/e'	13,5 (13; 13,6)	12 (11; 13)	0,019
TRV, м/с	2,8 (2,78; 2,87)	2,6 (2,3; 2,76)	0,021
ИММ ЛЖ, г/м ²	87 (80; 97)	82 (75,5; 86,5)	0,283
GLS, %	-15,3 (-13,2; -17,2)	-20,8 (-18,7; -21,6)	0,007
МСд, дин/см ²	157,48 (142,06; 164,70)	142,15 (133,31; 149,97)	0,028
МСс, дин/см ²	178,18 (143,11; 187,67)	152,48 (134,21; 162,50)	0,023
Ea, мм рт.ст./мл	0,60 (0,55; 0,92)	0,56 (0,53; 0,61)	0,021
Es, мм рт.ст./мл	2,30 (1,64; 3,0)	2,75 (2,55; 3,16)	0,018

Сокращения: ЗС — задняя стенка, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МСд — миокардиальный стресс в систолу, МСс — миокардиальный стресс в диастолу, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца, Ea — сердечно-сосудистое сопротивление, Es — конечная систолическая эластичность левого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, LAVI — индексированный объем левого предсердия, TRV — скорость трикуспидальной регургитации.

пературе -26° С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни биомаркеров в сыворотке анализировали методом иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Biomedica, Австрия; катестатин, RayBio, США).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала (P25;P75). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц со-пряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде абсолютных чисел и процентного соотношения. Для выявления уровней катестатина для диагностики СНсФВ использовали ROC-анализ с построением характеристической кривой и расчетом AUC (площади под кривой). Для поиска взаимосвязей между количественными переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Источник финансирования: все этапы исследования выполнялись за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 и средств Администрации Томской области.

Результаты

В зависимости от наличия СНсФВ больные были разделены на 2 группы: группа 1 (n=63) включала больных с СНсФВ, а группа 2 (n=20) — больных без нее. Концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) были в 1,9 раза выше ($p=0,023$) в группе 1 по сравнению с группой 2. Сывороточные концентрации катестатина были ниже на 43,1% ($p<0,001$) у больных с СНсФВ, чем без нее. Другие исходные характеристики пациентов не отличались между группами (табл. 1).

Поскольку диагноз СНсФВ был установлен впервые, пациенты не получали оптимальной медикаментозной терапии: частота назначения бета-блокаторов составила 13,3%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II — 36,1%, статинов — 19,5%, диуретиков — 7,7%, дезагрегантов — 21,6%, новых пероральных антикоагулянтов — 14,5%, антиаритмических препаратов — 5,6%. Группы достоверно не различались по частоте назначаемости препаратов на момент включения в исследование (табл. 1). В последующем была проведена коррекция лечения и назначена оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Значения lateral e' были ниже на 33,5% ($p=0,009$), а отношение E/e' было выше на 11% ($p=0,019$)

Таблица 3

Показатели ВРС пациентов

Показатель	1 группа, n=63 СНсФВ (+)	2 группа, n=17 СНсФВ (-)	p-value
Сред. NN день, мс	978 (897; 993)	835 (732; 959)	0,003
SDNNidx, мс	56 (52; 71)	64 (55; 183)	0,039
rMSSD, мс	23 (12; 31)	40 (32; 328)	0,001
SDANN, мс	53 (49; 73)	61 (57; 145)	0,006
NN50, мс	6486 (1731; 11417)	8064 (2570; 61328)	0,204
pNN50, %	2,8 (1,2; 9,50)	13,9 (5,1; 61,5)	0,002
NN100, мс	369 (237; 2166)	1059 (312; 40386)	0,076
pNN100, %	0,7 (0,4; 2,8)	1,8 (0,3; 23,9)	0,203
NN200, мс	289 (43; 534)	400 (141; 12571)	0,029
pNN200, (%)	0,3 (0,1; 0,9)	0,9 (0,2; 21,30)	0,016
VLF, мс ²	2567 (1934; 3182)	2171 (1617; 2911)	0,019
LF, мс ²	586 (192; 981)	621 (321; 912)	0,098
HF, мс ²	347 (214; 509)	514 (371; 627)	0,016
LF/HF	1,69 (0,9; 1,93)	1,21 (0,86; 1,45)	0,059

Сокращения: Сред. NN — среднее значение продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма, HF — мощность спектра в диапазоне высоких (0,15-0,4 Гц) частот, LF — мощность спектра диапазоне низких (0,04-0,15 Гц) частот, NN50 (100, 200) — количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс, pNN50 (100, 200)% — значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторирования, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, SDANN — стандартное отклонение усредненных NN-интервалов, зарегистрированных для всех 5-минутных фрагментов, SDNNidx — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких (<0,04 Гц) частот.

в группе 1 по сравнению с группой 2. Пиковая частота трикуспидальной регургитации была выше на 7,1% ($p=0,021$), значения LAVI выше на 22,5% ($p=0,038$), а абсолютное значение GLS ниже на 26,4% ($p=0,007$) в группе пациентов с СНсФВ, чем в группе без нее. У больных с СНсФВ значения МС в диастолу и систолу были выше на 9,7% ($p=0,028$) и 14,4% ($p=0,023$), соответственно, чем у больных без нее. Значения ИСИР были достоверно выше на 16,5% ($p=0,032$) в группе 1, чем в группе 2, когда значения ИДИР значимо не различались. Значения сердечно-сосудистого сопротивления были выше на 6,7% ($p=0,021$), тогда как конечная систолическая эластичность ЛЖ была ниже на 16,4% ($p=0,018$) в группе пациентов с СНсФВ по сравнению с пациентами без нее. Другие эхокардиографические параметры существенно не отличались между группами (табл. 2).

У больных с СНсФВ отмечено снижение значений основных временных параметров: значения SDNNidx были ниже на 12,5% ($p=0,039$), rMSSD на 42,5% ($p<0,001$), SDANN на 13,1% ($p=0,006$), а pNN50 были в 5 раз ниже ($p=0,002$) по сравнению с больными без СНсФВ, тогда когда HF была достоверно выше на 32,5% ($p=0,016$) у больных с СНсФВ по сравнению с больными без нее (табл. 3).

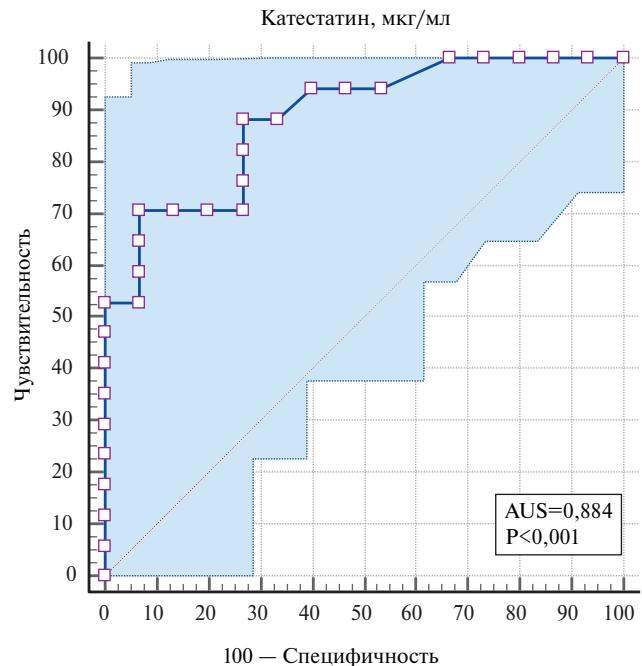


Рис. 1. Значения уровней катестатина в диагностике СНсФВ (ROC-анализ).

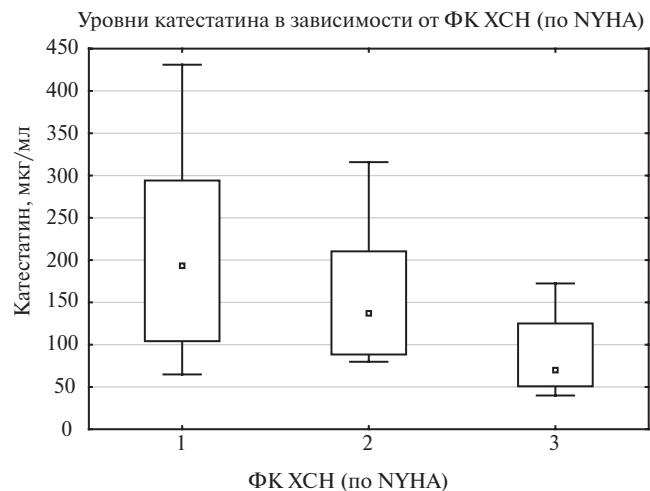


Рис. 2. Взаимосвязь уровней катестатина с ФК СН (по NYHA).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

По данным ROC-анализа значения катестатина $\leq 132,83$ мкг/мл ($AUC=0,884$; чувствительность 70,59%; специфичность 93,33%; $p<0,001$) были ассоциированы с наличием СНсФВ (рис. 1). При этом концентрации катестатина обратно пропорционально зависели от функционального класса (ФК) СН по NYHA ($p<0,001$): наиболее высокие уровни данного биомаркера были обнаружены у пациентов с ФК I по NYHA — 189 (292; 104) мкг/мл, а самые низкие — у пациентов с ФК III — 58 (43; 132) мкг/мл. Уровни катестатина у пациентов со II ФК СН составили 141 (87; 209) мкг/мл (рис. 2).

Таблица 4
Корреляции катестатина с инструментальными и лабораторными параметрами

Параметр/уровни катестатина, мкг/мл	Коэффициент корреляции Спирмена	p-value
Интегральный диастолический индекс ремоделирования ЛЖ	-0,379	0,030
Время замедления Е-потока раннего наполнения, мс	-0,364	0,032
Миокардиальный стресс в систолу, дин/см ²	-0,579	0,005
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	-0,414	0,003
Межжелудочковая перегородка, мм	-0,593	0,045
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	-0,412	0,009
NT-proBNP, пг/мл	-0,312	0,042
C-реактивный белок, г/л	-0,363	0,021

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Уровни катестатина отрицательно коррелировали (табл. 4) со значениями NT-proBNP ($r=-0,312$, $p=0,042$), СРБ ($r=-0,363$; $p=0,021$), индексом массы миокарда ЛЖ ($r=-0,412$, $p=0,009$), КСР ЛЖ ($r=-0,414$; $p=0,003$), МСс ($r=-0,579$; $p=0,005$), DeecT ($r=-0,364$; $p=0,032$), а также со значениями ИДИР ($r=-0,379$; $p=0,030$), тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Обсуждение

Нейропептид катестатин представляет собой эндогенный никотиновый холинергический антагонист, который действует как плейотропный кардиопротекторный гормон [4]. Повышенные уровни противовоспалительного пептида катестатина, продукта расщепления прогормона хромогранина А, коррелировали с менее тяжелыми исходами при гипертонии, колите и диабете [4]. Kojima M, et al. подтвердили, что внутрикоронарная экспрессия катестатина была повышена у пациентов с ишемической болезнью сердца, но его уровни в плазме, которые в основном регулируются симпатoadреналовой системой, наоборот, оказались ниже по сравнению с больными без нее [13]. В другом исследовании установлено, что сниженные уровни катестатина обладали прогностическим значением в отношении развития СН у пациентов с артериальной гипертензией, хотя при сравнении концентраций данного биомаркера в зависимости от статуса артериального давления (нормотензивный или гипертензивный) значимых различий выявлено не было ($1,36\pm0,03$ vs $1,26\pm0,06$ нг/мл, $p=0,27$) [14]. По данным Durakoglugil ME, et al. установлено, что разница в концентрациях катестатина между ранее не леченными пациентами с артериальной гипертензией и группой контроля была незначительной после поправки на такие фак-

торы риска, как возраст, пол, рост и масса тела [15]. Напротив, Meng L, et al. показали, что концентрации катестатина были выше у пациентов с гипертонической болезнью, чем в контрольной группе ($1,19\pm0,74$ vs $1,53\pm0,72$ нг/мл, $p<0,01$), но они также не выявили корреляции между катестатином и степенью артериальной гипертензии ($1,56\pm0,59$ vs $1,42\pm0,59$ vs $1,57\pm0,76$ нг/мл, $p>0,05$) [16]. На животных моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что катестатин проявляет потенциальный кардиопротективный эффект, действуя непосредственно как кардиодепрессивный пептид через несколько сигнальных путей [17], он также может снижать степень апоптоза кардиомиоцитов, вызванный оксидативным стрессом, уменьшает воспаление и снижает проявления эндотелиальной дисфункции [5]. Катестатин также приводил к подавлению миграции, пролиферации и экспрессии коллагена-1, не вызывая апоптоза, и к увеличению экспрессии эластина и фибронектина [13]. В нашем исследовании мы установили, что уровни катестатина отрицательно коррелировали с биомаркером СН — NT-proBNP ($r=-0,312$; $p=0,042$) и воспаления — СРБ ($r=-0,363$; $p=0,021$). Возможно, у больных с СНсФВ на фоне необструктивного поражения коронарных артерий именно коморбидная патология приводила к хроническому воспалению, дисфункции эндотелия, начальному развитию фиброза и как следствие к блокированию защитного действия катестатина и снижению его уровня. Кроме того, сниженные концентрации катестатина также было ассоциированы с наличием СНсФВ.

Zhu D, et al. показали, что чем тяжелее степень СН (по классификации Американской кардиологической ассоциации, АНА), тем ниже уровень катестатина, и что катестатин может быть лучшим прогностическим фактором СН при стадии В, чем мозговой натрийуретический пептид — маркер, обычно используемый в клинической практике для диагностики и оценки степени тяжести СН [18]. Согласно исследованию Liu L, et al., уровни катестатина в плазме были снижены у пациентов с более высоким ФК СН по NYHA [19]. Результаты нашего исследования сопоставимы с ранее полученными данными, т.к. концентрации катестатина также противоположно зависели от ФК СН по NYHA ($p<0,001$): наиболее высокие уровни катестатина были у пациентов с I ФК по NYHA — 189 (292; 104) мкг/мл, когда у пациентов с III ФК он был самым низким — 58 (43; 132) мкг/мл. Более того, значения катестатина коррелировали с большинством параметром ремоделирования ЛЖ: индексом массы миокарда ЛЖ, КСР ЛЖ, МС в систолу, DeecT, а также со значениями ИДИР, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования были: 1) относительно небольшая выборка пациентов; 2) отсутствие оценки уров-

ней катестатина в динамике. Необходимы дальнейшие исследования для оценки уровней катестатина в когортах большего размера и изучения динамики концентраций катестатина после назначения оптимальной медикаментозной терапии, а также оценки его прогностической значимости в когорте больных с СНсФВ с необструктивным поражением коронарных артерий.

Заключение

Снижение сывороточных концентраций катестатина было связано с наличием СНсФВ и гиперэкспрессией биомаркеров СН и воспаления. Более того, значения катестатина коррелировали с параметрами ремоделирования ЛЖ, тогда как со значениями ВРС взаимосвязи обнаружено не было. Возможно, у больных с СНсФВ на фоне необструктивного по-

ражения коронарных артерий коморбидная патология приводит к хроническому воспалению, дисфункции эндотелия, начальному развитию фиброза и как следствие к блокированию защитного действия катестатина и снижению его уровня. Эти результаты могут открыть двери для разработки профилактических и терапевтических стратегий, которые позволят улучшить качество жизни пациентов и прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 "Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка" <https://rscf.ru/project/22-25-20019/> и средств Администрации Томской области.

Литература/References

- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. A Contemporary Perspective. Circulation Research. 2021;128:1421-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- Clark KAA, Velazquez EJ. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time for a Reset. JAMA. 2020;324(15):1506-8. doi:10.1001/jama.2020.15566.
- Chan DZL, Kerr AJ, Dougherty RN. Temporal trends in the burden of heart failure. Intern Med J. 2021;51(8):1212-8. doi:10.1111/imj.15253.
- Xanthopoulos A, Skouliasis J, Triposkiadis F. The Neurohormonal Overactivity Syndrome in Heart Failure. Life (Basel). 2023;13(1):250. doi:10.3390/life13010250.
- Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. World J Cardiol. 2020;12(8):373-408. doi:10.4330/wjc.v12.i8.373.
- Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. Curr Med Chem. 2018;25(11):1352-74. doi:10.2174/092986732466170425100416.
- Gubareva EYu, Kryukov NN, Gubareva IV. Catestatin as a novel marker of cardiovascular risk in systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):111-6. (In Russ.) Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. Катестатин как новый маркер сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):111-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-111-116.
- Meshcheryakov YuV, Gubareva IV, Gubareva EYu, Alekseeva AYu. Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4492. (In Russ.) Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4492. doi:10.15829/1560-4071-2021-4492.
- Gubareva EYu, Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):12-7. (In Russ.) Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2019;(1):12-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-12-17.
- El-Naggar HM, Osman AS, Ahmed MA, et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular geometric changes following acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2023;39(3):607-20.
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2015;16:1-11.
- Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. Curr Cardiol Rev. 2021;17(5):e160721189770.
- Kojima M, Ozawa N, Mori Y, et al. Catestatin Prevents Macrophage-Driven Atherosclerosis but Not Arterial Injury-Induced Neointimal Hyperplasia. Thromb Haemost. 2018;118(1):182-94. doi:10.1160/TH17-05-0349.
- O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens. 2002;20:1335-45. doi:10.1097/00004872-200207000-00020.
- Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. Anatol J Cardiol. 2015;15:577-85. doi:10.5152/akd.2014.5536.
- Meng L, Ye XJ, Ding WH, et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Med. 2011;12:643-7. doi:10.2459/JCM.0b013e328346c142.
- Mazza R, Pasqua T, Gattuso A. Cardiac heterometric response: The interplay between catestatin and nitric oxide deciphered by the frog heart. Nitric Oxide. 2012;27:40-9. doi:10.1016/j.niox.2012.04.003.
- Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. Biomarkers. 2011;16:691-7. doi:10.3109/1354750X.2011.629058.
- Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. Peptides. 2013;46:20-5. doi:10.1016/j.peptides.2013.05.003.



Связь уровня фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями

Колесова Е. П.¹, Усольцев Д. А.^{1,2}, Могучая Е. В.¹, Бояринова М. А.¹, Ерина А. М.¹, Толкунова К. М.¹, Маслянский А. Л.¹, Мазинг А. В.³, Кибкало С. В.^{1,3}, Васильева Е. Ю.¹, Новикова Н. С.⁴, Ермоленко Е. И.⁴, Артемов Н. Н.^{1,2}, Ротарь О. П.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Суррогатные маркеры, количественно оценивающие выраженность кишечно-гостапления (фекальный кальпротектин) и кишечную проницаемость (фекальный зонулин), в настоящее время рассматриваются как нетрадиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Цель. Изучить связь уровней фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней среди участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга 35–75 лет.

Материал и методы. У пациентов когорты жителей Санкт-Петербурга, приглашенных на повторное обследование в рамках эпидемиологического исследования "ЭССЕ-РФ" с метаболическими нарушениями (избыточная масса тела, гипергликемия), было выполнено глубокое фенотипирование. Всем пациентам проведено анкетирование (физическая активность, курение, употребление алкоголя, сон, стресс, тревога и депрессия, оценка жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, частота употребления продуктов питания). Кроме того, было проведено измерение артериального давления и пульса, антропометрия, биохимический и гормональный анализ крови, эхокардиография, аппланационная тонометрия, объемная сфигмография, дуплексное сканирование сонных артерий, определение уровней фекального зонулина и кальпротектина.

Результаты. Обследованная когорта (86 человек, средний возраст 56 [44,7;63,5] лет, 49,5% — мужчины) характеризовалась высокой распространенностью абдоминального ожирения (80,2%), дислипидемии (липопротеиды низкой плотности >3 ммоль/л — 76,7%, триглицериды ≥1,7 ммоль/л — 43%, общий холестерин >4,9 ммоль/л — 77,9%) и инсулинорезистентности (64%) с небольшими гендерными различиями. Повышение кальпротектина встречается у 23,3% пациентов, зонулина — у 30,3%, повышение кальпротектина и/или зонулина встречается почти у половины обследованных (47,7%). Уровень фекального кальпротектина ассоциируется с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов, а также с диетическими паттернами и социально-экономическими показателями. Уровень зонулина связан с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида и наличием дефицита витамина D, заболеваниями желчного пузыря и диетическими паттернами (благоприятными при потреблении овощей, зерновых и отрицательными при употреблении бекона).

Заключение. Повышение уровня хотя бы одного маркера кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки встречается примерно у половины участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга. Помимо связи кальпротектина и зонулина с метаболическими факторами риска и диетическими паттернами, уровень кальпротектина ассоциировался с атеросклеротическими изменениями сонных артерий.

Ключевые слова: зонулин, кальпротектин, метаболические нарушения, поражение органов-мишеней.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский национальный исследовательский Университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург; ³ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; ⁴ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Колесова Е. П.* — к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифици-

рованной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Усольцев Д. А. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0001-8072-310X, Могучая Е. В. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Бояринова М. А. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Ерина А. М. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0003-0648-3421, Толкунова К. М. — аспирант Института медицинского образования; м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-2083-0947, Маслянский А. Л. — д.м.н., профессор; руководитель НИЛ ревматологии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Мазинг А. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной диагностики НМЦ молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-3055-6507, Кибкало С. В. — студентка, лаборант-исследователь НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3920-824X, Васильева Е. Ю. — к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Новикова Н. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0029-0741, Ермоленко Е. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонифицированной микробной терапии научно-образовательного центра "Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека" НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2569-6660, Артемов Н. Н. — к.х.н., профессор педиатрии, руководитель НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", доцент института прикладных компьютерных наук, ORCID: 0000-0001-5282-8764, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов; зав. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор; директор НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorkat82@mail.ru

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИЛ — интерлейкин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-проБНР — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.08.2023

Рецензия получена 07.10.2023

Принята к публикации 21.10.2023



Для цитирования: Колесова Е. П., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М., Маслянский А. Л., Мазинг А. В., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. Связь уровня фекального зонулина

и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней в выборке пациентов с метаболическими нарушениями. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(11):5569. doi:10.15829/1560-4071-2023-5569. EDN XYNSIE

Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders

Kolesova E.P.¹, Usoltsev D.A.^{1,2}, Moguchaya E.V.¹, Boyarinova M.A.¹, Erina A.M.¹, Tolkunova K.M.¹, Maslyansky A.L.¹, Mazing A.V.³, Kibkalo S.V.^{1,3}, Vasilyeva E.Yu.¹, Novikova N.S.⁴, Ermolenko E.I.⁴, Artemov N.N.^{1,2}, Rotar O.P.¹, Konradi A.O.¹, Shlyakhto E.V.¹

Surrogate markers quantifying the severity of intestinal inflammation (fecal calprotectin) and permeability (fecal zonulin) are currently considered non-traditional cardiovascular risk factors.

Aim. To study the associations of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage among participants with metabolic disorders from a population sample of St. Petersburg residents aged 35–75 years.

Material and methods. In-depth phenotyping was performed on patients from a cohort of St. Petersburg residents metabolic disorders (overweight, hyperglycemia) invited for reexamination as part of the ESSE-RF epidemiological study. All patients underwent a questionnaire examination (physical activity, smoking, alcohol consumption, sleep, stress, anxiety and depression, assessment of digestive system complaints, frequency of food consumption). In addition, blood pressure and pulse measurements, anthropometry, biochemical and hormonal blood tests, echocardiography, applanation tonometry, volume sphygmography, duplex carotid scanning, and determination of fecal zonulin and calprotectin levels were carried out.

Results. The examined cohort (n=86; mean age, 56 [44.7;63.5] years; men, 49,5%) was characterized by a high prevalence of abdominal obesity (80,2%), dyslipidemia (low-density lipoproteins >3 mmol/l — 76,7%, triglycerides ≥1,7 mmol/l — 43%, total cholesterol >4,9 mmol/l — 77,9%) and insulin resistance (64%) with slight sex differences. An increase in calprotectin occurs in 23,3% of patients, zonulin — in 30,3%, while an increase in calprotectin and/or zonulin occurs in almost half of those examined (47,7%). Fecal calprotectin levels are associated with indicators of dyslipidemia, obesity, inflammation and atherosclerotic vascular disease, as well as dietary patterns and socioeconomic indicators. Zonulin levels are associated with N-terminal probrain natriuretic peptide levels and the presence of vitamin D deficiency, gallbladder disease, and dietary patterns.

Conclusion. Increase of at least one marker of intestinal permeability and inflammation occur in approximately half of the participants with metabolic disorders from a population sample of St. Petersburg residents. In addition to the association of calprotectin and zonulin with metabolic risk factors and dietary patterns, calprotectin levels were associated with atherosclerotic changes in the carotid arteries.

Keywords: zonulin, calprotectin, metabolic disorders, target organ damage.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg; ³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;

⁴Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Kolesova E.P.* ORCID: 0000-0002-1073-3844, Usoltsev D.A. ORCID: 0000-0001-8072-310X, Moguchaya E.V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Boyarinova M.A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Erina A.M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, Tolkunova K.M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Maslyansky A.L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Mazing A.V. ORCID: 0000-0002-3055-6507, Kibkalo S.V. ORCID: 0000-0003-3920-824X, Vasilyeva E.Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Novikova N.S. ORCID: 0000-0003-0029-0741, Ermolenko E.I. ORCID: 0000-0002-2569-6660, Artemov N.N. ORCID: 0000-0001-5282-8764, Rotar O.P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
doctorkat82@mail.ru

Received: 15.08.2023 **Revision Received:** 07.10.2023 **Accepted:** 21.10.2023

For citation: Kolesova E.P., Usoltsev D.A., Moguchaya E.V., Boyarinova M.A., Erina A.M., Tolkunova K.M., Maslyansky A.L., Mazing A.V., Kibkalo S.V., Vasilyeva E.Yu., Novikova N.S., Ermolenko E.I., Artemov N.N., Rotar O.P., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Association of fecal zonulin and calprotectin levels with cardiovascular risk factors and target organ damage in a sample of patients with metabolic disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(11):5569. doi:10.15829/1560-4071-2023-5569. EDN XYNSIE

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смертности во всем мире, несмотря на достижения в области сердечно-сосудистой профилактики и лечения. Последние годы активно изучается новый фактор риска ССЗ, такой как состояние кишечной микробиоты, нарушение функции которой ведет к хроническому низкоуровневому воспалению и повышенной кишечной проницаемости [1, 2].

Помимо инвазивных методов оценки целостности кишечного барьера (электронная микроскопия, трансспителиальное/трансэндотелиальное электрическое сопротивление), возможно измерение суррогатных биомаркеров состояния микробиоты кишечника, таких как альфа-1-антитрипсин, белок, связывающий жирные кислоты, кальпротектин и зонулин.

Кальпротектин высвобождается в кровоток при воспалительных процессах либо пассивно за счет повреждения клеток, либо путем активной секреции. Помимо того, что он является биомаркером активности заболевания при различных воспалительных состояниях, повышенный уровень кальпротектина предсказывает сердечно-сосудистые события в общей популяции, а также предполагается, что он является медиатором ССЗ [3].

Зонулин относится к семейству белков, регулирующих кишечную проницаемость. Он контролирует межклеточные соединения, "открывая" или "закрывая" плотные контакты между клетками эпителия кишечника [4]. При исследовании уровня зонулина у метаболически здоровых и нездоровых лиц было показано, что зонулин был значительно повышен

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Суррогатные маркеры состояния кишечной стенки и микробиоты (кальпротектин и зонулин) рассматриваются как новые неклассические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако исследования выполнены в основном у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ревматологическими заболеваниями.

Что нового?

- Показана высокая распространенность повышенных уровней кальпротектина и зонулина в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга с метаболическими нарушениями, что ассоциировано с атеросклеротическим поражением сонных артерий.
- Продемонстрирована ассоциация уровней кальпротектина и зонулина с особенностями питания, дислипидемией, ожирением, циркулирующими биомаркерами и коморбидностью.

Возможный вклад в клиническую практику

- Выявление повышенного уровня кальпротектина и зонулина у пациентов с начальными метаболическими нарушениями позволит сосредоточиться врачу на приоритетных направлениях профилактики — поиске атеросклеротических изменений артерий и изменений диетических паттернов.

у пациентов с кардиометаболическими нарушениями: артериальной гипертензией, избыточной массой тела, дислипидемией и инсулинерезистентностью [5]. Хроническое воспаление, вызванное эндотоксемией вследствие повышения проницаемости кишечника, оказалось ассоциировано не только с инсулинерезистентностью, но и атеросклерозом. Известно, что уровень зонулина растет с возрастом, однако история сердечно-сосудистых инцидентов значительно меняет этот тренд. Так, здоровые долгожители имеют значительно более низкие уровни сывороточного зонулина и липополисахарида, чем молодые пациенты с острым инфарктом миокарда [6].

Несмотря на то, что кальпротектин и зонулин в настоящее время активно изучаются, по-прежнему недостаточно данных о их роли в развитии кардиометаболических нарушений и ССЗ у пациентов без соматических и воспалительных заболеваний кишечника. В российской литературе встречаются исследования у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, целиакией, пищевой аллергией, ревма-

Key messages

What is already known about the subject?

- Surrogate markers of the intestinal wall and microbiota (calprotectin and zonulin) are considered as novel non-conventional cardiovascular risk factors, but studies have been carried out mainly in patients with inflammatory bowel and rheumatic diseases.

What might this study add?

- A high prevalence of elevated calprotectin and zonulin levels was shown in a population sample of St. Petersburg residents with metabolic disorders, which is associated with carotid atherosclerosis.
- We demonstrated association of calprotectin and zonulin levels with dietary patterns, dyslipidemia, obesity, circulating biomarkers and comorbidities.

How might this impact on clinical practice?

- Elevated levels of calprotectin and zonulin in patients with initial metabolic disorders will allow the doctor to focus on priority prevention areas — searching for atherosclerotic changes in the arteries and changing dietary patterns.

тическими болезнями и воспалительными заболеваниями кишечника, данные оценки суррогатных маркеров состояния микробиоты в популяционных выборках отсутствуют.

Целью нашего исследования было изучение связи уровней фекального зонулина и кальпротектина с факторами сердечно-сосудистого риска и поражением органов-мишеней среди участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга 35–75 лет.

Материал и методы

Участники популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в рамках эпидемиологического исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации" были обследованы исходно в 2012–2013 гг [7] и приглашены на повторный однодневный амбулаторный визит в 2021–2022 гг. Критерием для приглашения было наличие метаболических нарушений по данным инициального визита: избыточная масса тела (индекс массы тела $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$), гипергликемия натощак (глюкоза $\geq 5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$ при отсутствии сахарного диабета по данным анамнеза). Данные метаболические отклонения были выявлены у 954 (64,2%) пациентов, среди которых случайным образом для более глубокого обследования были приглашены 200 человек, первым пришедшим

на обследование 86 пациентам определили фекальный кальпротектин и зонулин. Все участники подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (номер протокола ЛЭК: № 193 от 08.10.2012 и № 04-21 от 12.04.2021).

Критерии исключения были следующие: значимая сердечно-сосудистая патология (хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, гемодинамически значимые пороки клапанов, пациенты с имплантированными устройствами, острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 мес.), скорость клубочковой фильтрации $<30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, некомпенсируемый гипотиреоз в момент скрининга), медикаментозное или бариятическое лечение ожирения в анамнезе и в момент включения, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), онкологические и миелопролиферативные заболевания не в стадии ремиссии, злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем, беременность или период лактации.

Всем пациентам проводилось анкетирование, осмотр с измерением антропометрических показателей, артериального давления (АД) и пульса, лабораторное и инструментальное обследование.

Анкетирование включало 10 разделов: опросник, включающий модули вопросов относительно пищевых привычек, физической активности, курения, употребления алкоголя (AUDIT — тест для оценки потребления алкоголя), состояния здоровья, сна, экономических условий и работы, стресса, тревоги и депрессии (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии HADS), оценки жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (опросник 7×7 (7 симптомов за 7 дней)), анкета частоты употребления продуктов питания (перевод европейского варианта Food frequency questionnaire — FFQ).

При антропометрии измерение роста (медицинский ростомер (Россия)) и веса (медицинские весы ВЭМ-150 — "Масса-К" (Россия)) проводилось без обуви и верхней одежды с последующим расчетом индекса массы тела по формуле Кетле, (отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, введенному в квадрат). Измерение окружности талии и окружности бедер проводилось с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты: окружность талии измеряли в положении стоя на подмышечной линии между нижним краем нижнего ребра и верхней точкой подвздошного гребня тазовой кости,

окружность бедер измеряли на уровне максимально выступающих точек ягодиц в положении стоя.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений было выполнено при помощи автоматического аппарата OMRON на правой руке после 5 мин отдыха сидя трижды: 2 раза сидя и 1 раз стоя (после 3 мин ортостаза). Далее из результатов двух измерений сидя рассчитывались средние значения систолического (САД) и диастолического АД, частота сердечных сокращений.

Натощак были определены следующие лабораторные показатели: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевая кислота, щелочная фосфатаза, гликированный гемоглобин, инсулин, глюкоза (Abbott Architect 8000, США; реагенты Abbott Diagnostic). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI. Уровни инсулина, витамина D, N-концевого мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка (СРБ), тиреотропного гормона и кортизола определяли натощак (Cobas Integra 400 plus, Швейцария; реагенты Roche-diagnostics). Индекс инсулинерезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: уровень глюкозы в крови натощак × инсулин × 0,138. Инсулинерезистентность определяли в случае HOMA $\geq 2,6$ [8].

В образцах утренней порции мочи определялось соотношение альбумина/креатинина на Abbott Architect 8000. Определение в кале уровня кальпротектина выполнено с помощью набора реактивов BUHLMANN fCAL ELISA Calprotectin, BUHLMANN Laboratories AG и уровня зонулина — Zonulin ELISA, Immundiagnostik. Повышение уровня кальпротектина регистрировалось при значении $>50 \text{ мкг/г}$ [9]. В связи с тем, что в настоящее время отсутствуют единые критерии повышенного уровня зонулина, мы пользовались описанными в предыдущих публикациях: $>78 \text{ нг/мл}$ [10] и $>83,15 \text{ нг/мл}$ [11].

Оценку скорости распространения пульсовой волны проводили на приборе "SphygmoCor" (AtCor, Австралия) методом апplanationной тонометрии. Пульсовую волну регистрировали последовательно на проксимальной (сонной) и на дистальной (бедренной) артериях, с одновременной регистрацией электрокардиограммы. За норму принимался показатель $<10 \text{ м/с}$ [12]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса выполняли на аппарате VaSera VS 1500 (FukudaDenshi, Япония). На вероятное наличие артериосклероза указывает величина показателя $>9,0$ хотя бы с одной из сторон [13]. Лодыжечно-плечевой индекс был рассчитан с помощью аппарата VaSera VS 1500 (Fukuda Denshi, Япония) как отношение САД на ноге (в области ло-

Таблица 1

Общая характеристика группы в зависимости от пола

Показатель	Все (n=86)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	P (мужчины/женщины)
Возраст, лет, Ме [25;75]	56 [44,7;63,5]	49,5 [42,2;58,7]	60,5 [47,7;66]	0,016
ИМТ, кг/м, Ме [25;75]	28,2 [24,8;32,3]	28,1 [24,7;31,6]	28,9 [25;32,6]	0,99
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	35 (41,2%)	13 (37,1%)	22 (44%)	0,52
АО при ОТ ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	69 (80,2%)	24 (66,7%)	45 (90%)	0,007
ОХ, ммоль/л, Ме [25;75]	5,3 [4,6;6,1]	5,2 [4,3;6,1]	5,4 [4,6;6,2]	0,56
ОХ >4,9 ммоль/л*, n (%)	67 (77,9%)	29 (80,6%)	38 (76%)	0,61
ЛВП ммоль/л, Ме [25;75]	1,25 [1,09;1,55]	1,21 [0,97;1,46]	1,31 [1,15;1,65]	0,019
ЛВП <1,0 у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин*, n (%)	33 (38,3%)	14 (38,8%)	19 (38%)	0,99
ТГ, ммоль/л, Ме [25;75]	1,40 [0,96;2,02]	1,41 [0,93;2,78]	1,4 [0,92;1,75]	0,71
ТГ ≥1,7 ммоль/л*, n (%)	37 (43%)	18 (50%)	19 (38%)	0,26
ЛНП, ммоль/л, Ме [25;75]	3,2 [2,4;3,9]	3,2 [2,4;3,9]	3,2 [2,4;3,8]	0,95
ЛНП >3,0 ммоль/л*, n (%)	66 (76,7%)	29 (80,6%)	37 (74%)	0,47
Прием статинов, n (%)	15 (17,6%)	7 (20%)	8 (16%)	0,63
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25;75]	5,7 [5,2;6,3]	5,5 [5,2;6,4]	5,8 [5,4;6,3]	0,36
Глюкоза >5,6 ммоль у пациентов без СД, n (%)	35 (40,1%)	13 (36,1%)	22 (44%)	0,85
СД, n (%)	15 (17,6%)	3 (8,6%)	12 (24%)	0,06
Инсулин, пмоль/л, Ме [25;75]	83,2 [58,0;107,9]	81,4 [47,7;118,2]	83,7 [59,5;107,9]	0,49
HOMA ≥2,6, n (%)	55 (64%)	20 (55,6%)	35 (70%)	0,17
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме [25;75]	330 [269;395,2]	361,5 [321,2;436,7]	300,5 [244,7;356,7]	0,001
Мочевая кислота ≥360 у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин, n (%)	24 (27,9%)	12 (33,3%)	12 (24%)	0,34
САД, мм рт.ст., Ме [25;75]	128 [116;142]	134,5 [126;142]	124 [115;139,8]	0,03
ДАД, мм рт.ст., Ме [25;75]	77 [71,7;84,7]	81,5 [72;91]	75 [71,5;82]	0,06
АГ (АД ≥140/90 мм рт.ст.**), n (%)	50 (58,1%)	23 (63,8%)	27 (54%)	
Прием антигипертензивной терапии среди пациентов с АГ, n (%)	40 (80%)	17 (73,9%)	23 (85,1%)	0,63
СРБ, Ме [25;75]	1,38 [0,46;3,01]	1,03 [0,39;3,39]	1,55 [0,73;3,0]	0,29
СРБ >3 мг/л, n (%)	21 (24,4%)	10 (27,8%)	11 (22%)	0,53
Витамин Д, Ме [25;75]	20,1 [14,9;29,5]	17,1 [13,5;27,1]	22,5 [16,7;31,2]	0,03
Витамин Д <30 нг/мл, n (%)	66 (76,7%)	29 (80,6%)	37 (74%)	0,47
Наличие ИБС, n (%)	4 (4,7%)	1 (2,8%)	3 (6%)	0,48
NT-proBNP, пг/мл Ме [25;75]	46,6 [21,4;79,8]	26,2 [14,6;58,0]	60,3 [35,9;94,5]	0,002
NT-proBNP >125 пг/мл, n (%)	11 (12,8%)	3 (8,3%)	8 (16,0%)	0,29
NT-proBNP >300 пг/мл, n (%)	2 (2,3%)	1 (2,8%)	1 (2,0%)	0,81

Примечание: * — наличие гиполипидемической терапии, ** — наличие антигипертензивной терапии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, Ме — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

дыжки) к САД на плечевой артерии. За норму принимался показатель >0,9, за снижение — показатель ≤0,9 хотя бы с одной из сторон [12].

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнено с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея). Стандартный протокол включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней продольной). Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. Проводилась оценка факта наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек (АСБ)

с оценкой степени стеноза, измеренного методом "по диаметру" в %. За увеличение ТИМ принималось значение >0,9 мм [12]. Локальные утолщения ≥1,5 мм расценивались как АСБ.

Эхокардиография выполнялась на аппарате General Electric Vivid 7 pro. Производилась оценка параметров согласно стандартному протоколу, в т.ч. оценка гипертрофии левого желудочка согласно критериям: индекс массы миокарда >115 г/м² у мужчин, >95 г/м² у женщин [12].

Для оцениваемых параметров была проверена статистическая гипотеза об отсутствии эквивалентности средних по двустороннему критерию с уровнем значимости 0,05. Категориальные (качествен-

Таблица 2

Распространенность маркеров поражения сердца, сосудов и почек в зависимости от пола

Показатель	Все (n=86)	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	P (мужчины/женщины)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [25;75]	85,8 [78,8;96,6]	95,1 [82,9;101,3]	81,03 [76,1;89,4]	0,0001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (2,3%)	2 (5,6%)	0	0,09
Альбумин/креатинин соотношение, мг/ммоль, Me [25;75]	0,55 [0,33;0,80]	0,50 [0,36;0,71]	0,64 [0,32;0,87]	0,33
Альбумин/креатинин соотношение >3,4 мг/ммоль, n (%)	5 (5,8%)	3 (8,3%)	2 (4%)	0,39
ИММЛЖ, г/м ² , Me [25;75]	83 [73;99]	92 [79;101]	79 [69;93]	0,001
ИММЛЖ >95 у женщин и >115 г/м ² у мужчин, n (%)	16 (18,6%)	4 (11,1%)	12 (24%)	0,13
СЛСИ, среднее ±СО	7,6±1,2	7,5±1,2	7,6±1,3	0,85
СЛСИ >9, n (%)	12 (14,1%)	3 (8,6%)	9 (18%)	0,21
кфСРПВ м/с, среднее ±СО	8,3±2,3	8,5±2,3	8,8±2,3	0,51
кфСРПВ >10 м/с, n (%)	16 (18,6%)	4 (11,1%)	12 (24%)	0,13
ЛПИ, среднее ±СО	1,09±0,10	1,09±0,12	1,09±0,08	0,28
ЛПИ <0,9, n (%)	3 (3,5%)	2 (5,6%)	1 (2,0%)	0,37
ТИМ мм, Me [25;75]	1,00 [0,86;1,15]	1,07 [0,8;1,12]	0,90 [0,86;1,10]	0,30
ТИМ >0,9 мм, n (%)	28 (32,6%)	15 (41,7%)	13 (26%)	0,12
Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях, n (%)	35 (40,7%)	13 (36,1%)	22 (44%)	0,37
ТИМ >0,9 мм или атеросклеротическая бляшка, n (%)	63 (73,2%)	28 (77%)	45 (90%)	0,42

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СО — стандартное отклонение, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, Me — медиана.

ные) данные были описаны с использованием процентных и абсолютных значений. Интервальные (количественные) данные были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (для нормально распределенных данных) или с использованием медианы и межквартильного интервала (для распределений, отличных от нормального). Данные были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Сравнение между двумя группами интервальных данных производилось с помощью критерия Уилкоксона со знаком ранга. Для категориальных данных сравнения проводились с использованием критерия Макнемара χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, с использованием точного критерия Фишера и критерия ANOVA on Rankings. Для анализа данных с нормальным распределением был использован критерий корреляции Пирсона. Для распределения данных, отличного от нормального, использовалась модель линейной регрессии. Все расчеты проводились при помощи пакета SPSS (SPSS Statistics, версия 22, США).

Результаты

В анализ вошли 86 пациентов, из них 36 (41,8%) мужчин и 50 (58,2%) женщин, которым было проведено исследование фекального зонулина и кальпротектина. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Обследованная когорта с метаболическими нарушениями характеризовалась высокой распростра-

ненностью абдоминального ожирения, дислипидемии и инсулинерезистентности с небольшими гендерными различиями. Несмотря на значимо более высокий возраст обследованных женщин, у мужчин регистрировался значимо более высокий уровень САД. Обращает на себя внимание высокая распространенность у женщин абдоминального ожирения (90%), сахарного диабета (24%) и инсулинерезистентности (70%). В этой выборке с метаболическими нарушениями была низкая распространенность ССЗ (всего 1 пациент с инфарктом миокарда и 2 — с инсультом в анамнезе). Обращает на себя внимание, что у четверти обследуемых встречается повышение маркера воспаления СРБ (24%) и высокая распространенность недостаточного уровня витамина D (76,7%).

По результатам опроса в отношении жалоб со стороны ЖКТ большинство не имело жалоб на выраженные боли и жжение в области желудка и живота — 84 участника (97,7%). Половина участников не описывает жалобы нарушения частоты и/или консистенции стула (51 участник (59,3%)). Уровни кальпротектина и зонулина не зависели от наличия жалоб со стороны ЖКТ.

По результатам инструментальной оценки состояния сердца, сосудов и почек были получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

При минимальной распространенности почечной дисфункции, снижения лодыжечно-плечевого индекса и умеренной распространенности гипертрофии левого желудочка, повышенной артери-

Таблица 3

Распространенность повышенных уровней маркеров нарушения функции микробиоты кишечника

Показатель	Все	Мужчины (n=36)	Женщины (n=50)	p
Кальпротектина, мкг/г, Ме [25;75]	34,7 [14,7;49,5]	38,0 [13,9;60,8]	32,7 [17,7;49,5]	0,94
Повышение уровня кальпротектина >50 мкг/г, n (%)	9 (23,3)	11 (25%)	20 (22%)	0,74
Зонулин, нг/мл, Ме [25;75]	45,2 [27,9;121,2]	36,9 [23,6;163,3]	55,8 [29,8;120,1]	0,39
Повышение уровня зонулина >83,15 нг/мл, n (%)	26 (30,3%)	11 (30,5%)	15 (30%)	0,95
Повышение уровня зонулина >78 нг/мл, n (%)	27 (31,4%)	11 (30,6%)	16 (32%)	0,88
Повышение зонулина >78 нг/мл и кальпротектина, n (%)	20 (23,3%)	9 (25%)	11 (22%)	0,74
Повышение зонулина >78 нг/мл или кальпротектина, n (%)	41 (47,7%)	18 (50%)	23 (46%)	0,71

Сокращение: Ме — медиана.

Таблица 4

Результаты анализа линейной регрессии уровня фекального кальпротектина

Признак	Beta	P
Лабораторные показатели		
Холестерин очень низкой плотности	12,5	0,0072
Триглицериды	68,5	0,0009
ЛВП	-28,9	0,016
Сниженный уровень ЛВП	25,3	0,006
Повышение СРБ	21,5	0,0013
Физикальное обследование		
Наличие абдоминального ожирения	33,2	0,0033
Наличие любого вида ожирения	27,4	0,036
Показатели поражения органов-мишеней		
Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий	95,8	0,0012
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной артерии	25,4	0,018
Сопутствующие заболевания		
Наличие болезни щитовидной железы в анамнезе	38,8	0,0087
Диетические паттерны		
Употребление печени	16,5	0,0041
Употребление крепких алкогольных напитков (объем)	35,4	0,0028
Употребление цельнозернового хлеба и булочек	91,9	0,022
Употребление сливочного масла с хлебом	10,8	0,0049
Употребление бобовых	13,2	0,025
Употребление белого пшеничного хлеба	11,3	0,0081
Редкое употребление мяса	-13,1	0,011
Употребление пива	10,6	0,0005
Употребление зелёного горошка, фасоли	12,0	0,044
Употребление минеральных комплексов (биодобавок)	39,1	0,029
Социально-экономические показатели		
Мне кажется, что я стал все делать очень медленно (признак депрессии)	12,1	0,048
Наличие финансовой поддержки детей	41,7	0,0039

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СРБ — С-реактивный белок.

альной жесткости, наибольшее бремя поражения сосудистой стенки представлено признаками атеросклероза — у 73% участников обнаружено утолщение ТИМ или сформированная АСБ. Участники мужского пола отличались от участниц женского пола только более значительно низким уровнем скорости клубочковой фильтрации.

При анализе суррогатных маркеров микробиоты было продемонстрировано, что их повышение встречается примерно у 20–30% пациентов с метаболическими нарушениями, одновременное повышение кальпротектина и зонулина у четверти участников, а хотя бы один из показателей повышен почти у половины когорты. Гендерные различия отсутствовали (табл. 3).

Таблица 5
**Результаты анализа линейной регрессии
уровня фекального зонулина**

Признак	Beta	P
Лабораторные показатели		
NT-proBNP	19,9	0,004
Наличие дефицита витамина D	117,2	0,001
Сопутствующие заболевания		
Наличие заболевания желчного пузыря	37,5	0,035
Диетические паттерны		
Употребление огурцов	-18,9	0,006
Употребление зерновых (ячмень, пшено, кукуруза)	-21,7	0,025
Употребление хлеба	-18,1	0,024
Употребление уксуса для салата	-28,6	0,025
Употребление морковки	-15,6	0,027
Употребление помидоров	-15,9	0,032
Употребление сладкого перца	-16,3	0,037
Употребление бекона	21,7	0,028

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

При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия АСБ значимо не различались уровни кальпротектина (38 [29,8;88,5] vs 34 [12,4;47,5] мкг/г) и зонулина (36,4 [21,2;124] vs 51,9 [30,0;120] нг/мл), как и распространенность повышенных уровней этих показателей (независимо от критериев).

С целью поиска ассоциаций маркеров поражения кишечной стенки с факторами риска ССЗ, нами был выполнен анализ линейной регрессии, с поправкой на пол и возраст (табл. 4 и 5).

Был выявлен ряд ассоциаций уровня кальпротектина с показателями дислипидемии, ожирения, воспаления и атеросклеротического поражения сосудов. Помимо диетических паттернов были определены социально-экономические показатели, такие как депрессия и финансовая поддержка детей, которые косвенно могут влиять на количество и состав потребляемых продуктов. Финансовую поддержку детей получали небольшое количество участников — всего 9 (10,6%). Вышеописанный признак депрессивного состояния часто или практически все время отмечают 15 участников (17,4%).

Согласно полученным данным, уровень зонулина связан с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и наличием дефицита витамина D, а также наличием заболевания желчного пузыря и диетическими паттернами (благоприятными при потреблении овощей, зерновых и отрицательными при употреблении бекона).

Обсуждение

В настоящее время доказана роль нарушения микробиоты кишечника в развитии ССЗ, что реализуется через состояние кишечной стенки. Одними из маркеров, отражающих состояние кишечной стенки, являются кальпротектин и зонулин. В свою очередь, на выработку и активность кальпротектина и зонулина способны повлиять ряд факторов, в числе которых следует упомянуть влияние хронического воспаления, диеты и некоторых психических расстройств (тревоги и депрессии). По результатам проведенного нами исследования пациентов с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга были обнаружены ассоциации уровня кальпротектина и зонулина с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ожирение, дислипидемия, повышенный уровень СРБ), дефицитом витамина D, с признаками атеросклеротического поражения артерий, сопутствующими заболеваниями ЖКТ и щитовидной железы, диетическими паттернами и некоторыми социально-экономическими показателями.

По результатам анализа показателей липидного обмена нами была выявлена положительная ассоциация кальпротектина с уровнем липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов, отрица-

тельный — с уровнем ЛВП и его снижением, что относится с данными других авторов. Так, у больных с аксиальным спондилоартритом было выявлено, что кальпротектин отрицательно коррелировал с ЛВП-холестерином и положительно — с индексом атерогенности [14].

Кроме того, из классических факторов сердечно-сосудистого риска нами была обнаружена связь уровня кальпротектина с наличием ожирения независимо от критерия его диагностики. Необходимо отметить, что подобные ассоциации были продемонстрированы и другими авторами: индекс массы тела являлся независимым фактором, определяющим концентрацию кальпротектина. При обследовании когорты, состоящей из 199 человек, разделенных на четыре группы в зависимости от наличия или отсутствия диабета 2 типа и ожирения, было обнаружено, что у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, уровень кальпротектина оказался выше у лиц с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [15].

При анализе результатов исследования сосудистой стенки нами была выявлена связь повышенного уровня кальпротектина с признаками атеросклероза: увеличением ТИМ сонных артерий и наличием АСБ, что может свидетельствовать о возможной роли кишечного воспаления в атерогенезе. Ранее на когорте больных с атеросклерозом периферических артерий (n=331, средний возраст 70 лет) было показано, что в АСБ регистрируются высокие уровни кальпротектина, кроме того, высокие уровни кальпротектина в сыворотке ассоциировались с повышенным риском конечных точек (ампутация конечности, смерть по

причине ССЗ) в 1,8 раз ($p=0,034$) [16]. В исследовании 2022г была также выявлена положительная связь между уровнем кальпротектина в сыворотке и наличием АСБ в коронарных артериях у пациентов с псoriasis [17].

Данные об ассоциации кальпротектина с повышенным уровнем СРБ широко представлены в исследовании больных с различными ревматическими заболеваниями (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит), характеризующихся, в свою очередь, высоким риском развития ССЗ [18]. Нам не удалось найти данных литературы о взаимосвязи СРБ и кальпротектина у больных ССЗ, за исключением промежуточных результатов проспективного исследования на когорте больных с хронической болезнью почек ($n=160$, средний возраст 61 год). Авторы указывают на то, что у пациентов с хронической болезнью почек, перенесших сердечно-сосудистые события, регистрировались более высокие уровни кальпротектина и СРБ. Однако кальпротектин и СРБ между собой коррелировали слабо [19].

Пищевые привычки, несомненно, оказывают большое влияние на состав микробиома и воспаление кишечной стенки. Согласно нашим данным, повышенный уровень кальпротектина оказался ассоциирован с употреблением алкогольных напитков, субпродуктов (печени), масла, хлеба и макаронных изделий, а также бобовых. Более частое употребление мяса было ассоциировано с повышенным уровнем кальпротектина, хотя не все авторы подтверждают эту связь [20]. Можно предположить, что выявление ассоциации кальпротектина с употреблением хлеба и макаронных изделий может быть связано с содержанием в них глютена. В исследовании, направленном на изучение влияния безглютеновой диеты с низким содержанием ферментируемых углеводов (FODMAP/LF-GFD) на клинические симптомы синдрома раздражённого кишечника, разнообразие микробиоты кишечника и уровень фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ($n=42$, средний возраст — 37,8 лет) было выявлено значительное снижение уровня фекального кальпротектина после 6 нед. диетического вмешательства [21].

Наши результаты демонстрируют связь уровня кальпротектина с потреблением пива и крепких алкогольных напитков. Существуют данные, что чрезмерное употребление алкоголя может стимулировать развитие воспаления в организме: у лиц, злоупотребляющих алкоголем ($n=61$, средний возраст — 43,6 лет), определялись достоверно более высокие концентрации сывороточного кальпротектина, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми контролем [22].

Наличие связи повышенного уровня кальпротектина с употреблением биодобавок и минеральных комплексов, по-видимому, может быть связано с входящим в их состав L-карнитином, который, в свою очередь, участвует в метаболическом пути синтеза триметиламиноксида, показавшего прямую ассоциацию с развитием атеросклероза и других ССЗ [23].

Среди показателей образа жизни нами были выявлены наиболее значимые ассоциации кальпротектина и признака депрессивного состояния, что не противоречит литературным данным, доказавшим наличие связи между воспалением кишечной стенки и депрессией. Так, в исследовании на когорте лиц, страдающих болезнью Крона и язвенным колитом ($n=30$, средний возраст 46,5 лет), было показано, что уровни кальпротектина у пациентов с депрессией легкой, средней и умеренно-тяжелой степени тяжести были достоверно выше, чем у пациентов с минимальным уровнем депрессии. Уровень кальпротектина коррелировал со следующими симптомами депрессии: утомляемостью, замедленностью движений и нарушениями сна. Кальпротектин был независимым предиктором, ROC анализ показал, что уровень кальпротектина 131 мкг/г или выше имеет чувствительность 82%, специфичность 61% и точность 70% для прогнозирования возникновения депрессии [24].

Среди сопутствующих соматических заболеваний мы выявили ассоциацию повышенного уровня кальпротектина с наличием заболеваний щитовидной железы. Безусловно, патология щитовидной железы играет большую роль в регуляции работы ЖКТ и иммунного ответа. В основном в литературе можно встретить исследования, показавшие связь кальпротектина с вероятностью развития офтальмопатии при болезни Грейвса, активностью аутоиммунного тиреоидита и прогнозом при карциноме щитовидной железы [25].

Нами были полученные данные, свидетельствующие о прямой связи между уровнем зонулина и NT-гргоБНР, которые ранее не были отмечены в исследованиях. Данные об уровне зонулина у больных ХСН в литературе встречаются противоречивые. В одной работе, посвященной изучению зонулина у пациентов с тяжелой ХСН и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором ($n=229$, средний возраст 67 лет), авторы не выявили значимой связи зонулина и степени тяжести ХСН. В другом же исследовании учеными были выявлены более высокие уровни зонулина в группе больных ХСН по сравнению с контрольной группой, причем независимо от наличия ишемического генеза ХСН. Фракция выброса в этой выборке отрицательно коррелировала с уровнем зонулина в кале [26]. В нашей выборке пациентов у всех участников фракция выброса была $>50\%$ и только у 12,8% участников уровень NT-гргоБНР был >125 пг/мл.

Полученные нами данные об ассоциации уровня витамина Д и зонулина находят подтверждение в клиническом исследовании, посвященном оценке взаимосвязи между низким уровнем витамина Д в сыворотке крови и измененной барьерной функцией кишечника у пациентов с диареей и синдромом раздраженного кишечника ($n=36$, средний возраст 43,1 года). Было показано, что уровень витамина Д отрицательно коррелировал с симптомами желудочно-кишечных расстройств и уровнем фекального зонулина. Следует отметить, что подавляющее большинство исследуемых нами пациентов не имели жалоб со стороны ЖКТ, что можно отнести к преимуществам данной работы [27]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день данных о взаимосвязи зонулина и гиповитаминоза Д крайне мало, подобные исследования на когорте пациентов с дисметаболическими нарушениями отсутствуют.

Подобно кальпротектину, уровень зонулина повышался при употреблении мясного продукта (бекона), но, в отличие от кальпротектина, уровень зонулина снижался при употреблении в еду зерновых и хлеба. Несмотря на некоторые расхождения с ранее опубликованными результатами, наше наблюдение не может быть вызвано артефактами в данных или статистическом анализе — известный "положительный контроль" в виде ассоциации уровня зонулина с мясными продуктами и витамином Д, доказывает отсутствие систематических ошибок в данных или анализе. Мы предполагаем, что такой эффект может быть связан с субъективной недооценкой потребления хлеба участниками исследования. Обращает внимание отрицательная ассоциация между потреблением овощей (морковь, огурцы, помидоры, сладкий перец) и уровнем зонулина. В ряде исследований было показано, что соблюдение средиземноморской диеты, богатой овощами и фруктами, приводило к снижению уровня фекального зонулина [28].

Литература/References

- Massier L, Blüher M, Kovacs P, et al. Impaired Intestinal Barrier and Tissue Bacteria: Pathomechanisms for Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:616506. doi:10.3389/fendo.2021.616506.
- Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
- Cotoi OS, Duner P, Ko N, et al. Plasma S100A8/A9 correlates with blood neutrophil counts, traditional risk factors, and cardiovascular disease in middle-aged healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):202-10. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302432.
- Khalaidzheva KN, Drozdov VN, Shikh EV, Lazebnik LB. Zonulin-regulated intestinal barrier function and multymorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(2):111-20. (In Russ.) Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазебник Л.Б. Зонулин-регулируемая барьерная функция кишечника и полиморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(2):111-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-111-120.
- Arango-González A, Lara-Guzmán OJ, Rivera DA, et al. Putative intestinal permeability markers do not correlate with cardiometabolic health and gut microbiota in humans, except for peptides recognized by a widely used zonulin ELISA kit. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(1):112-23. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.026.
- Carrera-Bastos P, Picazo Ó, Fontes-Villalba M, et al. Serum Zonulin and Endotoxin Levels in Exceptional Longevity versus Precocious Myocardial Infarction. *Aging Dis*. 2018;9(2):317-21. doi:10.14336/AD.20170630.
- Orlov AV, Rotar' OP, Boyarinova MA, et al. Gender Differences of Behavioral Risk Factors in Saint-Petersburg Inhabitants. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):585-91. (In Russ.) Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и др. Гендерные особенности распространённости поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. Вестник РАМН. 2015;70(5):585-91. doi:10.15690/vrann.v70.i5.1446.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9. doi:10.1007/BF00280883.
- Tøn H, Brandsnes Dale S, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1-2):41-54. doi:10.1016/s0009-8981(99)00206-5.
- Karolkiewicz J, Nieman DC, Cisof T, et al. No effects of a 4-week post-exercise sauna bathing on targeted gut microbiota and intestinal barrier function, and hsCRP in healthy men: a pilot randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):107.

К преимуществам данного исследования можно отнести вовлечение участников популяционной когорты, у которых отсутствует патология ЖКТ, ССЗ и системные заболевания, наличие широкого спектра инструментальных методов обследования. Другим важным достоинством является глубокое фенотипирование с оценкой как циркулирующих, так и визуализирующих биомаркеров. К ограничениям исследования следует отнести отсутствие группы здоровых лиц — всего у ~20% пациентов отсутствовали метаболические нарушения, а также небольшой размер выборки, который планируем в дальнейшем увеличить. Кроме того, к ограничениям данного исследования стоит отнести оценку наличия заболеваний органов ЖКТ с помощью опросника 7×7 без применения дополнительных методов обследования.

Заключение

Повышение уровня хотя бы одного маркера кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки встречается примерно у половины участников с метаболическими нарушениями из популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга. Помимо связи кальпротектина и зонулина с метаболическими факторами риска и диетическими паттернами, уровень кальпротектина ассоциировался с атеросклеротическими изменениями сонных артерий. Дальнейшее исследование этой темы, расширение размеров популяционной когорты и спектра маркеров, могут позволить подтвердить выявленные закономерности и разработать диетические модели питания с учетом выявленных патологических диетических ассоциаций с суррогатными маркерами микробиоты.

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

11. Polunina AV, Novikova VP, Blinov AE, et al. Dynamics of fecal zonulin levels in COVID-19 and in the post-covid period in children. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(3):35-40. (In Russ.) Полунина А.В., Новикова В.П., Блиннов А.Е. и др. Динамика уровня зонулина в стуле при инфекции COVID-19 и в постковидный период у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(3):35-40. doi:10.20953/1729-9225-2022-3-35-40.
12. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
13. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI—VaSera. ME Times, Tokyo. 2005:7.
14. Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, et al. Association of circulating calprotectin with lipid profile in axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13728. doi:10.1038/s41598-018-32199-3.
15. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, et al. Calprotectin — a novel marker of obesity. *PLoS One*. 2009;4(10):e7419. doi:10.1371/journal.pone.0007419.
16. Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, et al. Lipocalin-2 and Calprotectin Potential Prognosis Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(4):648-56. doi:10.1016/j.ejvs.2022.01.012.
17. Grantham HJ, Hussain AB, Reynolds NJ. Serum S100A8/A9 May Act as Biomarker of Atherosclerosis Severity in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142(11):2848-50. doi:10.1016/j.jid.2022.06.018.
18. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2017;129(5):531-7. doi:10.1080/0032481.2017.319729.
19. Løftblad L, Hov GG, Åsberg A, et al. Calprotectin and CRP as biomarkers of cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease: a follow-up study at 5 and 10 years. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(4):258-63. doi:10.1080/00365513.2023.2211779.
20. Joosen AM, Lecommandeur E, Kuhnle GG, et al. Effect of dietary meat and fish on endogenous nitrosation, inflammation and genotoxicity of faecal water. *Mutagenesis*. 2010;25(3):243-7. doi:10.1093/mutage/gep070.
21. Naseri K, Dabiri H, Rostami-Nejad M, et al. Influence of low FODMAP-gluten free diet on gut microbiota alterations and symptom severity in Iranian patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):292. doi:10.1186/s12876-021-01868-5.
22. Nivukoski U, Bloigu A, Bloigu R, et al. Comparison of serum calprotectin, a marker of neutrophil activation, and other mediators of inflammation in response to alcohol consumption. *Alcohol*. 2021;95:45-50. doi:10.1016/j.alcohol.2021.06.001.
23. Hemmati M, Kashanipoor S, Mazaheri P, et al. Importance of gut microbiota metabolites in the development of cardiovascular diseases (CVD). *Life Sci*. 2023;329:121947. doi:10.1016/j.lfs.2023.121947.
24. Iordache MM, Belu AM, Vlad SE, et al. Calprotectin, Biomarker of Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease? *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1240. doi:10.3390/medicina59071240.
25. Kim JW, Ko J, Kim J, et al. Proinflammatory Effects of Calprotectin in Graves' Orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(1):156-63. doi:10.1080/09273948.2018.1547835.
26. Dschietzig TB, Boschmann F, Ruppert J, et al. Plasma Zonulin and its Association with Kidney Function, Severity of Heart Failure, and Metabolic Inflammation. *Clin Lab*. 2016;62(12):2443-7. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160512.
27. Linsalata M, Riezzo G, Orlando A, et al. The Relationship between Low Serum Vitamin D Levels and Altered Intestinal Barrier Function in Patients with IBS Diarrhoea Undergoing a Long-Term Low-FODMAP Diet: Novel Observations from a Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):1011. doi:10.3390/nu13031011.
28. Seethaler B, Lehnerl K, Yahiaoui-Doktor M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve intestinal barrier integrity—albeit to a lesser degree than short-chain fatty acids: an exploratory analysis of the randomized controlled LIBRE trial. *Eur J Nutr*. 2023;62(7):2779-91. doi:10.1007/s00394-023-03172-2.



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 экстрасистолией 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]. Бессспорно, 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
Триkuspidальная 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 прогредиентного 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), групп-

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 проведены 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 мониторирования 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 $p \leq 0,05$. 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://rsrf.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 мониторирования ЭКГ у всех пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ выявлена наджелудочковая экстрасистолия. Частота встречаемости желудочных 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 тенденция 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 слабая 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-

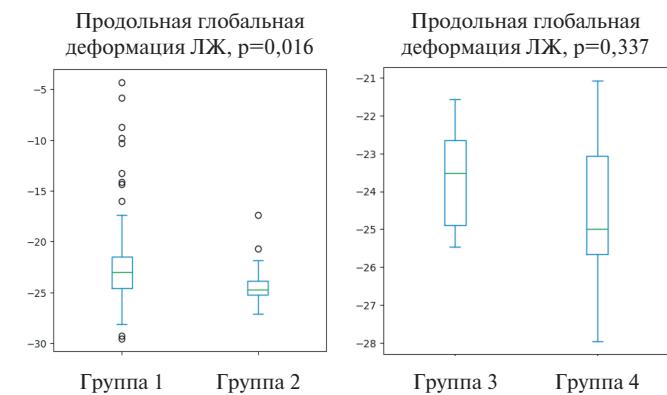


Рис. 1. Результаты исследования глобальной продольной деформации миокарда в исследуемых группах.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

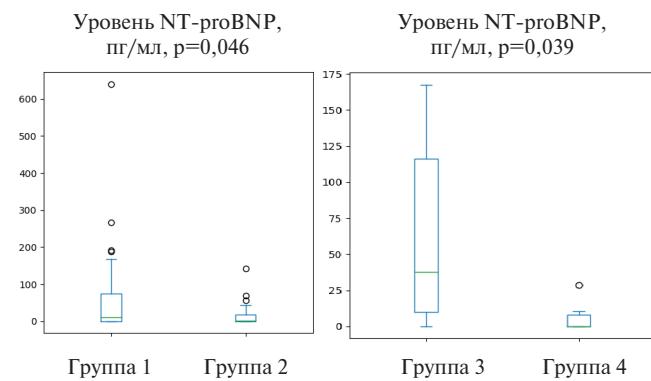


Рис. 2. Результаты исследования уровня NT-proBNP в исследуемых группах.

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

чимой взаимосвязи уровня NT-proBNP с сердечным индексом и ФВ подтверждает данные Johl 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-сосудистой 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 гиперфильтрация), 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

- 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.
- 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.) Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2023. p. 432. ISBN: 978-5-9704-7325-2.
- 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.2015.778-83.
- 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.
- Drapkina OM, Shepel RN, Dzhioeva ON. Natriuretic peptides: new problems — new solutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3102. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Джюев О.Н. Натриуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. doi:10.15829/1728-8800-2021-3102.
- Chaulin AM, Dupliakov 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 натриуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., Лунева 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.
- 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). Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;13(1.2):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(1.2):137-209. doi:10.14300/mnnc.2018.13037.
- 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.
- Johl MM, Malhotra P, Kehl 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.
- 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.
- 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.



Оценка уровня хронического стресса во взрослой популяции Владимирской области

Мамедов М. Н.¹, Сушкова Л. Т.², Исаков Р. В.², Куценко В. А.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить распространенность хронического стресса во взрослой популяции во Владимирской области с учетом гендерных особенностей.

Материал и методы. В пяти городах Владимирской области (Владимире, Коврове, Муроме, Юрьеве-Польском и Вязниках) было организовано однократное популяционное исследование в период с мая 2018 по март 2020г. Из шести лечебно-профилактических учреждений были отобраны 9 терапевтических участков, затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30-69 лет с каждого участка на исследование были приглашены респонденты. Для выявления подверженности хроническому стрессу использовали опросник Reeder, позволяющий выявить 3 вида нарушений: низкий, средний и выраженный стресс. В исследовании проанализированы полностью заполненные вопросы Reeder, L. для оценки хронического стресса 1081 респондентом (393 мужчины и 688 женщин).

Результаты. Среди мужчин у каждого второго определен низкий уровень хронического стресса. У 42% мужчин выявлен средний уровень стресса, в то же время высокий хронический стресс обнаружен в 6,4% случаев. Среди женщин наблюдается аналогичная тенденция. Высокий уровень хронического стресса был выявлен у 8% женщин, также разрыв между частотой низкого и среднего уровня хронического стресса был минимальным. В целом частота различного уровня хронического стресса между мужчинами и женщинами была сопоставимая без достоверных различий. Выявлена гендерная вариабельность частоты хронического стресса в различных городах Владимирской области. Во Владимире частота высокого стресса среди мужчин оказалась в 3 раза больше по сравнению с женщинами, в то же время в Вязниках и Коврове наблюдается обратная закономерность. В остальных двух городах (Муроме и Юрьеве-Польском) распространенность высокого хронического стресса между мужчинами и женщинами была сопоставимая.

Заключение. Таким образом, в неорганизованной популяции лиц трудоспособного возраста высокий уровень хронического стресса выявляется до 10% случаев, в отдельных городах встречаются гендерные различия между мужчинами и женщинами. Средний уровень хронического стресса определен в 42-43% случаев. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения масштабных профилактических мер по борьбе с хроническим стрессом среди мужчин и женщин трудоспособного возраста Владимирской области.

Ключевые слова: хронический стресс, взрослая популяция, распространенность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых, Владимир, Россия.

Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Сушкова Л. Т. — д.т.н., профессор, зав. кафедрой "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0000-0001-6838-1629, Исаков Р. В. — к.т.н., доцент кафедры "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0009-0004-5077-8889, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Драпкина О. М. — академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Рукопись получена 12.10.2023

Рецензия получена 18.10.2023

Принята к публикации 28.10.2023



Для цитирования: Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М. Оценка уровня хронического стресса во взрослой популяции Владимирской области. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5643. doi:10.15829/1560-4071-2023-5643. EDN DTTQUF

Assessment of chronic stress in the adult population of the Vladimir region

Mamedov M. N.¹, Sushkova L. T.², Isakov R. V.², Kutsenko V. A.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To assess the prevalence of chronic stress in the adult population in the Vladimir region, taking into account sex characteristics.

Material and methods. This cross-sectional population study was performed in five cities of the Vladimir Oblast (Vladimir, Kovrov, Murom, Yuryev-Polsky and Vyazniki) from May 2018 to March 2020. From six health care facilities, 9 therapeutic areas were selected. Then, from the assigned population aged 30-69 years, respondents from each area were invited to the study. To identify chronic stress, the Reeder questionnaire was used, which makes it possible to identify three types of disorders: low, moderate and severe stress. The study analyzed fully completed Reeder L. chronic stress questionnaires from 1081 respondents (393 men and 688 women).

Results. Among men, every second person has a low chronic stress, 42% — moderate stress, while high chronic stress was found in 6.4% of cases. A similar trend is observed among women. High levels of chronic stress were detected in 8% of women, and the gap between the prevalence of low and moderate chronic stress was minimal. In general, the prevalence of various levels of chronic stress

between men and women was comparable, without significant differences. Sex variability in the prevalence of chronic stress was revealed in various cities of the Vladimir Oblast. In Vladimir, the prevalence of high stress among men was three times higher than in women, while in Vyazniki and Kovrov the opposite pattern was observed. In the other two cities (Murom and Yuryev-Polsky), the prevalence of high chronic stress between men and women was comparable.

Conclusion. In the working-age population, a high chronic stress level is detected in up to 10%. In some cities, there are sex differences between men and women. The mean level of chronic stress is determined in 42-43% of cases. The results obtained indicate the need for large-scale preventive measures to combat chronic stress among working-age men and women of in the Vladimir Oblast.

Keywords: chronic stress, adult population, prevalence.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;
²Vladimir State University, Vladimir, Russia.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Sushkova L. T. ORCID: 0000-0001-6838-1629, Isakov R. V. ORCID: 0009-0004-5077-8889, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

Received: 12.10.2023 Revision Received: 18.10.2023 Accepted: 28.10.2023

For citation: Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V., Kutsenko V. A., Drapkina O. M. Assessment of chronic stress in the adult population of the Vladimir region. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5643. doi:10.15829/1560-4071-2023-5643. EDN DTTQUF 

Ключевые моменты

- В неорганизованной популяции лиц трудоспособного возраста высокий уровень хронического стресса выявляется в среднем у каждого десятого.
- В отдельных городах выявляются гендерные различия по частоте высокого хронического стресса.
- В то же время средний уровень хронического стресса определен в 43% случаев в популяции лиц трудоспособного возраста.

Key messages

- In working-age population, a high level of chronic stress is detected on average in every tenth person.
- In some cities, sex differences in the incidence of high chronic stress are identified.
- At the same time, the average level of chronic stress was determined in 43% of the working-age population.

Впервые научно доказанные данные о значении психосоциальных факторов в развитии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) были представлены в середине XXв. Среди психосоциальных факторов выделяют острое и хроническое психоэмоциональное напряжение или стресс, тревожность и депрессивные состояния. Эти нарушения оцениваются как независимые факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других ХНИЗ (сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь, мигрень, психические расстройства и др.) [1].

Психосоциальные факторы существенно снижают мотивацию пациентов к лечению и сводят к минимуму приверженность к здоровому образу жизни. Лица, испытывающие хронический стресс, имеющие низкий социально-экономический статус и недостаточную социальную поддержку, чаще проявляют привычки пагубного для здоровья поведения — недостаточное или обильное питание, низкую физическую активность, злоупотребление алкоголем, курение, что непосредственно оказывается на состоянии их здоровья и качестве жизни в целом [2-7].

Исследования свидетельствуют, что психосоциальные факторы ассоциированы с превышением риска возникновения неблагоприятных исходов ССЗ, включая инвалидизацию и смерть [2-4, 8]. В международном многоцентровом исследовании INTERHEART среди основных ФР изучалась роль стресса в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) [9]. Психосоциальный стресс оценивался по 4 вопросам: стресс на работе, стресс дома, финансовые вопросы, серьез-

ные жизненные испытания в течение последнего года. Результаты исследования подтвердили, что психосоциальный стресс чаще встречается в группе перенесших ИМ. Например, периодический стресс на работе испытывали 23% пациентов первой группы (группа с ИМ) vs 17,9% из второй (контрольной) группы, постоянный стресс — 10% vs 5%. Стрессовые события в течение года чаще встречались в первой группе — 16,1% vs 13,0%, так же как и депрессия — 24,0% vs 17,6%. Депрессия и стресс были признаны, по данным исследования INTERHEART, третьими по значимости среди 9 независимых ФР ССЗ.

Острое и хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс) оказывает негативное влияние на здоровье, трудоспособность и качество жизни населения. В популяции большое значение имеет также стресс, связанный с социальными и экономическими факторами [3, 4, 10, 11]. Чем ниже социально-экономическое положение человека (низкий уровень дохода и образования, низкоквалифицированный труд), тем выше риск плохого здоровья и преждевременной смерти. Доказана связь низкого уровня образования с повышенным риском развития острого ИМ. Низкий уровень дохода также увеличивает риск смертности от ССЗ.

Стресс, связанный с работой, финансами, домом и жизненными обстоятельствами, независимо от других ФР удваивает риск острого ИМ [11]. Каждый четвертый работающий указывает на то, что стрессы, связанные с работой, отрицательно сказываются на их психическом благополучии¹ [12]. Негативное влияние "рабочего" стресса на здоровье при ССЗ не

¹ OSHWiki contributors. Psychosocial risks and workers health. 2020. http://oshwiki.eu/index.php?title=Psychosocial_risks_and_workers_health&oldid=252881.7 February 2021.

зависит от других ФР [2, 10, 11]. Выделяют и гендерные особенности между приверженностью к стрессу и развитием осложнений, в частности выявлена взаимосвязь между хроническим стрессом и повторными ишемическими событиями у женщин [13].

Проведение популяционных исследований среди лиц трудоспособного населения с целью оценки психоэмоциональных ФР ввиду их последствий имеет важное значение для разработки профилактических программ на популяционном уровне.

Цель исследования — оценить распространность хронического стресса во взрослой популяции во Владимирской области с учетом гендерных особенностей.

Материал и методы

В пяти городах Владимирской области (Владимире, Коврове, Муроме, Юрьеве-Польском и Вязниках) было организовано одномоментное популяционное исследование в период с мая 2018г по март 2020г.

Популяция была сформирована следующим образом. Из шести лечебно-профилактических учреждений были отобраны 9 терапевтических участков, затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30-69 лет с каждого участка на исследование были приглашены респонденты. Всего по 150 респондентов с участка, в среднем каждый десятый из 1500 человек прикрепленного населения. Следовательно, в исследование были включены 1350 человек, это мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет. Исследование завершили 1174 человека. Отклик на исследование составил 87%. Гендерный состав популяции был представлен следующим образом: 424 мужчины (36,1%) и 750 женщин (63,9%). Из Владимира общее число обследованных составило 352 человека, из них 132 мужчины ($51,9 \pm 7,8$ лет) и 220 женщин ($54,1 \pm 11,5$ лет), из Вязников общее число — 162 (61 мужчины, $58,7 \pm 5,5$ лет и 101 женщины, $55,5 \pm 7,5$ лет), из Коврова общее число составило 195 человек (60 мужчин, $51,4 \pm 10,3$ лет и 135 женщин, $54 \pm 9,8$ лет), из Мурома общее число — 315 человек (128 мужчин, $50,5 \pm 12,4$ лет и 187 женщин, $53,4 \pm 10,7$ лет) и из Юрьева-Польского общее число составило 150 человек (43 мужчины, $50,1 \pm 11,6$ лет и 107 женщин, $52,2 \pm 9,3$ лет).

Респонденты были опрошены по стандартной анкете, подготовленной в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей социальный статус, семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, другие ФР и сопутствующие заболевания, учет принимаемых лекарств.

Для выявления подверженности хроническому стрессу использовали опросник Reeder, включающий 10 вопросов и 5 возможных ответов на каждый вопрос. Данный опросник позволяет выявить 3 вида нарушений: низкий (3,01-4 балла), средний (2,01-3 балла) и выраженный (1-2 балла) стресс [14].

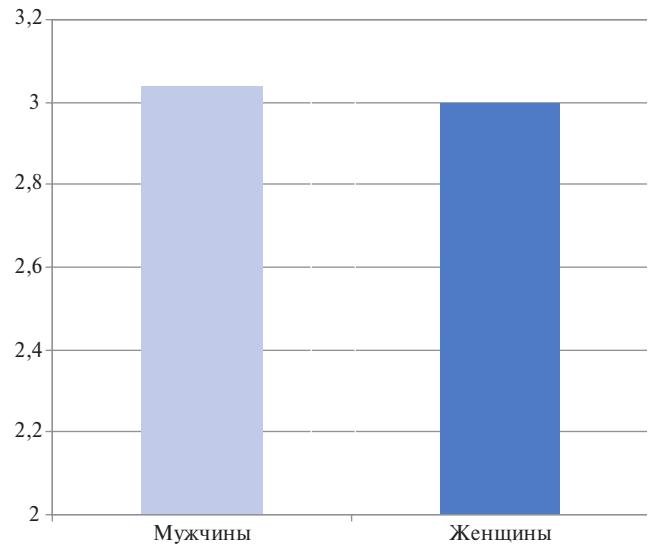


Рис. 1. Средние показатели уровня хронического стресса у мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Всем респондентам измеряли гемодинамические и антропометрические показатели. Проводились стандартные инструментальные и биохимические исследования.

Контроль сбора материала и тренинг исследователей. Исследование проводилось на основании договора о сотрудничестве между ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Владимирским государственным университетом и Департаментом здравоохранения Владимирской области.

Сбор материала был осуществлен с участием врачей первичного звена терапевтического профиля Владимирской области. По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработка полученных результатов была осуществлена централизованно: во Владимирском государственном университете и в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в наблюдательном исследовании. Протокол одобрен этическим комитетом ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Статистический анализ. Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Возраст и баллы хронического стресса описаны средними и стандартными отклонениями ($M \pm SD$). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных — точным критерием Фишера. При сравнении уровня стресса в различных городах при-

Таблица 1
Средние баллы определения уровня хронического стресса по опроснику Reeder LG

Город	Мужчины, M±SD	Женщины, M±SD	p
Владимир (131 муж., 209 жен.)	2,98±0,58	3,14±0,59	0,016
Вязники (51 муж., 94 жен.)	3,14±0,44	2,83±0,65	0,001
Ковров (58 муж., 129 жен.)	3,16±0,72	3,02±0,70	0,207
Муром (110 муж., 149 жен.)	2,97±0,54	2,94±0,62	0,706
Юрьев-Польский (43 муж., 107 жен.)	3,10±0,63	2,96±0,70	0,238

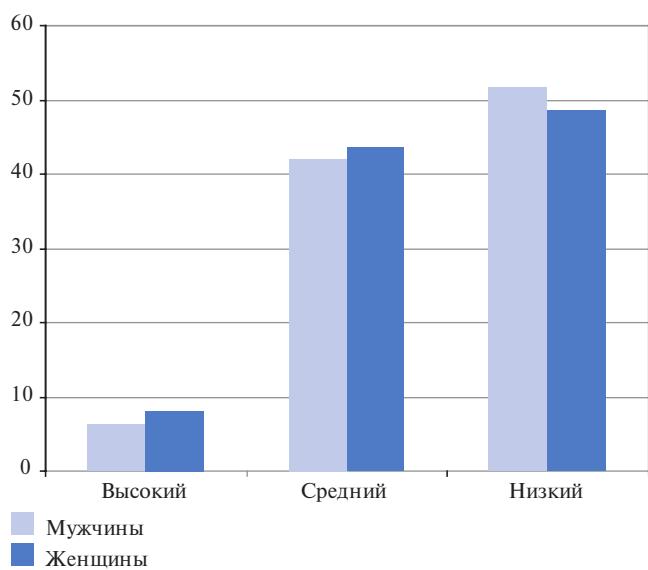


Рис. 2. Частота различного уровня хронического стресса у мужчин и женщин.

менялась поправка Беньямини-Хохберга на множественные сравнения. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследовании проанализированы полностью заполненные вопросы оценки хронического стресса Reeder L. 1081 респондента, из них 393 мужчины и 688 женщин. Согласно полученным данным, в неорганизованной взрослой популяции из Владимирской области суммарные показатели хронического стресса между мужчинами и женщинами оказались сопоставимыми: $3,04\pm0,58$ и $3,00\pm0,65$, соответственно (рис. 1).

Анализ суммарного уровня хронического стресса в различных городах показал, что в трех городах, а именно в Коврове, Муроме и Юрьеве-Польском гендерные различия по средним показателям не выявлены (табл. 1). В то же время во Владимире уровень хронического стресса у женщин оказался достоверно выше по сравнению с мужчинами. В Вязниках наблюдается обратная тенденция.

В рамках исследования нами была проанализирована частота различных уровней хронического стресса с учетом гендерных различий (рис. 2). Среди мужчин у каждого второго определен низкий уровень хронического стресса. У 42% мужчин выявлен средний уровень стресса, в то же время высокий хронический стресс обнаружен в 6,4% случаев. Среди женщин наблюдается аналогичная тенденция. Высокий уровень хронического стресса был выявлен у 8% женщин, также разрыв между частотой низкого и среднего уровня хронического стресса был минимальным. В целом частота различного уровня хронического стресса между мужчинами и женщинами была сопоставимая без достоверных различий.

Аналогичный анализ был проведен по различным городам Владимирской области. Во Владимире частота высокого стресса среди мужчин оказалась в 3 раза больше по сравнению с женщинами, что носит статистически значимый характер. В этой группе частота низкого хронического стресса среди женщин была >55%, что достоверно больше по сравнению с мужчинами (табл. 2).

В Вязниках среди женщин у каждой десятой выявлен высокий хронический стресс. В то же время среди мужчин он не выявлен вовсе. Низкий хронический стресс среди мужчин выявлен почти в 2 раза больше по сравнению с женщинами. Средний стресс выявлен у каждой второй женщины, а среди мужчин у каждого четвертого. Эти различия носят достоверный характер.

Таблица 2
Частота различных уровней хронического стресса в 5 городах Владимирской области

Уровень хронического стресса	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	P-значение
Владимир			
Высокий	11 (8,4)	6 (2,9)	0,038
Средний	65 (49,6)	85 (40,7)	0,117
Низкий	55 (42,0)	118 (56,5)	0,010
Вязники			
Высокий	0 (0,0)	9 (9,6)	0,027
Средний	14 (27,5)	45 (47,9)	0,021
Низкий	37 (72,5)	40 (42,6)	0,001
Ковров			
Высокий	5 (8,6)	17 (13,2)	0,466
Средний	21 (36,2)	48 (37,2)	1,000
Низкий	32 (55,2)	64 (49,6)	0,529
Муром			
Высокий	5 (4,5)	9 (6,0)	0,783
Средний	52 (47,3)	83 (55,7)	0,209
Низкий	53 (48,2)	57 (38,3)	0,127
Юрьев-Польский			
Высокий	4 (9,3)	14 (13,1)	0,592
Средний	13 (30,2)	38 (35,5)	0,573
Низкий	26 (60,5)	55 (51,4)	0,367

В Коврове среди женщин высокий хронический стресс выявлен на 50% больше, чем среди мужчин, однако это различие не носит достоверного характера. Средний и низкий хронический стресс также оказался сопоставимым между мужчинами и женщинами.

В Муроме частота низкого и среднего хронического стресса у мужчин была одинаковой. А среди женщин больше половины имели средний хронический стресс. Низкий стресс выявлен у менее чем 40%. Высокий стресс был обнаружен у незначительного числа мужчин и женщин. Частота различных уровней хронического стресса между мужчинами и женщинами не различалась.

В Юрьеве-Польском средний хронический стресс у мужчин оказался в 2 раза меньше, чем низкий, в то время как высокий стресс обнаружен у каждого десятого мужчины. Среди женщин низкий хронический стресс выявлен у каждого второй, умеренный — у каждой третьей. Частота высокого стресса между мужчинами женщинами, так же как и среднего и низкого стресса, не имела гендерных различий.

Надо отметить, что в Вязниках низкий хронический стресс выявляется достоверно чаще по сравнению с мужчинами из Владимира и Мурома. Во Владимире высокий стресс оказался в 3-4 раза меньше по сравнению с другими городами (исключение составил Муром). В Муроме доля женщин со средним хроническим стрессом оказалась достоверно больше, чем во Владимире, Коврове и Юрьеве-Польском.

Обсуждение

В настоящем исследовании был проведен частотный анализ различных уровней хронического стресса среди лиц трудоспособного возраста в 5 городах Владимирской области.

Проведение подобных исследований позволит в дальнейшем разработать таргетные профилактические программы, направленные на борьбу с хроническим стрессом и его последствиями на популяционном уровне.

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы с учетом актуальности проблемы в различных странах проводятся эпидемиологические одномоментные и проспективные исследования для оценки психосоматических ФР и их связи с другими нарушениями и заболеваниями.

В китайском исследовании CHCN-BTH (2017-2019гг) оценивали уровень стресса, тревоги и депрессии в популяции с численностью 13784 человека с применением шкалы DASS-21. Результаты свидетельствуют, что стресс, тревога и депрессия выявляются чаще среди больных с ХНИЗ по сравнению с общей популяцией. Более того, коморбидность ХНИЗ больше ассоциируется с высоким риском стресса (отношение шансов =2,310; 95% доверитель-

ный интервал: 1,820-2,931), чем с одним заболеванием. Продолжительность заболевания также имела важное значение в развитии высокого стресса [15].

С целью определения связи хронического стресса с другими заболеваниями в США была проведена серия исследований. По данным одномоментного когортного исследования среди латиноамериканцев (5336 женщин и 3231 мужчины), высокий стресс был ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением, но при этом не выявлена связь с генетическим риском [16].

В другом исследовании с участием 7429 латиноамериканцев (50,4% женщин) в возрасте 18-74 лет была продемонстрирована связь между хроническим стрессом и гипертонией [17].

В нашем исследовании сводные баллы уровня хронического стресса в изученной популяции свидетельствуют о преобладании среднего и низкого его значения в неорганизованной популяции Владимирской области. В исследовании были изучены гендерные аспекты оценки уровня стресса. Согласно полученным данным суммарные показатели уровня хронического стресса оказались сопоставимыми между мужчинами и женщинами. Необходимо подчеркнуть, что средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался. Известно, что между возрастом и стрессом имеется корреляционная связь. Распространенность высокого уровня хронического стресса оказалась в 7-8 раз ниже, чем средний и низкий его уровень и составила <10%. Гендерные различия оказались незначительными и не достигли статистической значимости.

В различные годы в России проводились крупномасштабные исследования по оценке психоэмоциональных нарушений на популяционном уровне и их связи с различными социально-демографическими показателями. В рамках российского исследования ЭССЕ отмечалось, что стандартизованная распространенность в 17 регионах-участниках среди лиц в возрасте 25-64 лет психоэмоционального стресса, определенного по шкале PSS, составляет 13,1%. Среди женщин его частота оказалась достоверно выше по сравнению с мужчинами (16,9% и 14,9%, соответственно, $p<0,001$). Причем в различных возрастных группах эти различия варьируют. Также наблюдается региональная вариабельность частоты психоэмоционального стресса: от 3,6% в Тюменской области до 18,7% в Республике Северная Осетия (Алания) [18].

В нашем исследовании выявлена гендерная вариабельность частоты хронического стресса в различных городах Владимирской области. Во Владимире частота высокого стресса среди мужчин оказалась в 3 раза больше по сравнению с женщинами, в то время как в Вязниках и Коврове наблюдается обратная закономерность. В остальных двух городах (Муроме и Юрьеве-Польском) распространенность

высокого хронического стресса между мужчинами и женщинами была сопоставима.

Необходимо подчеркнуть, что не только возраст, но и социальный статус влияют на выраженность психоэмоционального стресса среди лиц трудоспособного возраста. По данным исследования ЭССЕ, частота психоэмоционального стресса была выше среди лиц с образованием ниже среднего в сравнении с высшим (ЭССЕ-РФ: 15,2% vs 12,7%, p=0,048, ЭССЕ-РФ-2: 12,6% vs 10,4%, p=0,006) и низким уровнем доходов в сравнении с высоким (ЭССЕ-РФ: 24,6% vs 9,9%, p<0,001, ЭССЕ-РФ-2: 24,3% vs 7,4%, p<0,001) [18].

Связь стресса с другими ФР и социальными показателями была установлена и в другом российском исследовании [19]. В рамках проспективного когортного исследования НАРИЕЕ, в открытой популяции 45-69 лет г. Новосибирска изучалась связь курения со стрессом в семье и на рабочем месте. Высокий уровень стресса в семье определяется у 14% лиц, включенных в исследование (11,8% мужчин и 15,9% женщин). Стресс в семье не был связан с возрастом. Высокий уровень стресса на рабочем месте

определяется у 16,4% респондентов (15,8% мужчин и 16,8% женщин). Было выявлено, что лица при высоком уровне стресса на рабочем месте курят в 2 раза чаще, чем при низком. Лица с высоким уровнем стресса в семье чаще бросают курить, чем при таком же уровне стресса на рабочем месте.

Заключение

Таким образом, в неорганизованной популяции лиц трудоспособного возраста высокий уровень хронического стресса выявляется до 105 случаев, в отдельных городах встречаются гендерные различия между мужчинами и женщинами. Средний уровень хронического стресса определен в 42-43% случаев. В совокупности полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения масштабных профилактических мер по борьбе с хроническим стрессом среди мужчин и женщин трудоспособного возраста во Владимирской области.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Pedersen SS, von Känel R, Tully PJ, Denollet J. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3_suppl):108-15. doi: 10.1177/2047487317703827.
3. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. J Am Coll Cardiol. 2014;64:100-10.
4. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. Circulation. 2018;137(20):2166-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.11702965.
5. Kotova MB, Rozanova VB, Kiselev AR, et al. Association of Vital Exhaustion with Risk Factors for Cardiovascular Diseases, Quality of Life and Lifestyle in 41-44-Year-Old Muscovite Men. Int J. Environ. Res. Public Health. 2021;18:9691. doi:10.3390/ijerph18189691.
6. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol. 2019;108:1175-96. doi:10.1007/s00392-019-01488-w.
7. Mamedov MN, Strelkova SN. Study of the quality of life and psychosomatic status in patients with diabetes mellitus. Preventive Medicine. 2020;23(3):64-8. (In Russ.) Мамедов М. Н., Стрелкова С. Н. Изучение качества жизни и психосоматического статуса у больных сахарным диабетом. Профилактическая медицина. 2020;23(3):64-8. doi:10.17116/profmed20202303164.
8. Argentieri MA, Seddighzadeh B, Noveroske Philbrick S, et al. A Roadmap for conducting psychosocial research in epidemiological studies: perspectives of cohort study principal investigators. BMJ Open. 2020;10(7):e037235. doi:10.1136/bmjopen-2020-037235.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Liu M-Y, Li N, Li WA, et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Neurol. Res. 2017;39(6):573-80. doi:10.1080/01616412.2017.1317904.
11. Gawlik KS, Melnyk BM, Tan A. Associations Between Stress and Cardiovascular Disease Risk Factors Among Million Hearts Priority Populations. Am J Health Promot. 2019;33(7):1063-6. doi:10.1177/089017119847619.
12. Burr H, Formazin M, Pohrt A. Methodological and conceptual issues regarding occupational psychosocial coronary heart disease epidemiology. Scand J Work Environ Health. 2016;42(3):251-5. doi:10.5271/sjweh.3557.
13. Stringhini S, Berkman L, Dugravot A, et al. Socioeconomic status, structural and functional measures of social support, and mortality: the British Whitehall II cohort study, 1985-2009. Am J Epidemiol. 2012;175(12):1275-83.
14. Reeder LG, Chapman JM, Coulson AH. Socioenvironmental stress, tranquilizers and cardiovascular disease. Proc Excerpta Medica Int Congr Ser. 1968;182:226-38.
15. Liu X, Cao H, Zhu H, et al. Association of chronic diseases with depression, anxiety and stress in Chinese general population: The CHCN-BTH cohort study. J Affect Disord. 2021;282:1278-87. doi:10.1016/j.jad.2021.01.040.
16. Isasi CR, Moon JY, Gallo LC, et al. Chronic Stress, Genetic Risk, and Obesity in US Hispanic/Latinos: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. Psychosom Med. 2022;84(7):822-7. doi:10.1097/PSY.0000000000001107.
17. Preudhomme LK, Gellman MD, Franceschini N, et al. Genetic and stress influences on the prevalence of hypertension among hispanics/latinos in the hispanic community health study/study of latinos (HCHS/SOL). Blood Press. 2022;31(1):155-63. doi:10.1080/08037051.2022.2091977.
18. Gomanova LI, Balanova YuA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of psycho-emotional stress in the Russian population. Cardiovascular therapy and prevention. 2023;22(6S):68-69. (In Russ.) Гоманова Л. И., Баланова Ю. А., Куценко В. А. и др. Распространенность психоэмоционального стресса в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6S):68-69. doi:10.15829/1728-8800-2023-6S. EDN ORPHQFL.
19. Gafarova AV, Gagulin IV, Gromova EA, Panov DO. Smoking, work and family stress in an open population aged 45-69 years in Siberia, Russia. International heart and cardiovascular journal. 2021;9(29):11-9. (In Russ.) Гафарова А. В., Гагулин И. В., Громова Е. А., Панов Д. О. Курение, стресс в семье и на рабочем месте в открытой популяции 45-69 лет в России/Сибири. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2021;9(29):11-9. doi:10.24412/2311-1623-2021-29-11-19.



"Биология и биография": к вопросу о биосоциальном патогенезе неинфекционной патологии

Таратухин Е. О.

Современное представление о заболевании как ситуации, событии, всё больше включает в себя социальную сторону наряду с биологической. Хотя по-прежнему биомедицинская сторона проблемы доминирует, такие факторы, как приверженность, принятие решений и дача информированного согласия либо отказ, психосоциальные аспекты этиопатогенеза и другие не биологические компоненты развития болезни, становятся частью оказания помощи. Безусловно, социальная сторона вопроса учитывалась и раньше; до развития научной медицины она была преобладающей. Но в современном контексте развитие гуманитарных и социальных наук, нейронауки, психологии даёт возможность учитывать биографический нарратив личности пациента как неотъемлемую часть взаимоотношений врач-пациент. На стыке "биологического" и "биографического" в природе заболевания находится ряд факторов — таких как одиночество, стресс, социально-направленные эмоции, — которые овеществляют, воплощают (*reify, enact*) социальное Я человека в соматическую патологию либо в соматическое здоровье. Проблема соединения гуманитарного и естественно-научного знания очень сложна ввиду принципиальной разницы способов изучения, однако для современной медицины такое соединение совершенно необходимо.

Ключевые слова: междисциплинарность, психология здоровья, одиночество, энактивизм, коммуникация врач-пациент, медицинское право, нарративная медицина.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. — к.м.н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@yandex.ru

Рукопись получена 10.10.2023

Рецензия получена 14.10.2023

Принята к публикации 31.10.2023



Для цитирования: Таратухин Е. О. "Биология и биография": к вопросу о биосоциальном патогенезе неинфекционной патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5640. doi:10.15829/1560-4071-2023-5640. EDN NGNQKU

Biology and biography: revisiting the biosocial pathogenesis of non-communicable diseases

Taratukhin E. O.

The modern idea of a disease as a situation, an event, increasingly includes the social side along with the biological one. Although the biomedical side of the problem still dominates, factors such as adherence, decision-making and informed consent or refusal, psychosocial aspects of etiology and pathogenesis and other non-biological disease components become part of care provision. Of course, the social side was predominant before the development of evidence-based medicine. But in the modern context, the development of the humanities and social sciences, as well as neuroscience and psychology, makes it possible to take into account the biographical narrative of the patient's personality as an integral part of the doctor-patient relationship. At the intersection of "biological" and "biographical" in the disease nature there are a number of factors, such as loneliness, stress, emotions, that reify, enact a person's social self into somatic pathology or somatic health. The problem of combining humanities and natural science knowledge is very complex due to the fundamental difference in the methods of study, but for modern medicine such a connection is absolutely necessary.

Keywords: interdisciplinarity, health psychology, loneliness, enactivism, doctor-patient communication, medical law, narrative medicine.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Corresponding author: cardio03@yandex.ru

Received: 10.10.2023 **Revision Received:** 14.10.2023 **Accepted:** 31.10.2023

For citation: Taratukhin E. O. Biology and biography: revisiting the biosocial pathogenesis of non-communicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5640. doi:10.15829/1560-4071-2023-5640. EDN NGNQKU

Биосоциальные, или биопсихосоциальные, взаимосвязи в контексте здоровья и факторов риска заболеваний продолжают изучаться на стыке разных дисциплин. Сложность проблемы состоит в принципиальной разнице биологического и социально-го. Первое устроено по законам природы, физики, а второе — по законам культуры, межчеловеческой коммуникации. Законы физики непреложны, их изучение базируется на постоянстве и воспроизведимости. Человек в биомедицине изучается как сложный комплекс химических процессов. Выражаясь

образно, эффективность биомедицинского воздействия не зависит от наличия у пациента сознания. Напротив, иногда исключение психосоматической составляющей помогает добиться лучшего эффекта от вмешательства. Инструментом биомедицины является предсказуемость процессов. Знание патогенеза даёт возможность развитию фармакологии, хирургии, иным подходам к лечению, профилактике и прогнозированию заболеваний. Проблема изучения человека с точки зрения биомедицины состоит лишь в его сложности и необходимости поиска экс-

Ключевые моменты

- Клиническое взаимодействие как жанр межчеловеческого общения является полноценным фактором влияния на процессы патогенеза и салютогенеза через психосоматические взаимосвязи.
- Биографическая сторона медицинских проблем связана с уникальной для каждого человека системой смыслов, сложившихся в течение всей жизни и определяющих переживание каждого нового события и новой информации.
- В отличие от биомедицинского подхода к явлениям болезни и патологии, биографический подход требует от медицинского работника развитых гуманитарных и коммуникативных компетенций.
- Правовые и этические императивы медицинской деятельности могут быть реализованы только при полноценном учёте в практике явлений биосоциального патогенеза и биографического (нarrативного) компонента состояний здоровья и болезни.

периментальных моделей. Достоверность достигается путём наращивания выборок [1].

Принципиально иная ситуация складывается в отношении социальной части. Культура — продукт социума, обмена информацией в социуме, формируется по законам мышления и коммуникации. Они изучаются гуманитарным знанием, проблема которого в подвижности, непредсказуемости, индивидуальности. Большие выборки не могут в полной мере обеспечить понимания процессов культуры, поскольку даже сходный ответ человека на тот или иной вопрос может иметь под собой иные, нежели у других, предпосылки. В течение своей жизни в культуре человек формируется как биографическое Я, идентичность [2]. Непосредственное переживание своей личности (самоидентификация) по отношению к событиям социальной жизни выражается не только в виде мыслей, но и в виде эмоций, чувств, изменений настроения и иных реакций, обеспечиваемых вегетативной нервной системой. Лучшим примером такого биосоциального взаимодействия является стресс. Значимость стресса как фактора, вызывающего изменения физиологии тела в ответ на значимые факторы, была вслед за Гансом Селье (1936)¹ подчёркнута в статьях McEwen B. (1993, 1998)², и эта идея

Key messages

- Clinical interaction as a genre of interpersonal communication is a full-fledged factor influencing the pathogenesis and salutogenesis through psychosomatic relationships.
- The biographical side of medical problems is associated with a unique system of meanings for each person that has developed throughout life and determines the experience of each new event and new information.
- In contrast to the biomedical approach to disease, the biographical approach requires developed humanitarian and communication competencies.
- Legal and ethical imperatives of medical practice can only be realized with full consideration in practice of biosocial pathogenesis and biographical (narrative) component of health and disease.

продолжает получать подтверждение и развитие. Понятие "биосоциального патогенеза" (Horwitz RI, et al., 2022) включает в себя как биологию физиологических изменений, так и биографическое представление об уникальности каждого человека [3].

Сегодня существуют неопровергимые доказательства того, что биологическое и социальное связаны гораздо глубже, чем можно считать на основе редукционистского подхода. Оба эти фактора определяют уникальность пути развития заболеваний у отдельного человека. Данные нейронауки вкупе с данными генетики и клинических дисциплин указывают на изменения экспрессии генов под влиянием переживания значимых событий социального уровня. Хронический стресс, дистресс, переживание так называемых социальных эмоций обиды, зависимости, ресентимента влияют на нейро-гуморальную регуляцию на множестве уровней, от транскрипции генов до целостного фенотипа. В эпидемиологических исследованиях такая связь обнаруживается по целому ряду показателей [4], включая особенности окружающей среды как фактора социального функционирования человека [5].

Актуальным примером социальных факторов, обуславливающих биологические изменения, считается одиночество. Этот фактор рассматривается настолько серьёзно, что, например, в правительстве Великобритании в 2018г появилась отдельная должность — министр одиночества. Такая же должность есть в Японии³. Увеличение внимания к проблеме в период локдауна, связанного с пандемией новой

¹ Selye H. Syndrome produced by diverse noxious agents. Nature. 1936;138:32.

² McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993;153:2093-101; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199801153380307>.

³ <https://www.gov.uk/government/news/loneliness-minister-its-more-important-than-ever-to-take-action>.

коронавирусной инфекции (COVID-19), привело к активизации некоммерческих и негосударственных объединений, занятых помощью одиноким людям и людям, испытывающим социальную изоляцию. Механизмы взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с одиночеством показаны в обзоре Paul E, et al. (2021) [6].

Данные проблемы изучаются и на соматическом уровне. Влияние социальной изоляции на соматическое функционирование показано уже у членистоногих: Li W, et al. провели исследование дрозофил, у которых индуцировалась хроническая социальная изоляция. У них показано усиление аппетита и снижение количества сна; эти изменения сопровождались изменением паттернов экспрессии 214 генов [7]. У людей в исследовании Cole SW, et al., показано, что остракизм, дискrimинация и сходный негативный социальный опыт ведут к изменению транскрипции генов в ряде тканей и в лейкоцитах. Повышается активность провоспалительных генов, снижается — генов, связанных с антивирусным ответом и формированием антител [8]. Для людей, в частности, Sharma T, et al. (2021), показывают множество конкретных взаимосвязей социальной изоляции, одиночества и сердечно-сосудистой патологии [9]. Важно отметить, что два указанных фактора отражают разные стороны проблемы. Человек может чувствовать себя одиноким даже при интенсивном общении с людьми и, напротив, будучи одному можно не чувствовать себя одиноким. Имеет значение и устройство личности, психики — например, черты экстра- и интроверсии [10].

Устройство биосоциальной взаимосвязи в двух представленных примерах — стресса и одиночества — на биологическом уровне вполне понятно. Более того, доказана роль "социологических" факторов — таких как расизм, неравенство, нищета, низкий уровень образования, посттравматическое расстройство и др. Но как подчёркивают Horwitz RI, et al. [3], даже положительный с позиции здравого смысла опыт (например, женитьба) может в реальности быть источником тяжёлых переживаний (насилие в семье и т.д.). Социально-направленные эмоции сугубо индивидуальны и зависят от значения ситуации для конкретного человека. Потому в практическом смысле значительно больше вопросов вызывает категория переживаемой значимости событий.

Фактически, переживание человеком того или иного смысла, возникающего при восприятии сообщения, есть результат сопоставления новой информации с целостным опытом личности. В когнитивной философии одной из разновидностей Я (the Self) указывается биографическое Я. Оно "состоит" из опыта, который человек накопил в течение всей жизни. Каждое новое событие, впечатление, сталкивается с этим опытом, вызывая реакцию и дополнения его. В итоге в каждый момент времени сознание

конституируется взаимодействием новой информации с опытом. Современная философия сознания выделяет эту концепцию как энактивизм. Большое внимание уделяется роли тела (а не только головного мозга) [11].

Представление о "биологии и биографии", таким образом, позволяет создать рамку для объяснения и изучения процессов социальной жизни пациента, влияющих на его соматическое состояние, и обратно. Среди входящих в эту систему координат аспектов — приверженность, эффекты плацебо и ноцефобо, совладание (coping), психосоматические заболевания (фибромиалгия), психосоматические триггеры обострения и декомпенсации соматической патологии. Хорошо иллюстрирует подобные связи концепция шкалы SCORE-2, предложенная в рекомендациях 2021г. Стратификация по странам, а значит — обществам, с культурными, экономическими, политическими социально-психологическими и иными особенностями, позволяет задать вопрос о предпосылках различий. Очевидно, что работа с социальным Я не менее важна, чем работа с соматической патологией [12]. Деонтологический идеал врача, сформированный благодаря клиницистам прошлого, во многом как раз включает способность качественной и глубокой работы с социальным Я пациента. И поскольку современная медицина научна, к такой работе тоже должны применяться требования научности, а значит — гуманитарных научных дисциплин.

Так называемое пациент-центрированное взаимодействие позволяет добиваться значительно более конструктивной реакции пациента на информацию о заболевании, а в долгосрочной перспективе — более осознанного поведения в связи с заболеванием, включая лучшую приверженность. Подобная парадигма была предложена Всемирной организацией здравоохранения ещё в 2007г.⁴ под названием "People-centred Healthcare". Встраивание ситуации болезни (и шире — вообще ситуации взаимодействия с системой оказания медицинской помощи) в биографический нарратив жизни человека может оказаться довольно грубым, а может быть деликатным. В первом случае совладание с ситуацией отдаётся на откуп самому пациенту, переживающему стресс, но в итоге находящему равновесие. Во втором случае врач как квалифицированный коммуникатор, а не только биомедицинский специалист, создаёт необходимое представление о заболевании [13].

Как было показано ранее, рассматривать понятие болезни, а равно — и понятие здоровья следует с учётом взаимодействия компонентов разного уровня, от генетического до социокультурного [14]. Они взаимно обусловливают друг друга. Объединение "биологического" с "биографическим" возможно, если

⁴ <https://www.who.int/publications/i/item/9789290613176>.

учитывать не только факторы легко измеримые (например, курение, питание, движение), но и факторы, определяющие мотивацию к таковым: что заставляет курить, употреблять ту или иную пищу и т.д. Кроме того, сами по себе социально-направленные эмоции (обида, вина) и состояния (одиночество, социальная изоляция) вызывают изменения на соматическом уровне и, обратно, метаболические сдвиги способствуют фиксации порочных кругов на уровне мотиваций и деятельности. Такая психосоматическая взаимосвязь неизбежно связана с социальной идентичностью человека — его ценностями, восприятием происходящих событий и переживанием коммуникации с другими людьми.

Вопрос этиологии, патогенеза, профилактики и даже лечения смешается от биологического понятия болезни в сторону биографического Я пациента, которое и оказывается источником патологических сдвигов регуляции гомеостаза. Порочные круги дополняют нарушения, например, через формирование стереотипов действий ("вредные привычки"), зависимости, особенностей поведения в целом.

В итоге для междисциплинарного подхода к работе с пациентом, учитывающего его биографическое Я, можно обозначить следующие ключевые понятия:

1. Биосоциальный патогенез — представление о развитии заболеваний, включающее в себя изменения регуляции обмена веществ, вызванные переживанием ситуаций в социальной жизни человека: переживанием сугубо индивидуальным ввиду уникальности биографического опыта.

2. Биографический (нарративный) подход — способ взаимодействия с пациентом, учитывающий

уникальность социального опыта пациента и на этом основании позволяющий индивидуализировать вмешательства и рекомендации.

3. Биомедицинский (биологический) подход — способ взаимодействия с пациентом, при котором единственным принимаемым в расчёт фактором (не считая учёта комплайнса) является модификация биологических процессов организма.

4. Клинический подход — равнозначенное сочетание биологического и нарративного подходов, реализуемое посредством психологических инструментов.

Заключение

Этические, правовые, экономические аспекты оказания медицинской помощи сходятся в том, что личность пациента, его выбор и его желания имеют первостепенное значение. Опыт медицины прошлого показывает важность работы с человеком, начиная с качественного сбора анамнеза. На современном уровне развития гуманитарных и социальных наук появилась возможность методологически выверенно и осознанно работать с биографическим Я пациента. Междисциплинарное знание (в частности, нейронаука) также доказывает, что успех медицинской помощи зависит от качества работы с личностью пациента. Результатом практического соединения биомедицинской и нарративной составляющих процесса оказания помощи может стать качественно более высокий уровень успешности профилактики и лечения.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Costa F. Big data in biomedicine. Drug discovery today. 2014;19(4):433-40. doi:10.1016/j.drudis.2013.10.012.
2. McFarlane A. Medical Humanities. In: Herbrechter S, Callus I, Rossini M, Grech M, de Bruin-Molé M, John Müller C. (eds) Palgrave Handbook of Critical Posthumanism. Palgrave Macmillan, Cham. 2022. doi:10.1007/978-3-030-42681-1_53-1. ISBN: 978-3-030-42681-1.
3. Horwitz RI, Singer BH, Hayes-Conroy A, et al. Biosocial pathogenesis. Psychother Psychosom. 2022;91:73-7. doi:10.1159/000521567.
4. Evtifeeva SE, Shalnova SA, Makarova YuK, et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3009. (In Russ.) Евтифеева С. Е., Шалнова С. А., Макарова Ю. К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3009. doi:10.15829/1728-8800-2021-3009.
5. Rodionova YuV. Neighborhood environment — formation of a health-saving human ecosystem. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):3061. (In Russ.) Родионова Ю. В. Neighborhood environment — формирование здоровьесберегающей экосистемы человека. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):3061. doi:10.15829/1728-8800-2021-3061.
6. Paul E, Bu F, Fancourt D. Loneliness and Risk for Cardiovascular Disease: Mechanisms and Future Directions. Curr Cardiol Rep. 2021;23:68. doi:10.1007/s11886-021-01495-2.
7. Li W, Wang Z, Syed S, et al. Chronic social isolation signals starvation and reduces sleep in Drosophila. Nature. 2021;597:239-44. doi:10.1038/s41586-021-03837-0.
8. Cole SW. The conserved transcriptional response to adversity. Curr Opin Behav Sci. 2019;28:31-7. doi:10.1016/j.cobeha.2019.01.008.
9. Sharma T, Padala RP, Mehta LJ. Loneliness and Social Isolation: Determinants of Cardiovascular Outcomes. Current Cardiology Reviews. 2021;17(6):e051121190873. doi:10.2174/1573403X1766210129101845.
10. Hawkins-Elder H, Milfont TL, Hammond MD, Sibley CG. Who are the lonely? A typology of loneliness in New Zealand. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2018;52(4):357-64. doi:10.1177/0004867417718944.
11. Read C, Szokolszky A. Ecological Psychology and Enactivism: Perceptually-Guided Action vs. Sensation-Based Enaction. Frontiers in Psychology. 2020;11:1270. doi:10.3389/fpsyg.2020.01270.
12. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russian Journal of Cardiology. 2014;(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е. О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
13. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
14. Taratukhin EO. Risk factors hierarchy. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е. О. Иерархия факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.



Машинное обучение при поиске взаимоотношений размеров и структуры стенки восходящей аорты при ее расширении различной степени

Успенский В. Е., Сапронков В. Л., Мазин В. И., Заварзина Д. Г., Малашичева А. Б., Иртюга О. Б., Моисеева О. М., Гордеев М. Л.

Цель. Поиск связей патологических изменений стенки восходящей аорты (ВА) с ее планиметрическими характеристиками при несиндромной несемейной (спорадической) аневризме и расширении ВА.

Материал и методы. В исследование были включены 174 пациента со спорадическими аневризмами и расширениями ВА, планово оперированные в период с I.2010 по VII.2015гг и разделенные на 2 группы: больные с аневризмой ВА (ABA) (диаметр ВА >50 мм) и трехстворчатым аортальным клапаном (AK) со значимым аортальным стенозом (AC) или регургитацией (группа ABA, n=120), и лица с пограничным расширением ВА (диаметр ВА 45-50 мм), ассоциированным с двустворчатым AK и значимым AC (группа пограничного расширения, n=54). Использовались стандартные лабораторные тесты, инструментальные методы, патогистологическое исследование стенки ВА. Статистическая обработка осуществлялась в среде разработки SPYDER 4.1.5 (язык Python 3.8) и включала однофакторный корреляционный анализ, логистический регрессионный анализ, а также метод машинного обучения (МО) с учителем (машина опорных векторов, метод k-ближайшего соседа, случайный лес).

Результаты. При логистическом регрессионном анализе были выявлены положительные связи между атеросклерозом ВА и возрастом, кистозным медианекрозом (КМ) и диаметрами синусов Вальсальвы. Метод машины опорных векторов продемонстрировал тенденции к расширению ВА на уровне СВ у лиц с КМ (точность 60,5%), а также к расширению тубулярной части ВА при атеросклерозе (точность 79,2%). В ходе анализа методом "случайный лес" первым этапом были построены деревья решений для предсказания трех исходов: наличие КМ, атеросклероза либо нормальной структуры аорты; точность модели составила 64,2%. Далее переменные "КМ" и "атеросклероз" были объединены, и предсказание осуществлялось для исходов "нормальная структура стенки ВА" и "патологическая структура стенки ВА"; точность модели составила 73,5%.

Заключение. Использование МО открывает новые возможности для прогнозирования аортопатии и пациент-ориентированного подхода к лечению. При аортальной недостаточности оправдан более агрессивный подход к вмешательству на ВА. Для прогнозирования аортопатии нецелесообразно использовать индексированные к площади поверхности тела диаметры грудной аорты. Перспективными могут стать заборы образцов стенки аорты в виде циркулярных срезов с последующим сплошным патологическим исследованием.

Ключевые слова: аневризма, грудная аорта, двухстворчатый аортальный клапан, логистические модели, случайный лес, факторы риска.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках выполнения новой темы государственного задания "Разработка устройства для клапанохондряющей коррекции аортальной недостаточности", номер ЕГИСУ 123021000152-9.

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

Успенский В. Е.* — д.м.н., зав. НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7929-0594, Сапронков В. Л. — очный аспирант по специальности "сердечно-сосудистая хирургия", м.н.с. НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5148-4303, Мазин В. И. — очный аспирант по специальности "сердечно-сосудистая хирургия", ORCID: нет, Заварзина Д. Г. — очный аспирант по специальности "сердечно-сосудистая хирургия", ORCID: 0000-0002-0924-2810, Малашичева А. Б. — д.б.н., зав. НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-0820-2913, Иртюга О. Б. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Гордеев М. Л. — д.м.н., профессор, г.н.с. НИО кардиотракальной хирургии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-9031-6655.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): v.e.uspenskiy@gmail.com

АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, АС — аортальный стеноз, ВА — восходящая аорта, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, КМ — кистозный медианекроз, МО — машинное обучение, ПР — пограничное расширение, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 12.07.2023

Рецензия получена 04.08.2023

Принята к публикации 29.09.2023



Для цитирования: Успенский В. Е., Сапронков В. Л., Мазин В. И., Заварзина Д. Г., Малашичева А. Б., Иртюга О. Б., Моисеева О. М., Гордеев М. Л. Машинное обучение при поиске взаимоотношений размеров и структуры стенки восходящей аорты при ее расширении различной степени. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5527. doi:10.15829/1560-4071-2023-5527. EDN WAEUP

Machine learning in assessing the association between the size and structure of the ascending aortic wall in patients with aortic dilatation of varying severity

Uspensky V. E., Sapronkov V. L., Mazin V. I., Zavarzina D. G., Malashicheva A. B., Irtyuga O. B., Moiseeva O. M., Gordeev M. L.

Aim. To assess the association between pathological ascending aortic (AA) wall changes and its planimetric characteristics in non-syndromic non-familial (sporadic) aneurysms and dilation of the AA.

Material and methods. The study included 174 patients with sporadic aneurysms and dilation of the AA, who underwent elective surgery between January 2010 and July 2015 and were divided into 2 groups: patients with AA aneurysm (AAA) (AA diameter >50 mm) and tricuspid aortic valve (AV) with significant aortic stenosis (AS) or regurgitation (AR) (AAA group, n=120), and persons with borderline AA dilation (AA diameter 45-50 mm), associated with a bicuspid aortic valve (BAV) and

significant AS (BD group, n=54). Standard paraclinical investigations and pathological examination of the VA wall were used. Statistical processing was carried out in the SPYDER 4.1.5 environment (Python 3.8), and included univariate correlation analysis, logistic regression analysis, as well as supervised machine learning (ML) methods (support vector machine, k-nearest neighbor method, random forest).

Results. Logistic regression revealed positive associations between AA atherosclerosis and age, cystic medial necrosis (CMN) and sinus of Valsalva (SV) diameters. The support vector machine method demonstrated a tendency towards AA expansion at the SV level in individuals with CMN (accuracy, 60,5%), as well as towards expan-

sion of the tubular AA in atherosclerosis (accuracy, 79,2%). During the random forest analysis, the first stage was to construct decision trees to predict three following outcomes: the presence of CMN, atherosclerosis, or normal aortic structure. The model accuracy was 64,2%. Next, the variables "CMN" and "atherosclerosis" were combined, and prediction was made for the outcomes "normal AA wall structure" and "pathological AA wall structure". The model accuracy was 73,5%.

Conclusion. The use of ML opens up new opportunities for predicting aortopathy and a patient-centered approach to treatment. In AR, a more aggressive AA intervention is warranted. To predict aortopathies, thoracic aorta diameters indexed to body surface area should not be used. Aortic wall sampling (circular section) followed by a continuous pathological examination may be promising.

Key words: aneurysm, thoracic aorta, bicuspid aortic valve, logistic models, random forest, risk factors.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state task "Development of a device for valve-sparing treatment of aortic regurgitation", number 123021000152-9.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Uspensky V.E.* ORCID: 0000-0002-7929-0594, Saprankov V.L. ORCID: 0000-0002-5148-4303, Mazin V.I. ORCID: none, Zavarzina D.G. ORCID: 0000-0002-0924-2810, Malashicheva A.B. ORCID: 0000-0002-0820-2913, Irtyuga O.B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Gordeev M.L. ORCID: 0000-0001-9031-6655.

*Corresponding author: v.e.uspenskiy@gmail.com

Received: 12.07.2023 **Revision Received:** 04.08.2023 **Accepted:** 29.09.2023

For citation: Uspensky V.E., Saprankov V.L., Mazin V.I., Zavarzina D.G., Malashicheva A.B., Irtyuga O.B., Moiseeva O.M., Gordeev M.L. Machine learning in assessing the association between the size and structure of the ascending aortic wall in patients with aortic dilatation of varying severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5527. doi:10.15829/1560-4071-2023-5527. EDN VYAEUP

Ключевые моменты

- Модели связей параметров восходящей аорты (ВА) с другими признаками, построенные с использованием машинного обучения, могут использоваться при выборе метода лечения и объема коррекции аневризмы ВА.
- При аортальной недостаточности оправдан более агрессивный подход к хирургической коррекции расширения ВА.
- Для прогнозирования течения аортопатии нецелесообразно использовать индексированные к площади поверхности тела диаметры грудной аорты.
- Перспективным является забор стенки ВА в виде циркулярного среза с последующим сплошным патогистологическим исследованием и последующим проспективным наблюдением.

Key messages

- Models of relationships between the ascending aorta parameters and other signs, built using machine learning, can be used for choosing a treatment method and the scope of intervention for ascending aortic aneurysm.
- In aortic regurgitation, a more aggressive approach to surgical correction of ascending aortic dilation is warranted.
- To predict the aortopathy course, thoracic aorta diameters indexed to body surface area should not be used.
- Aortic wall sampling (circular section), followed by a continuous pathological examination and subsequent prospective follow-up, may be promising.

Аневризма восходящей аорты (АВА) — мультифакториальное заболевание. Основными факторами риска (ФР) АВА являются артериальная гипертензия (АГ), двустворчатый аортальный клапан (ДАК), моногенные заболевания соединительной ткани [1, 2]. Вместе с тем расширение аорты — естественный процесс, протекающий в течение всей жизни, и бывает непросто квалифицировать его как патологическое [3]. Считается, что точный ответ на вопрос об этиологии расширения аорты может дать гистологическое исследование ее стенки. Типичными находками являются разрушение, фрагментация или уменьшение числа эластических волокон с образованием псевдокист — кистозный медианекроз (КМ), нарушение целостности эндотелия, фиброз, разрежение и апоптозы гладкомышечных клеток [4]. Есть сведения, что у пациентов с преобладающей аортальной регургита-

цией (АР) наблюдаются более выраженные дегенеративные изменения стенки аорты. Вместе с тем таких исследований относительно немного, и они включают небольшие и разнородные группы больных как с трехстворчатым, так и с двустворчатым аортальным клапаном (АК) [5]. На сегодняшний день отсутствуют однозначные данные о встречаемости нарушений гистологической структуры стенки восходящей аорты (ВА) при ее расширении различной степени у лиц с различными нарушениями функции АК. Машинное обучение (МО) — активно развивающееся направление, и многообещающим представляется его использование для изучения этиопатогенеза и прогноза при расширении ВА [6].

Цель — поиск связей патологических изменений стенки ВА с ее планиметрическими характеристиками при несиндромной несемейной аневризме и расширении данной локализации.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели мы изучили данные 588 пациентов с различными заболеваниями ВА, планово оперированных в нашей клинике в период с января 2010г по июль 2015г. Дизайн исследования: обсервационное, одноцентровое, одномоментное, ретроспективное, когортное. Были исключены больные с расслоениями аорты, аортопатиями специфического генеза, моногенными заболеваниями соединительной ткани, семейными АВА, инфекционным эндокардитом, ревматизмом, ранее перенесшие операции на аорте, а также имеющие пограничное расширение аорты и трехстворчатый АК. Углубленному анализу были подвергнуты 174 человека со спорадическими патологическими расширениями ВА, разделенные на 2 группы по принципу степени выраженности расширения: больные с АВА (максимальный диаметр аорты >50 мм) и гемодинамически значимым аортальным стенозом (АС) или АР (группа АВА, n=120), и лица с пограничным расширением аорты (максимальный диаметр ВА 45-50 мм), ассоциированным с ДАК и значимым АС (группа пограничного расширения (ПР), n=54). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 95 от 13.05.2013), у участников было получено письменное информированное согласие.

Методы включали стандартные лабораторные тесты, электрокардиографию в 12 отведениях, обзорную рентгенографию грудной клетки, трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7, GE, США), рентгеновскую компьютерно-томографическую ангиографию аорты (128-спиральный компьютерный томограф III поколения Somatom Definition, Siemens, Германия). Оценивались ФР осложнений, ассоциированных с аортой: личный анамнез аневризм и/или расслоений любых артерий, семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и/или внезапных смертей, АГ, коарктация аорты, дефект межжелудочковой перегородки, расширение ВА ≥ 3 мм/год [1]. Аневризматически измененные зоны стенки ВА иссекались, помещались в 10% формалин и направлялись на стандартное патогистологическое исследование с окраской гематоксилином-эозином и по Ван Гизон и микроскопией парафиновых срезов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с операционной системой macOS Monterey версии 12.6.7 с использованием программного продукта Microsoft Excel 2016 for Mac версии 16.16.27, а также в среде разработки с открытым исходным кодом SPYDER (Scientific PYthon Development EnviRonment) версии 4.1.5 с применением языка программирования Python 3.8 и библиотек Pandas, NumPy, SciPy, Seaborn, Matplotlib, Pylab,

Таблица 1
Характеристика пациентов

Демографические данные (n=174)	
(Пограничное расширение ВА =54 (31,03%); аневризма ВА =120 (68,97%))	
Возраст, лет	58 (50,3; 64,0)
Мужчины, n (%)	130 (74,7%)
Семейный анамнез аортопатии, n (%)	
Осложнения и сопутствующие заболевания	
Класс ХСН (NYHA) 3 или 4, n (%)	84 (48,3%)
Систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст., n (%)	40 (23,0%)
Двусторчатый аортальный клапан, n (%)	109 (62,6%)
Преобладающий аортальный стеноз, n (%)	51 (29,3%)
Преобладающая аортальная регургитация, n (%)	76 (43,7%)
Комбинированный порок аортального клапана, n (%)	47 (27,0%)
Систолическое давление в легочной артерии ≥ 55 мм рт.ст., n (%)	15 (8,6%)
Сахарный диабет, n (%)	18 (10,3%)

Примечание: данные распределены нормально.

Сокращения: ВА — восходящая аорта, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association.

Scikit-Learn. Нормальность распределения оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга. Непрерывные данные представлены в виде медиан и значений 25-го и 75-го процентиелей, категориальные — в виде единиц и процентов (долей). Значимость различий непрерывных данных рассчитывалась с использованием U-критерия Манна-Уитни, категориальных — критерия χ^2 . Различия признавались значимыми при $p<0,05$. Для поиска связей между переменными был применен однофакторный корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена, а также логистический регрессионный анализ. Для построения моделей использовались методы МО: машина опорных векторов (параметр ядра — "linear", остальные параметры соответствуют значениям по умолчанию), метод k-ближайшего соседа (число соседей — 5, метод измерения расстояний — manhattan, соотношение обучающей/тестовой выборок — 75%/25%, остальные параметры соответствуют значениям по умолчанию), случайный лес (количество деревьев — 100, соотношение обучающей/тестовой выборок — 70%/30%, остальные параметры соответствуют значениям по умолчанию).

Результаты

В 76 (43,7%) случаях преобладала АР, в 51 (29,3%) — АС. Из ФР следует отметить АГ (n=40, 23,0%) и семейный анамнез аортопатии (n=2, 1,2%). Сочетания аортопатии с дефектом межжелудочковой перегородки и/или коарктацией аорты отсутствовали (табл. 1). Пациенты с погранично расширенной аортой закономерно имели меньшие диаметры фиброзного кольца АК и других отделов ВА; тубулярный отдел

Таблица 2
Эхокардиографические характеристики

Признак	Группа ПР (n=54)	Группа АВА (n=120)	P-уровень ^U
	Медиана (25-й; 75-й процентиль)	Медиана (25-й; 75-й процентиль)	
КДО ЛЖ, мл	139,5 (113; 194)	190,5 (151; 265)	5,17×10 ⁻⁵
Индекс КДО ЛЖ, мм/м ²	72,6 (57,6; 95,6)	98,0 (75,1; 125,0)	7,79×10 ⁻⁵
ФВ ЛЖ, %	66 (59; 69)	61 (52; 65)	0,0005
Толщина МЖП, мм	15 (14; 19)	13 (12; 16)	8,98×10 ⁻⁵
Толщина ЗС ЛЖ, мм	14 (12; 15)	12 (11; 14)	0,0004
ММ ЛЖ, г	390 (279; 474)	383 (293; 513)	0,327
Индекс ММ ЛЖ, г/м ²	192,6 (149,2; 247,7)	195,3 (148,5; 243,9)	0,433
Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.	77 (53,8; 104,0)	17,1 (10,5; 49,1)	9,30×10 ⁻¹³
	n (%)	n (%)	P-уровень ^{X²}
АН 2 и более степени	20 (37%)	90 (75%)	0,0001
Двусторчатый АК	54 (100%)	56 (46,7%)	1,53×10 ⁻⁸
Ведущая АР	7 (13%)	69 (57,5%)	4,83×10 ⁻⁶
Ведущий АС	32 (59,2%)	19 (15,8%)	7,83×10 ⁻⁷
Равнозначные АР+АС	15 (27,9%)	32 (26,7%)	0,999

Сокращения: АВА — аневризма восходящей аорты, АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, АР — аортальная регургитация, АС — аортальный стеноз, ЗС — задняя стенка, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ПР — пограничное расширение, ФВ — фракция выброса, ^U — У-критерий Манна-Уитни, ^{X²} — критерий χ².

Таблица 3
Гистологические характеристики стенки ВА при ее расширении

Изменения стенки ВА	Нарушение функции АК		P ^{X²}	AC (n=51)		P ^{X²}	Комб. (n=47)		P ^{X²}			
	AP (n=76)			D BA, мм			D BA, мм					
	45-50	>50		45-50	>50		45-50	>50				
KM, n	1	33	0,236	8	3	0,742	5	13	0,891			
Атеросклероз, n	0	14	0,419	4	2	0,978	1	3	0,953			
Атеросклероз + KM, n	0	9	0,596	2	1	0,989	0	4	0,359			
Дисплазия стенки, n	0	0	—	0	0	—	1	1	0,854			
Нет изменений, n	6	13	0,0005	18	13	0,690	8	11	0,467			
Всего, n	7	69	—	32	19	—	15	32	—			

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ВА — восходящая аорта, КМ — кистозный медианекроз, Комб. — комбинированный порок аортального клапана, D — диаметр, P^{X²} — P-уровень значимости различий, критерий χ².

Таблица 4
Результаты логистического регрессионного анализа

Предиктор	Исход	β_0	β_1 (ОШ)	95% ДИ	P-уровень
Возраст	Атеросклероз	-6,619	0,080	0,031; 0,129	0,0004
Синусы Вальсальвы	Норма	2,875	-0,070	-0,106; -0,034	0,00004
Синотубулярная зона	Норма	3,401	-0,083	-0,122; -0,004	0,00004
Тубулярная часть ВА	Атеросклероз	-5,644	0,068	0,026; 0,110	0,002
ФК АК	AC	9,084	-0,384	-0,548; -0,220	8,75×10 ⁻⁸
ФК АК индекс к росту	AC	9,858	-0,714	-1,046; -0,381	1,03×10 ⁻⁶
Синусы Вальсальвы	AP	-6,179	0,123	0,081; 0,166	9,46×10 ⁻¹²
Синусы Вальсальвы	AC	5,819	-0,148	-0,204; -0,093	5,50×10 ⁻¹¹
Синотубулярная зона	AP	-6,066	0,124	0,080; 0,167	5,68×10 ⁻¹¹
Синотубулярная зона	AC	6,615	-0,170	-0,230; -0,111	1,28×10 ⁻¹²

Сокращения: AP — аортальная регургитация, AC — аортальный стеноз, ВА — восходящая аорта, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, β_0 — точка пересечения, β_1 — коэффициент регрессии.

	Возраст	Рост	NYHA	СДЛА	КДР ЛЖ	иКДР ЛЖ	КДО ЛЖ	иКДО ЛЖ	ФВ ЛЖ	ММ ЛЖ	иММ ЛЖ	АН, степень	dP peak	ФКАК	ФКАК – иРост	СВ	СВ – иППТ	СВ – иРост	СТС	СТС – иРост	Дуга Ao – иППТ	Дуга Ao – иРост
Возраст	1.00	-0.36	0.32	0.14	-0.21	-0.04	-0.16	-0.10	0.04	-0.03	0.06	-0.17	0.09	-0.29	-0.14	-0.14	-0.00	-0.06	-0.15	-0.06	0.37	0.37
Рост	-0.36	1.00	-0.21	0.00	0.34	-0.06	0.29	0.14	-0.28	0.27	0.08	0.14	-0.17	0.52	0.05	0.31	-0.02	0.08	0.24	-0.00	-0.42	-0.38
NYHA	0.32	-0.21	1.00	0.36	0.11	0.17	0.13	0.16	-0.17	0.25	0.30	0.15	0.08	-0.09	0.01	0.03	0.08	0.08	0.08	0.13	0.21	0.22
СДЛА	0.14	0.00	0.36	1.00	0.22	0.13	0.29	0.25	-0.27	0.29	0.25	0.18	0.13	0.01	0.01	-0.03	-0.11	-0.04	-0.02	-0.02	-0.00	0.07
КДР ЛЖ	-0.21	0.34	0.11	0.22	1.00	0.81	0.94	0.91	-0.52	0.64	0.58	0.71	-0.51	0.55	0.46	0.53	0.39	0.47	0.50	0.43	-0.09	-0.02
иКДР ЛЖ	-0.04	-0.06	0.17	0.13	0.81	1.00	0.76	0.89	-0.40	0.43	0.56	0.66	-0.39	0.33	0.42	0.37	0.53	0.40	0.36	0.39	0.31	0.16
КДО ЛЖ	-0.16	0.29	0.13	0.29	0.94	0.76	1.00	0.96	-0.52	0.63	0.57	0.69	-0.46	0.49	0.41	0.46	0.33	0.41	0.43	0.37	-0.07	0.01
иКДО ЛЖ	-0.10	0.14	0.16	0.25	0.91	0.89	0.96	1.00	-0.49	0.57	0.59	0.70	-0.43	0.42	0.41	0.42	0.42	0.40	0.39	0.37	0.11	0.10
ФВ ЛЖ	0.04	-0.28	-0.17	-0.27	-0.52	-0.40	-0.52	-0.49	1.00	-0.39	-0.35	-0.27	0.26	-0.33	-0.23	-0.23	-0.13	-0.17	-0.26	-0.20	0.01	-0.03
ММ ЛЖ	-0.03	0.27	0.25	0.29	0.64	0.43	0.63	0.57	-0.39	1.00	0.95	0.32	-0.02	0.28	0.18	0.26	0.10	0.21	0.18	0.12	-0.09	0.02
иММ ЛЖ	0.06	0.08	0.30	0.25	0.58	0.56	0.57	0.59	-0.35	0.95	1.00	0.32	0.06	0.19	0.18	0.19	0.19	0.18	0.12	0.11	0.13	0.13
АН, степень	-0.17	0.14	0.15	0.18	0.71	0.66	0.69	0.70	-0.27	0.32	0.32	1.00	-0.59	0.34	0.32	0.45	0.43	0.45	0.48	0.46	-0.01	-0.01
dP peak	0.09	-0.17	0.08	0.13	-0.51	-0.39	-0.46	-0.43	0.26	-0.02	0.06	-0.59	1.00	-0.34	-0.32	-0.55	-0.45	-0.54	-0.55	-0.54	0.07	-0.01
ФКАК	-0.29	0.52	0.09	0.01	0.55	0.33	0.49	0.42	-0.33	0.28	0.19	0.34	-0.34	1.00	0.88	0.47	0.31	0.37	0.42	0.30	-0.26	-0.24
ФКАК – иРост	-0.14	0.05	0.01	0.01	0.46	0.42	0.41	0.41	-0.23	0.18	0.18	0.32	-0.32	0.88	1.00	0.38	0.37	0.39	0.36	0.36	-0.07	-0.07
СВ	-0.14	0.31	0.03	-0.03	0.53	0.37	0.46	0.42	-0.23	0.26	0.19	0.45	-0.55	0.47	0.38	1.00	0.87	0.97	0.85	0.79	-0.17	-0.12
СВ – иППТ	-0.00	-0.02	0.08	-0.11	0.39	0.53	0.33	0.42	-0.13	0.10	0.19	0.43	-0.45	0.31	0.37	0.87	1.00	0.92	0.73	0.76	0.16	0.03
СВ – иРост	-0.06	0.08	0.08	-0.04	0.47	0.40	0.41	0.40	-0.17	0.21	0.18	0.45	-0.54	0.37	0.39	0.97	0.92	1.00	0.83	0.83	-0.07	-0.03
СТС	-0.15	0.24	0.08	-0.02	0.50	0.36	0.43	0.39	-0.26	0.18	0.12	0.48	-0.55	0.42	0.36	0.85	0.73	0.83	1.00	0.97	-0.17	-0.14
СТС – иРост	-0.06	-0.00	0.13	-0.02	0.43	0.39	0.37	0.37	-0.20	0.12	0.11	0.46	-0.54	0.30	0.36	0.79	0.76	0.83	0.97	1.00	-0.06	-0.04
Дуга Ao – иППТ	0.37	-0.42	0.21	-0.00	-0.09	0.31	-0.07	0.11	0.01	-0.09	0.13	-0.01	0.07	-0.26	-0.07	-0.17	0.16	-0.07	-0.17	-0.06	1.00	0.89
Дуга Ao – иРост	0.37	-0.38	0.22	0.07	-0.02	0.16	0.01	0.10	-0.03	0.02	0.13	-0.01	-0.01	-0.24	-0.07	-0.12	0.03	-0.03	-0.14	-0.04	0.89	1.00

Рис. 1. Матрица корреляций между параметрами ВА и другими переменными (критерий Спирмена).

Примечание: коэффициенты корреляции указаны в ячейках, цвет ячейки отражает силу связи. Для пары «NYHA – СДЛА» $p=0,002$, во всех остальных случаях $p<0,0001$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АН — аортальная недостаточность,Ao — аорта, иКДО — индекс к площади поверхности тела конечно-диастолического объема, иКДР — индекс к площади поверхности тела конечно-диастолического размера, иММ — индекс к площади поверхности тела массы миокарда, иППТ — индекс к площади поверхности тела, иРост — индекс к росту, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, СВ — синусы Вальсальвы, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СТС — синотубулярное соединение, ФВ — фракция выброса, ФКАК — фиброзное кольцо аортального клапана, dP peak — пиковый градиент давления на аортальном клапане, NYHA — класс хронической сердечной недостаточности по New York Heart Association.

был максимально расширен наиболее часто. В группе аневризм аорты ДАК встречался у 56 (46,7%) пациентов, преобладали лица с АР. В группе пограничных расширений ДАК имелся у всех больных, наиболее часто встречался АС (табл. 2). При гистологическом исследовании стенки аорты в общей когорте наиболее часто обнаруживалось отсутствие патологических изменений ($n=69$, 39,7%), на втором месте располагался КМ ($n=3$, 36,2%), причем последний чаще выявлялся при преобладающей АР ($n=34$, 44,7%). В большинстве случаев преобладающего АС стенка аорты имела нормальное строение ($n=31$, 60,8%) (табл. 3). При корреляционном анализе были выявлены значимые связи между возрастом и диаметром дуги аорты, классом хронической сердечной недостаточности и выраженной легочной гипертензией, а также разме-

рами, объемами левого желудочка и диаметрами ВА на уровне фиброзного кольца, синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения (рис. 1).

При логистическом регрессионном анализе были выявлены положительные связи между атеросклерозом аорты и возрастом, КМ и диаметром корня аорты, отрицательные связи нормальной структуры аорты с ее диаметрами на уровне синусов Вальсальвы (табл. 4). Для большинства значимых зависимостей модуль коэффициента регрессии (β_1) был невелик (максимально 0,714), в связи с чем от определения граничных параметров значимых предикторов методом ROC-анализа было решено воздержаться и дальнейшую обработку данных выполнить с помощью МО с учителем. С учетом того, что у подавляющего большинства пациентов с сочетанием КМ и атеросклеро-

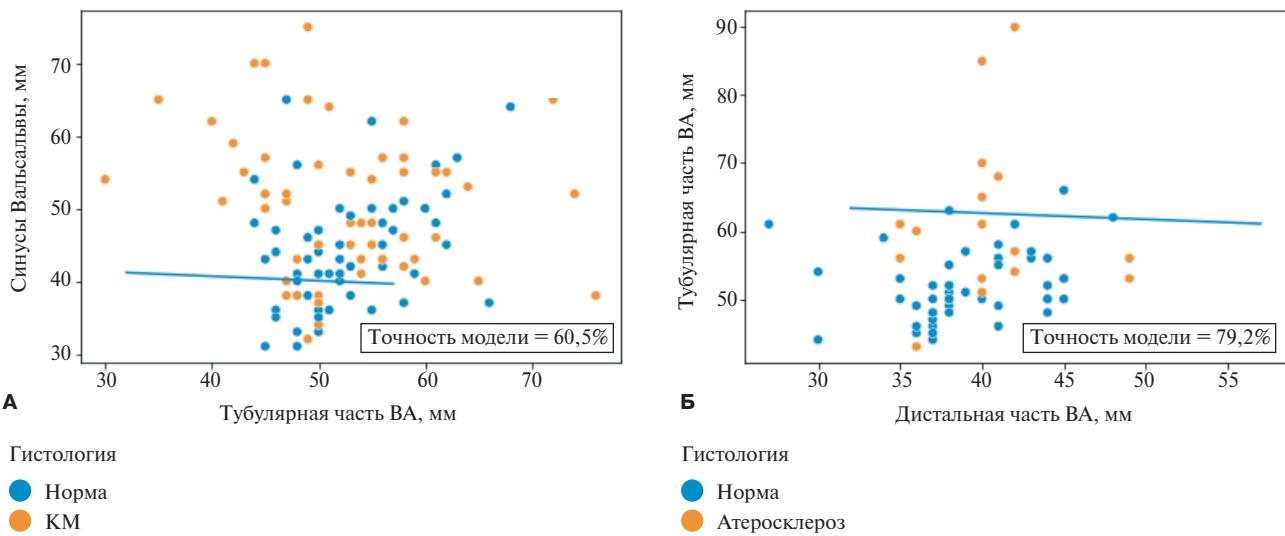


Рис. 2. Диаметры грудной аорты у пациентов с различными вариантами гистологических изменений стенки ВА (машина опорных векторов).

Примечание: гиперплоскости разделяют 2 категории пациентов.

Сокращения: ВА — восходящая аорта, КМ — кистозный медианекроз.

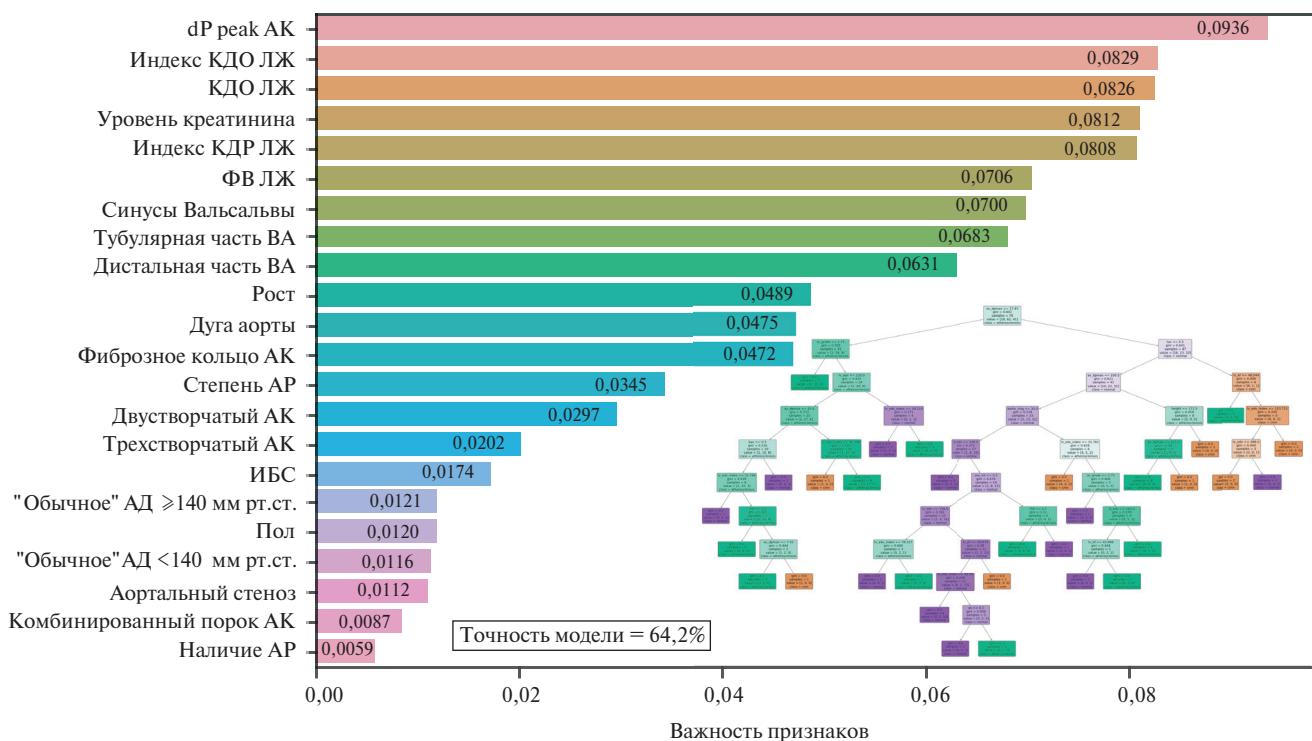


Рис. 3. Модель предсказания наличия КМ, атеросклероза или нормального строения стенки ВА (случайный лес).

Сокращения: АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ВА — восходящая аорта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, dP peak — пиковый градиент давления.

за последний не превышал 2 стадию, признаки "КМ", "КМ + атеросклероз" и "дисплазия стенки аорты" были объединены в один признак "КМ", и далее выполнялось прогнозирование бинарных исходов для трех признаков: "КМ", "атеросклероз", "нормальная струк-

тура аорты". При анализе методом машины опорных векторов наблюдались тенденции к расширению аорты на уровне корня у лиц с КМ (точность 60,5%, рис. 2 А), а также к расширению тубулярной части аорты при атеросклерозе (точность 79,2%, рис. 2 Б).

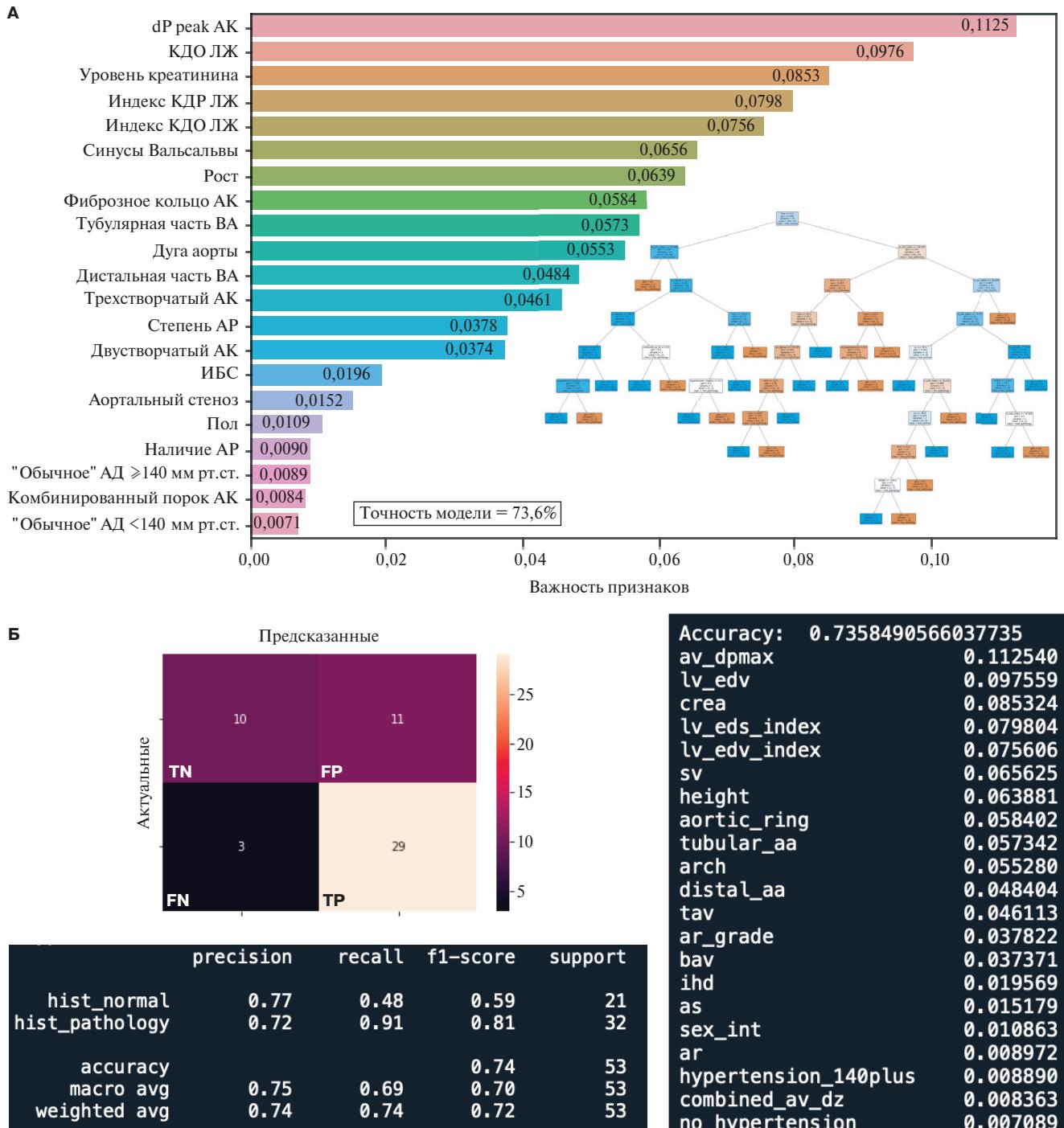


Рис. 4. Модель предсказания наличия или отсутствия патологических изменений стенки ВА (случайный лес).

Сокращения: АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ВА — восходящая аорта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, дР peak — пиковый градиент давления, FN — ложные негативы, FP — ложные позитивы, TN — истинные негативы, TP — истинные позитивы.

При анализе связей строения стенки ВА с другими переменными методом k-ближайшего соседа в перечень непрерывных предикторов вошли диаметры грудной аорты, пиковый градиент давления на АК, рост. В группу категориальных предикторов вошли вид нарушения функции АК, врожденная

аномалия АК, локализация максимального расширения аорты. Точность такой модели оказалась невысокой (49,1%). Исключение категориальных предикторов увеличило точность до 61,4%. Введение в перечень переменных типа ДАК не повысило точность модели.

Завершающим этапом обработки данных был анализ методом "случайный лес". Первым этапом были построены деревья решений для предсказания трех исходов: наличие КМ, атеросклероза либо нормальной структуры аорты. Индексированные параметры ВА не вошли в перечень значимых предикторов. Наиболее значимыми предикторами оказались пиковый градиент давления на АК, размеры и сократительная функция левого желудочка, диаметры аорты, рост; точность модели составила 64,2% (рис. 3). Далее переменные "КМ" и "атеросклероз" были объединены, и предсказание осуществлялось для исходов "нормальная структура стенки аорты" и "патологическая структура стенки аорты". Точность модели составила 73,5% (рис. 4 А). Показатель precision для переменных "нормальная структура стенки аорты" и "патологическая структура стенки аорты" составил 0,77 и 0,72, соответственно; показатель recall для переменных "нормальная структура стенки аорты" и "патологическая структура стенки аорты" — 0,48 и 0,91, соответственно (рис. 4 Б).

Обсуждение

Преобладание изменений по типу КМ при АР, а также отсутствие "явных" нарушений структуры аорты при доминирующем АС согласуются с данными других исследователей [4, 7]. Большая доля пациентов с гистологически нормальной структурой аортальной стенки также может быть объяснена вкладом лиц с ДАК, преобладающим АС и пограничным расширением аорты. Схожие результаты были получены в исследовании Ю. В. Белова и др. [8]. Другой причиной отсутствия выявления патологических изменений стенки аорты может быть мозаичность нарушений ее структуры и локализация патологических изменений в таких зонах, что участок с наиболее значимыми микроструктурными нарушениями может оставаться неисследованным. В аневризматически расширенном корне аорты по сравнению с тубулярной частью имеется повышенное содержание коллагена и фиброз, а также сниженное содержание эластина [4]. Козлов Б. Н. и др. продемонстрировали, что при несемейной несиндромной АВА в стенке дистальной части ВА имеются более выраженные фиброзные и воспалительные изменения, лизис эластических и коллагеновых волокон с кистозной дегенерацией медиального слоя [9]. Для детального анализа требуется забор материала из нескольких участков, например, на границах анастомозов с сосудистыми протезами. Схожая встречаемость разных гистологических нарушений при расширении ВА разной степени может указывать на преимущественный вклад в дилатацию индивидуальных нарушений структуры аорты без четкой связи со степенью расширения: КМ может выявляться при пограничном расширении аорты, а при аневризме ее стенка ги-

стологически может иметь нормальное строение, что говорит о присутствии других факторов, обусловливающих наличие аневризмы. Результаты анализа с применением МО свидетельствуют о двух тенденциях: отрицательной связи между возрастом и КМ, и положительной — между возрастом и атеросклеротическими изменениями аорты. Следствием может быть представление о различиях патогенеза спорадических АВА у лиц разного возраста и, соответственно, различия в подходах к лечению в "пограничных" ситуациях: более агрессивный подход к лечению у более молодых пациентов и консервативная тактика — у более возрастных. Выявленные предикторы указывают на связь с патологией ВА расширения левого желудочка, которое, вероятно, вторично и развивается на фоне АР или декомпенсированного АС, но имеет более высокую значимость (важность), чем сами по себе диаметры аорты на разных уровнях и "традиционные" ФР аортопатий (возраст, мужской пол, АГ) [10]. Актуальным является отсутствие связи между изменениями стенки аорты и ее индексированными параметрами к площади поверхности тела, что подтверждает роль гемодинамического влияния АД на стенку аорты, связанного с абсолютными значениями диаметра: согласно закону Лапласа, напряжение стенки увеличивается пропорционально радиусу аорты и обратно пропорционально ее толщине [11]. Ряд авторов продемонстрировал связь фенотипа АК с расширением ВА [12]. В нашем исследовании добавление к модели анатомических особенностей ДАК (типы 0, 1, 2, LR и т.д.) либо не повышали (реже), либо снижали (чаще) точность модели. К ограничениям исследования относится небольшое число пациентов, а также искусственный характер формирования когорты, что повысило долю ДАК и пограничных расширений аорты. Возможности корректного анализа "традиционных" ФР аортопатий в изученной когорте ограничены, в связи с этим прямое сравнение пациентов с АВА и погранично расширенной аортой по изученным признакам не выполнялось. Другими ограничениями являются одноцентровой дизайн и ограниченное количество доступных данных.

Заключение

Использование МО для поиска связей параметров ВА с другими признаками расширяет арсенал клиницистов и открывает новые возможности для прогнозирования аортопатии и пациент-ориентированного лечения [13]. Построенные модели могут использоваться при выборе метода лечения и объема резекции аорты. При АР оправдан более агрессивный подход к вмешательству на ВА. Для прогнозирования аортопатий нецелесообразно использовать индексированные к площади поверхности тела диаметры аорты. Многообещающими могут стать заборы аорты в виде

циркулярных срезов с последующим сплошным патогистологическим исследованием, а также проспективным наблюдением. Роль АС в прогнозировании структурных изменений стенки аорты требует более углубленного изучения.

Литература/References

1. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, 3rd, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;146:e334-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000001106.
2. Chew NWS, Phua K, Ho YJ, et al. Prognostic implications of bicuspid and tricuspid aortic valve phenotype on progression of moderate aortic stenosis and ascending aorta dilatation. Am J Cardiol. 2021;161:76-83. doi:10.1016/j.amjcard.2021.08.050.
3. Cheung K, Boodhwani M, Chan KL, et al. Thoracic aortic aneurysm growth: role of sex and aneurysm etiology. J Am Heart Assoc. 2017;6:e003792. doi:10.1161/JAHA.116.003792.
4. Surman TL, Abrahams JM, Manavis J, et al. Histological regional analysis of the aortic root and thoracic ascending aorta: a complete analysis of aneurysms from root to arch. J Cardiothorac Surg. 2021;16:255. doi:10.1186/s13019-021-01641-5.
5. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, et al. Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm. Circulation. 2011;123(8):896-903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972406.
6. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022;23:40-55. doi:10.1038/s41580-021-00407-0.
7. Lee Y, Hwang HY, Park EA, et al. Suture reduction of the borderline ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62:618-24. doi:10.23736/S0021-9509.21.11543-5.
8. Belov YuV, Fedorov DN, TaaevBK, et al. Features of the histologic structure of the wall of the ascending aorta at aneurysm. Cardiol and Cardiovasc Surg. 2013;2:34-6. (In Russ.)
9. Белов Ю. В., Федоров Д. Н., Тааев Б. К. и др. Особенности гистологического строения стенки восходящей аорты при аневризме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;2:34-6.
10. Kozlov BN, Panfilov DS, Gutov SS, et al. Morphologic state of the aortic wall in aneurysm of the ascending aorta. Clinical and experimental surgery. 2018;6:43-8. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Гутов С. С. и др. Морфологическое состояние аортальной стенки при аневризме восходящей аорты. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2018;6:43-8. doi:10.24411/2308-1198-2018-14006.
11. Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, et al. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2013;111:1510-6. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.306.
12. Emmott A, Garcia J, Chung J, et al. Biomechanics of the ascending thoracic aorta: a clinical perspective on engineering data. Can J Cardiol. 2016;32(1):35-47. doi:10.1016/j.cjca.2015.10.015.
13. Merritt BA, Turin A, Markl M, et al. Association between leaflet fusion pattern and thoracic aorta morphology in patients with bicuspid aortic valve. J Magn Reson Imaging. 2014;40:294-300. doi:10.1002/jmri.24376.
14. Liu M, Liang L, Ismail Y, et al. Computation of a probabilistic and anisotropic failure metric on the aortic wall using a machine learning-based surrogate model. Comput Biol Med. 2021;137:104794. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104794.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках выполнения плановой темы государственного задания "Разработка устройства для клапано-сохраняющей коррекции аортальной недостаточности", номер ЕГИСУ 123021000152-9.



Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и множественными факторами риска

Пироженко А.А., Рябцев А.С., Шлык С.В., Дроботя Н.В., Калтыкова В.В.

Цель. Оценить антигипертензивную и органопротективную эффективность тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), не достигших целевых значений артериального давления (АД) на предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. В исследование было включено 47 пациентов с АГ и множественными факторами риска, которые не достигли целевых уровней АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии. В связи с чем им была назначена тройная ФК амлодипин/индапамид/периндоприл с предварительным назначением амлодипина, индапамида и периндоприла в виде свободных комбинаций. Исходно и через 3 мес. АГТ была проанализирована динамика показателей суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографии (ЭхоКГ) и жесткости артериальной стенки.

Результаты. Исходно у пациентов, включенных в исследование, были повышены основные показатели СМАД и изменен суточный профиль АД в пользу превалирования non dipper и reduced dipper (66% больных). Результаты ЭхоКГ свидетельствовали о наличии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ) по показателям индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) и его диастолической дисфункции по показателю Е/А, а увеличение индекса CAVI и биологического возраста сосудов (БВ) отражало повышение жесткости сосудистой стенки. Через 3 мес. АГТ регистрировались статистически значимые ($p \leq 0,05$) изменения показателей СМАД и преобладание суточного профиля АД по типу dipper более чем у половины пациентов (53%). Снижение ИММЛЖ, ТЗСЛЖ и МЖП на 7%, 12% и 8%, соответственно ($p \leq 0,05$), и повышение Е/А на 12% отражало регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ. Об уменьшении жесткости артериальной стенки свидетельствовало снижение ($p \leq 0,05$) CAVI в среднем на 10% и БВ — на 4 года.

Заключение. Терапия тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл через 3 мес. лечения обеспечила достижение целевого уровня АД у 78% пациентов, улучшение показателей СМАД и выраженный кардио- и вазопротективный эффекты, нашедшие свое отражение в регрессе ГЛЖ, улучшении диастолической функции ЛЖ и снижении жесткости артериальной стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, антигипертензивная терапия, тройная фиксированная комбинация препаратов.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Пироженко А.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-2571-4988, Рябцев А.С. — ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: нет, Шлык С.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-5817-8149, Дроботя Н.В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6373-1615, Калтыкова В.В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2081-7790.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drobotya@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БВ — биологический возраст, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, ИИ — индекс измерений, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — фиксированная комбинация, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 01.11.2023

Рецензия получена 08.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023



Для цитирования: Пироженко А.А., Рябцев А.С., Шлык С.В., Дроботя Н.В., Калтыкова В.В. Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и множественными факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5682. doi:10.15829/1560-4071-2023-5682. EDN HXQADN

Clinical efficacy of a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension and multiple risk factors

Pirozhenko A.A., Ryabtsev A.S., Shlyk S.V., Drobotya N.V., Kalytkova V.V.

Aim. To evaluate the antihypertensive and organ protective efficacy of the triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension (HTN) who did not achieve target blood pressure (BP) on previous antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. The study included 47 patients with HTN and multiple risk factors who did not achieve target blood pressure during previous AHT. They were prescribed triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril with preliminary prescription of amlodipine, indapamide and perindopril in the free-dose combination. At baseline and after 3 months of AHT, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography and arterial stiffness were analyzed.

Results. Initially, in patients included in the study, the main ABPM parameters were increased, while non dipper and reduced dipper (66% of patients) patterns prevailed. The results of echocardiography indicated left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) by left ventricular mass index (LVMI), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septum (IVS) and its diastolic dysfunction by E/A, while an increase in CAVI and biological vascular age reflected an increase in arterial stiffness. After 3 months of AHT, significant ($p \leq 0,05$) ABPM changes and a predominance of the dipper-type 24-hour BP pattern were recorded in more than half of the patients (53%). A decrease in LVMI, LVPWT and IVS by 7%, 12% and 8%, respectively ($p \leq 0,05$), while an E/A increase by 12% reflected LVH regression and LV diastolic

function improvement. A decrease in arterial stiffness was evidenced by a decrease ($p \leq 0,05$) in CAVI by an average of 10% and biological vascular age by 4 years.

Conclusion. Triple fixed-dose therapy of amlodipine/indapamide/perindopril after 3-month treatment made it possible to achieve target blood pressure in 78% of patients, improved ABPM parameters and ensured pronounced cardio- and vasoprotective effects, reflected in LVH regression, improvement of LV diastolic function and reduction of arterial stiffness.

Keywords: hypertension, risk factors, antihypertensive therapy, triple fixed-dose combination.

Relationships and Activities: none.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Pirozhenko A. A. ORCID: 0000-0002-2571-4988, Ryabtsev A. S. ORCID: none, Shlyk S. V. ORCID: 0000-0002-5817-8149, Drobotya N. V.* ORCID: 0000-0002-6373-1615, Kaltykova V. V. ORCID: 0000-0003-2081-7790.

*Corresponding author:
drobotya@yandex.ru

Received: 01.11.2023 **Revision Received:** 08.11.2023 **Accepted:** 15.11.2023

For citation: Pirozhenko A. A., Ryabtsev A. S., Shlyk S. V., Drobotya N. V., Kaltykova V. V. Clinical efficacy of a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension and multiple risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5682. doi:10.15829/1560-4071-2023-5682. EDN HQQADN

Ключевые моменты

- Пациенты с артериальной гипертензией и множественными факторами риска сложнее поддаются антагипертензивной терапии (АГТ), даже в виде тройной свободной комбинации препаратов.
- Повышение эффективности АГТ путем назначения тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) через 3 мес. лечения обеспечивает достижение целевого уровня артериального давления у подавляющего большинства пациентов и отчетливое улучшение показателей суточного мониторирования артериального давления.
- Терапия тройной фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла оказывает выраженный кардио- и вазопротективный эффекты, которые находят свое отражение в регрессе гипертрофии левого желудочка, улучшении его диастолической функции и снижении жесткости артериальной стенки.

Key messages

- Patients with hypertension and multiple risk factors are more difficult to respond to antihypertensive therapy (AHT), even in the form of a triple free-dose combination.
- Increasing the AHT effectiveness by prescribing a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril (Triplixam) after 3 months of treatment ensures achievement of the target blood pressure in the vast majority of patients and an improvement in 24-hour blood pressure monitoring.
- Triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril has pronounced cardio- and vasoprotective effects, which are reflected in the regression of left ventricular hypertrophy, improvement of its diastolic function and reduction of arterial stiffness.

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на усилия медицинского сообщества, продолжает оставаться одной из основных проблем кардиологии, что в первую очередь связано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у данного контингента пациентов. Важно подчеркнуть, что годовой экономический ущерб, обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями, в Российской Федерации составляет величину, которая эквивалентна 3,2% внутреннего валового продукта [1].

Несомненно, риск ССО был бы значимо ниже при условии достижения целевых уровней артериального давления (АД) у подавляющего большинства пациентов [2]. Однако реальная клиническая практика свидетельствует об обратном.

Так, Драпкиной О. М. и др. [3] был проведен анализ качества диспансерного наблюдения взрослого населения с АГ 1-3 степени участковыми врачами-терапевтами медицинских организаций субъектов Российской Федерации на основании изучения 764 амбулаторных карт пациентов. Целевой уровень АД считали достигнутым при его значениях $< 140/90$ мм рт.ст., а при хорошей переносимости — $130/80$ мм рт.ст. или ниже. Результаты проведенного анализа свидетельствовали о том, что целевой уровень АД на фоне проводимой антагипертензивной терапии (АГТ) не был достигнут примерно у половины больных (42,3%).

Как следует из клинических рекомендаций по диагностике и лечению АГ, возможность достижения целевых значений АД является одним из важнейших критериев эффективности АГТ [4]. В национальных рекомендациях 2020г "Артериальная гипертензия у взрослых" [4] обозначен четкий алгоритм пошаго-

вой АГТ, в котором отдается предпочтение использованию двойной комбинации антигипертензивных препаратов (желательно фиксированной) у подавляющего большинства пациентов с АГ в качестве первого шага АГТ и тройной комбинации (в случае недостижения целевых значений АД) — в качестве второго шага. Несомненным преимуществом комбинированной АГТ является тот факт, что сочетание двух препаратов усиливает их антигипертензивный эффект по сравнению с увеличением дозы одного препарата, чему также способствует физиологический и фармакологический синергизм между препаратами разных классов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД и повысить приверженность к лечению. Следует подчеркнуть, что шаги АГТ предполагают возможность либо использования более высоких дозировок в комбинации, либо переход сразу на 3-компонентную схему лечения при недостижении целевых значений АД [4].

Важным фактором, предрасполагающим к широкому применению фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов, является также повышение приверженности пациентов к проводимому лечению [5]. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день повышение приверженности рассматривается как более надежный и значимый способ повышения эффективности лечения и влияния на прогноз жизни пациентов, чем разработка новых лекарственных препаратов¹. ФК лекарственных средств позволяют сократить количество одновременно принимаемых препаратов и таким образом повысить комплаенс, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста [6].

К сожалению, в настоящее время продолжает существовать определенный разрыв между клиническими рекомендациями (которые с 2020г после одобрения Научно-практическим Советом Минздрава России получают статус обязательных к исполнению) и рутинной клинической практикой. В частности, при опросе врачей-кардиологов и терапевтов одного из относительно благополучных в кардиологическом плане регионов Российской Федерации выяснилось, что только треть врачей рекомендовали в качестве стартовой АГТ ФК препаратов, в то время как подавляющее большинство клиницистов (61,1%) предпочтитили сначала назначать монотерапию и только при ее неэффективности добавлять второй препарат для улучшения контроля АД. Что же касается использования ФК, то их были готовы применять на практике меньше 30% опрошенных врачей [7].

И все же использование двойной АГТ как базисной тактики ведения большинства больных АГ яв-

ляется на сегодняшний день достаточно привычным и оправданным, чего нельзя сказать о применении тройной комбинации антигипертензивных препаратов, в т.ч. фиксированной. Вероятно, определенную роль в том, что тройная комбинация не назначается даже тогда, когда она не может не назначаться, играет врачебная инерция, преодолению которой могут способствовать новые исследования, подтверждающие реальную клиническую эффективность тройной АГТ.

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель исследования: оценить антигипертензивную и органопротективную эффективность тройной ФК амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам) у пациентов с АГ, не достигших целевых значений АД на предшествующей АГТ.

Материал и методы

В исследование исходно было включено 52 пациента (24 мужчины и 28 женщин) с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, 1-3 степени АГ, риск высокий.

Основным критерием включения пациентов в исследование являлась недостаточная эффективность предшествующей АГТ, не позволившая ни одному из пациентов достичь целевых значений АД.

Другими критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 40–65 лет, давность АГ не менее 3 лет, наличие множественных (≥ 3) факторов риска ССО, отсутствие симптоматической АГ, отсутствие ассоциированных клинических состояний, отсутствие анамнестических данных о ранее перенесенном инсульте, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения.

Критериями исключения являлись клапанные пороки сердца, наличие выраженной патологии печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний.

Всем пациентам с АГ выполнялся стандартный объем общеклинического обследования. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы проводили измерение АД по методу Короткова, электрокардиографическое обследование в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку жесткости сосудистой стенки.

СМАД осуществляли с помощью аппаратурного комплекса "ДМС Передовые Технологии" (Россия). Результаты анализировали на основании среднесуточных, дневных иочных значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, показателей нагрузки давлением — индексов измерений (ИИ) и индексов времени (ИВ) для САД и ДАД, вариабельности АД (Вар. САД, Вар. ДАД), а также суточного индекса (СИ). При проведении СМАД интервал между дневными измерениями АД составлял 15 мин, между ночными — 30 мин. Суточный профиль АД считали

¹ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO. 2003. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en.

ТРИПЛИКСАМ

Не откладывай

второй шаг



1. Артериальная гипертенз

Краткая информация по б

Краткая информация по безопасности – амлодипина/инданапамида/периндоприла
СОСТАВ*: Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг: 50,0 мг амлодипина/1,25 мг инданапамида/5 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 10 мг/1,25 мг/5 мг: 10,0 мг амлодипина/1,25 мг инданапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. Трипликсам 5 мг/2,5 мг/5 мг:

аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипиновых компонентов. Максимальная суточная доза – 1 таблетка в дозировке 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность

АО «Серьве» 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7,

Тел.: +7 (495) 9

www.servier.ru

SERVIER

информативным при получении ≥ 50 достоверных измерений АД.

ЭхоКГ проводилась на экспертном ультразвуковом аппарате Vivid E95 (General Electric Company, США). Исследование морфофункционального состояния левого желудочка (ЛЖ) включало определение стандартных эхокардиографических показателей. Для оценки выраженности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) вычисляли массу миокарда ЛЖ по общепринятой формуле Devereux RB и Reichek N [8]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали общепринятые показатели трансмитрального кровотока: отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A) и время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР).

Состояние стенки магистральных артерий (жесткость) изучали с помощью прибора "VaSera-1000" ("Fukuda Denshi", Япония), который представляет собой сфигмоманометр и сфигмограф. По итогам исследования с правой и левой сторон определяли такие показатели, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R CAVI, L CAVI), биологический возраст (БВ) магистральных артерий (R VA, L VA), лодыжечно-плечевой индекс (R ABI, L ABI).

Всем пациентам с АГ, не достигшим целевых значений АД на предшествующей АГТ, назначали в виде свободной комбинации амлодипин, индапамид и периндоприл, после чего через некоторое время переводили их на ФК амлодипин/индапамид/периндоприл в различных индивидуально подобранных дозировках (5 мг + 1,25 мг + 5 мг либо 5 мг + 2,5 мг + 10 мг).

Значения показателей СМАД, ЭхоКГ и жесткости магистральных артерий оценивали исходно и через 3 мес. от начала терапии.

На протяжении всего периода наблюдения пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля АД, в котором фиксировали показатели АД и частоту сердечных сокращений утром и вечером, а также отмечали любые возникающие жалобы. Дневник еженедельно контролировался врачами-исследователями.

В процессе выполнения исследования 5 больных продемонстрировали низкий комплаенс, в результате чего были исключены из группы наблюдения. Таким образом, окончательно в исследовании приняли участие 47 больных (20 мужчин и 27 женщин).

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программы Statistica 12.0 (Statsoft, США).

Оценку распределения показателей на нормальность проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку было выявлено отличие распределения показателей от нормального, при сравнении зависимых переменных использовали критерий

Вилкоксона. При представлении результатов исследования в таблицах отражали величины медиан и межквартильного диапазона. Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Для проведения данного исследования было получено разрешение независимого этического комитета.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Общая характеристика пациентов с АГ, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Исходно офисные значения САД и ДАД в группе пациентов с АГ составили $162 \pm 7,6$ мм рт.ст. и $93 \pm 6,4$ мм рт.ст., соответственно. Через 3 мес. АГТ ФК амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам) отмечено снижение САД до $135 \pm 8,2$ мм рт.ст., ДАД до $76 \pm 4,8$ мм рт.ст. Целевой уровень АД по итогам исследования был достигнут у 78% больных АГ.

Динамика показателей СМАД на фоне АГТ представлена на рисунке 1.

В соответствии с полученными результатами, при назначении тройной ФК через 3 мес. АГТ отмечалась статистически значимая динамика всех изучаемых показателей суточного профиля АД ($p \leq 0,05$), которая нашла отражение в снижении ср.-сут. САД и ДАД соответственно на 18% и 14%, ср.-дн. САД и ДАД — на 16% и 13%, ср.-н. САД и ДАД — на 10% и 12%, ИИ САД и ДАД — на 22% и 17%, ИВ САД и ДАД — на 25% и 15%. Клинический интерес представляла также динамика показателей вариабельности САД и ДАД (они снижались соответственно на 25% и 15%), поскольку повышенная вариабельность АД коррелирует с высоким риском макрососудистых событий.

Одним из наиболее прогностически важных показателей СМАД является СИ, тесно коррелирую-

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов с АГ, включенных в исследование

Показатель	Больные (n=47)
Пол, м/ж	20/27
Возраст, годы	$56 \pm 6,8$
Продолжительность АГ, годы	$3,3 \pm 1,32$
Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (≥ 3), %	100
Семейный анамнез АГ, %	56
Дислипидемия, %	78
Избыточная масса тела, %	64
Низкая физическая активность, %	73
Избыточное потребление соли, %	46
Курение, %	38
Употребление алкоголя, %	29

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

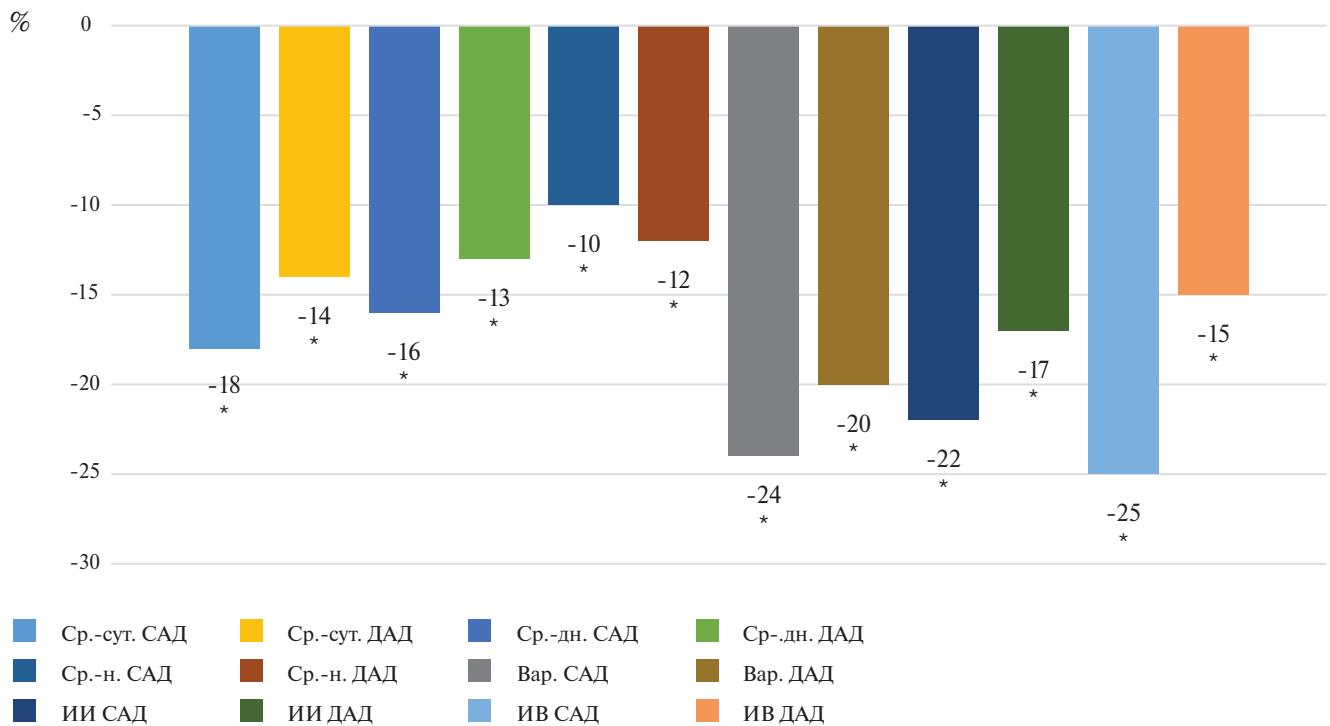


Рис. 1. Динамика показателей СМАД у больных АГ через 3 мес. АГТ (Δ% по отношению к исходному значению данного показателя, принятому за 100%).

Примечание: * — $p \leq 0,05$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: Вар. — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, ИИ — индекс измерений, САД — систолическое артериальное давление, Ср.-сут. — среднесуточное, Ср.-дн. — среднедневное, Ср.-н. — средненочное.

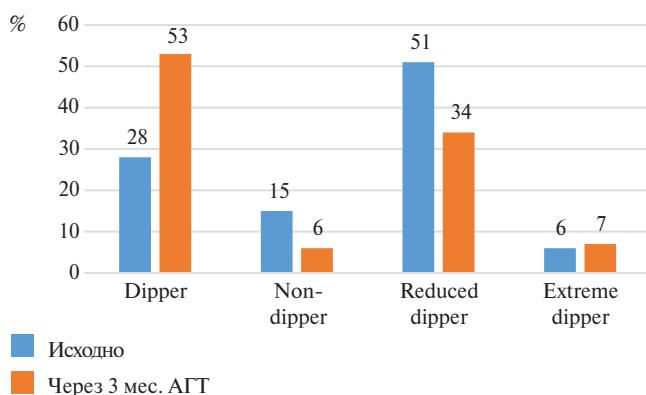


Рис. 2. Процентное распределение пациентов с АГ по величине СИ исходно и через 3 мес. АГТ.

Сокращение: АГТ — антигипертензивная терапия.

щий с поражением органов-мишеней у пациентов с АГ, в связи с чем представляет особый интерес сравнение процентного распределения больных АГ по величине СИ исходно и в конце периода наблюдения (рис. 2).

При анализе данных, представленных на рисунке 2, обращает внимание существенное увеличение количества пациентов, перешедших по величине СИ в категорию dipper, которая характеризуется физиологически адекватным снижением АД в ночные вре-

мя суток по сравнению с его дневными значениями и, соответственно, является характерной для нормы. Так, исходно в обследуемой группе только 28% пациентов с АГ относились к категории dipper, через 3 мес. АГТ количество dipper увеличилось практически в 2 раза и достигло 53% пациентов.

Проведенная АГТ тройной ФК амлодипина, индапамида и периндоприла сопровождалась также и статистически значимой динамикой ЭхоКГ показателей, исходно измененных в группе пациентов с АГ. Степень изменения каждого из показателей, выраженная в % (Δ%) по отношению к исходному значению данного показателя, принятому за 100%, представлена на рисунке 3.

Представленные на рисунке 3 данные указывают на снижение ИММЛЖ на 7% от исходных значений, ТЗСЛЖ — на 12% и ТМЖП — на 8% ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о регрессе ГЛЖ на фоне 3 мес. АГТ, в то время как повышение показателя трансмитрального кровотока на 12% ($p \leq 0,05$) отражает улучшение диастолической функции ЛЖ.

Сравнительно меньшая изученность влияния тройной ФК амлодипина, индапамида и периндоприла на состояние сосудистой стенки побудила нас включить в исследование определение параметров жесткости магистральных артерий, тем более доступность соответствующей аппаратуры в настоящее

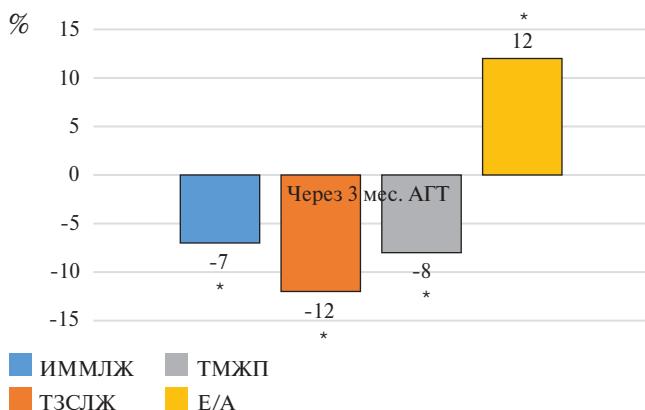


Рис. 3. Динамика эхокардиографических показателей у больных АГ через 3 мес. АГТ ($\Delta\%$ по отношению к исходному значению данного показателя, принятому за 100%).

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ТМЖП — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, Е/А — показатель трансмитрального кровотока (соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнений).

время позволяет оценивать данные показатели в рутинной клинической практике.

Значения показателей жесткости стенки магистральных артерий (справа и слева) исходно и через 3 мес. АГТ представлены на таблице 2.

В соответствии с табличными результатами, через 3 мес. применения тройной ФК амлодипин, индапамид, периндоприл отмечалось статистически значимое снижение индекса CAVI справа и слева (соответственно, на 8% и 11%) и сосудистого возраста на 6%. Что касается показателя ABI (лодыжечно-плечевой индекс), отражающего проходимость артерий нижних конечностей, которая может быть нарушена вследствие их атеросклеротического поражения, то у больных АГ исходно он соответствовал нормальным значениям и не претерпел изменений в процессе исследования.

Таблица 2
Значения показателей жесткости стенки магистральных артерий (справа и слева) исходно и через 3 мес. АГТ

Показатель, Me (Q 25%; 75%)	Исходно	Через 3 мес. АГТ	p
R CAVI	8,98 [8,25; 9,25]	8,25 [7,60; 8,70]	0,001070
L CAVI	8,81 [7,80; 9,30]	7,81 [6,70; 8,40]	0,000108
R VA, лет	64,13 [57,00; 74,50]	60,26 [53,50; 71,00]	0,010550
L VA, лет	62,71 [54,50; 72,00]	58,88 [56,00; 67,50]	0,019810
R ABI	1,03 [0,99; 1,11]	0,96 [0,90; 1,10]	0,626514
L ABI	1,04 [0,96; 1,14]	1,03 [0,99; 1,12]	0,308251

Сокращения: АГТ — антигипертензивная терапия, L ABI — лодыжечно-плечевой индекс слева, L CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, LVA — сосудистый возраст слева, R ABI — лодыжечно-плечевой индекс справа, R CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, R VA — сосудистый возраст справа.

Обсуждение

Недостаточный эффективный контроль АД у пациентов с АГ в российской популяции, с одной стороны, и определенная врачебная инерция — с другой, побуждают накапливать новые данные, подтверждающие возможность достижения адекватных терапевтических целей при своевременном переводе пациентов на тройную ФК антигипертензивных препаратов.

В одном из первых исследований, посвященных применению тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла в условиях реальной российской клинической практики — ТРИКОЛОР — была продемонстрирована ее высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость [9]. В рамках данного наблюдательного исследования в нескольких центрах России выборочной группе пациентов было выполнено СМАД. Его результаты показали, что 12-нед. терапия тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к статистически значимому снижению не только средних значений 24-часовых, дневных иочных величин АД, но и обеспечивала равномерность антигипертензивного эффекта за сутки, а также почти трехкратное увеличение числа пациентов с контролируемым ночным АД [10]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. Важным представляется тот факт, что положительную динамику претерпели практически все показатели суточного профиля, включая и вариабельность АД, повышение которой рассматривается в настоящее время как предиктор сердечно-сосудистых катастроф. Так же как и в исследовании Горбунова В. М. и др., нами было зафиксировано увеличение количества больных с суточным профилем АД по типу dipper (с 28% до 53%), что расценивается как дополнительное подтверждение положительного влияния использованной тройной ФК на наиболее уязвимый для контроля уровень АД период суток.

Поскольку, как отмечалось выше, использование ФК значительно повышает приверженность пациентов, особенно старших возрастных групп, есть все основания полагать, что объективная динамика изученных показателей будет подкреплена и лучшим комплаенсом, чему есть подтверждение по итогам реализации наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [11]. Принявшие в ней участие исследователи сделали вывод о существенном повышении приверженности и мотивации пациентов к лечению даже в отсутствие специальных, целенаправленных мероприятий, на фоне терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина.

Хорошо известен факт поражения органов-мишеней в условиях длительно существующей АГ, поэтому одним из обязательных условий, предъявляемых к антигипертензивным препаратам и их комбинациям, является обеспечение органопротективного эффекта, который был изучен нами в от-

ношении сердца и сосудистой стенки. Через 3 мес. АГТ нами был эхокардиографически подтвержден кардиопротективный эффект тройной ФК, проявившийся в регрессе ГЛЖ и улучшении диастолической функции ЛЖ. Отмеченная положительная динамика морфофункционального состояния ЛЖ была ожидаемой, поскольку в многочисленных исследованиях ранее была доказана кардиопротективность каждого класса препаратов, входящих в комбинацию.

Что же касается сосудистой стенки, то, несмотря на ставшие обязательными рекомендации оценивать ее жесткость как возможную причину высокого риска макрососудистых осложнений у пациентов с АГ, в рутинной клинической практике определение показателей артериальной жесткости не получило пока широкого распространения. Хотелось бы подчеркнуть, что при оценке состояния артериальной стенки в нашем исследовании мы опирались не столько на показатель скорости распространения пульсовой волны, сколько на его производное — индекс CAVI, который является корригированным по уровню АД и позиционируется как показатель "истинной артериальной жесткости" [12]. Соответственно, повышение данного индекса свидетельствует об увеличении БВ сосудов и о развитии феномена "преждевременного сосудистого старения". Кардиологи обращают внимание на то, что определение сосудистого возраста может представлять собой как этап оценки сердечно-сосудистого риска, так и мощный аргумент для пациента по поводу изменения образа жизни и интенсификации медикаментозной терапии [13].

Полученные нами результаты указывали на исходно повышенную жесткость артериальной стенки у пациентов с АГ, включенных в исследование, и отчетливый регресс ремоделирования стенки магистральных артерий через 3 мес. АГТ.

Следует отметить, что в литературе представлены данные о положительном влиянии компонен-

тов тройной ФК на функцию эндотелия и состояние сосудистой стенки. Так, в рамках исследования КАМЕРТОН установлено, что АГТ ФК индапамида/периндоприла у пациентов с АГ 1-2 степени и хронической болезнью почек 3 стадии привела к значимому улучшению артериальной ригидности [14], что согласуется с результатами нашего исследования. Положительные эффекты тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла установлены в исследовании Збышевской Е. В. и др. [15]. Авторами показано, что у пациентов с АГ с предшествующей многокомпонентной неэффективной АГТ тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла (Трипликсам) обеспечивала не только высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность к терапии, но и эффективную вазопротекцию.

Таким образом, очевидно, что пациенты с АГ и множественными факторами риска сложнее поддаются АГТ, в т.ч. в виде тройной свободной комбинации препаратов. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что решить терапевтические задачи по достижению целевого уровня АД и эффективной органопротекции в условиях реальной клинической практики позволяет интенсификация АГТ.

Заключение

Интенсификация АГТ у пациентов с АГ и множественными факторами риска с использованием тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла через 3 мес. лечения обеспечила достижение целевого уровня АД у 78% пациентов, улучшение показателей СМАД и выраженный кардио- и вазопротективный эффекты, нашедшие свое отражение в регрессе ГЛЖ, улучшении диастолической функции ЛЖ и снижении жесткости артериальной стенки.

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

Литература/References

- Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Ignat'eva VI, et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5521. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Игнатьева В. И. и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5521. doi:10.15829/1560-4071-2023-5521. EDN KNLBZO.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67.
- Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYU, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4332. (In Russ.) Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю. и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертонией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертонии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобала-ва Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Boytssov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to anti-hypertensive therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):5202. (In Russ.) Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Логунова Н. А. и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202. EDN BWZCMW.
- Morozova TE, Samokhina EO. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4184. (In Russ.) Морозова Т. Е., Самохина Е. О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4184. doi:10.15829/1560-4071-2020-4184.
- Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Kudrashov EA, Skibitskiy AV. Awareness of Krasnodar Territory doctors about modern approaches to the treatment of dyslipidemia and arterial hypertension. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(1):63-9. (In Russ.) Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Кудряшов Е. А., Скибицкий А. В. Осведомленность врачей Краснодарского края о современных подходах к лечению

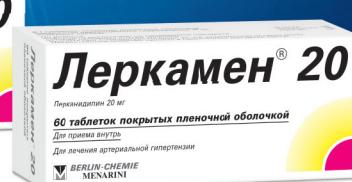
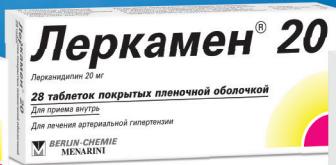
- дислипидемии и артериальной гипертонии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(1):63-9. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-1-63-69.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation. 1977;55:613-8.
 9. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA; on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
 10. Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelevaevskaya YaN; on behalf of the research group of the TRICOLOR program. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4498. (In Russ.) Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В., Кошелевская Я. Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498.
 11. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Markova MA, Khruleva YuV. Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STO). Arterial'naya Gipertensiya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):285-94. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Маркова М. А., Хрулевая Ю. В. Приверженность больных артериальной гипертонией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). Артериальная гипертензия. 2019;25(3):285-94. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294.
 12. Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, et al. Contribution of cardioankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2967. (In Russ.) Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В. и др. Значение показателя артериальной жесткости "сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI" для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2967. doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.
 13. Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. Arterial'naya Gipertensiya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):133-45. (In Russ.) Ротарь О. П., Толкунова К. М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-45. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
 14. Kobalava ZhD, Kireeva VV, Chernomorets VS, et al. Effects of fixed-dose indapamide/ perindopril combination on arterial function in patients with hypertension and chronic kidney disease: key results of the CAMERTON program. Russian Journal of Cardiology. 2019;(12):87-95. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Киреева В. В., Черноморец В. С. и др. Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертонией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):87-95. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95.
 15. Zbyshevskaya EV, Gumerova VE, Erincheck VP, Logunova NA. Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4821. (In Russ.) Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821.

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен®» (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению. Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммолия натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-глактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мочевыми ингибиторами СYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропеандомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейфрутом или грейфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести; перitoneальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure. 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке компликации пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт. ст., ЧСС 77±9 уд в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт. ст. и ЧСС 75±8 уд в мин ($p<0.001$). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдалась головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), прививы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov; 15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипин и лацидипин) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (N=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удавали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - дигутиктин). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первой конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препарата оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомах, изменениях самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдалась отек ног (19%; $p<0.001$) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (Р <0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникло в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с $169 \pm 11/98 \pm 7$ до $140 \pm 15/84 \pm 9$ mm Hg ($P<0.01$). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок 5.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



*Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/raneksa.phtml. 2. Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. 3. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристики лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача.

Информация для специалистов здравоохранения.

RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

