



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети

Магнитно-резонансная томография сердца при аритмогенной кардиомиопатии: развитие критериев диагностики и новые возможности

Клональный гемопоэз неопределённого потенциала и хроническая сердечная недостаточность

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор

Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор

T-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор

Инфламмасома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть 1

Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор

Приложения искусственного интеллекта в кардиологии: обзор

Реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом коронарных артерий: систематический обзор и метаанализ

В ФОКУСЕ:

Обзоры литературы, мнение по проблеме



2024;29(11S), ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ВЫПУСК



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**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.rosccardio.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.rosccardio.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: 03.12.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (11S) 2024

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) 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
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
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

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. 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.rosocardio.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, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (11S) 2024

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

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)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

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

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Максакова А. Ю., Ким С. А., Ашурова М. А., Сергеева И. Г., Шляхтина Н. В., Епифанов Р. Ю., Столяров С. С.
Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети 

Александрова С. А., Глазкова Е. Ю., Голухова Е. З.
Магнитно-резонансная томография сердца при аритмогенной кардиомиопатии: развитие критериев диагностики и новые возможности 

Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В.
Клональный гемопоэз неопределённого потенциала и хроническая сердечная недостаточность 

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Юськив Ю. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Кардашова О. О.
Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор 

Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н.
Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор 

Назаренко М. С., Слепцов А. А., Пузырев В. П.
Т-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор 

Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В.
Инфламасома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I 

Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А.
Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор 

Соловьёв И. А., Курочкина О. Н.
Приложения искусственного интеллекта в кардиологии: обзор 

Пашаев Р. А., Ширяев А. А., Миронов В. М., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Ганаев К. Г., Курбанов Г. М., Андреев А. В., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Акчурин Р. С.
Реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом коронарных артерий: систематический обзор и метаанализ 

OPINION ON A PROBLEM

7 Maksakova A. Yu., Kim S. A., Ashurova M. A., Sergeeva I. G., Shlyakhtina N. V., Epifanov R. Yu., Stolyarov S. S.
Identification of atrial fibrillation predictors on an electrocardiogram using a neural network 

13 Aleksandrova S. A., Glazkova E. Yu., Golukhova E. Z.
Cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic criteria and new capabilities 

23 Lyasnikova E. A., Ivanchenko L. Yu., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V.
Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure 

REVIEWS

33 Yus'kiv Yu. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Drobot D. B., Sakovich V. A., Kardashova O. O.
Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review 

39 Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N.
The influence of genetic characteristics on psychological readaptation after myocardial infarction: a review 

46 Nazarenko M. S., Sleptsov A. A., Puzyrev V. P.
T-cell immune response in initiation, progression, and destabilization of atherosclerosis: a review 

52 Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V.
Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases: a review. Part I 

59 Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A.
Brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of comorbid coronary artery disease and depression: a review 

71 Soloviev I. A., Kurochkina O. N.
Artificial intelligence applications in cardiology: a review 

79 Pashayev R. A., Shiryaev A. A., Mironov V. M., Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Ganayev K. G., Kurbanov G. M., Andreyev A. V., Vasilyev V. P., Galyautdinov D. M., Akchurin R. S.
Myocardial revascularization in patients with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые коллеги,

перед вами дополнительный выпуск **Российского кардиологического журнала**, в котором собраны статьи "Мнение по проблеме" и "Обзор литературы". Это особые жанры научной статьи.

На самом деле жанров "обзор" в научной среде существует множество — <https://unimelb.libguides.com/whichreview>, однако наш журнал сосредоточен на публикациях, которые несут практический или обучающий опыт читателям.

В правилах для авторов четко описаны требования к материалам, которые характеризуются как "обзор" или "мнение".

Обзоры литературы — имеют узкую специализированную направленность. Требование к научному обзору: узость и актуальность тематики, **не рассуждения о проблеме, а ответ на конкретный вопрос, не имеющий сегодня однозначного решения**. Литературный обзор должен быть научной работой: анализом и обобщением источников по поставленной цели. Число источников должно быть исчерпывающим, и маловероятно, что по теме нет вообще работ за последний год; большинство источников должно быть за последние 5 лет. Обзор следует отличать от лекции и главы из учебного пособия. См. подробнее текст и дополнительные материалы (файл — Презентация): <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5308>.

Мнение по проблеме (проблемная статья) — обеспечивает информирование читателя о тематических вопросах сердечно-сосудистой медицины и смежных дисциплинах. Если автор(ы) претендует(ют) на особое видение проблемы, то вначале текста необходимо рассмотреть и дать подробное описание, почему другие мнения авторов не устраивают. Работа публикуется как особое мнение (с аргументацией), или в качестве консенсуса, принятого сообществом.

Редакционная коллегия обращает особое внимание на список цитируемых автором работ. Мы не считаем этичным, когда автор не ссылается на работы аналогичной направленности, опубликованные ранее в нашем журнале/ведущих русскоязычных специализированных журналах. См. <https://www.cardiojournal.online/>. Автор должен владеть следующими навыками работы с информацией: знать и цитировать свои собственные работы, опубликованные в России, поскольку эта информация показывает компетенцию автора и позицию в научном мире; знать и цитировать работы своих коллег и научных коллективов, которые работают по той же теме или в смежных областях; знать историографию изучения вопроса в истории российской медицины; знать текущие клинические и методические рекомендации, выпущенные российскими научными специ-

ализированными обществами и институтами; знать монографии, сборники и содержание тезисов конференций (дополнительных выпусков российских журналов, выложенных в e-library).

Таким образом, если автор(ы) пишет(ут) "обзор" или "мнение", в обязательном разделе "Методология исследования" недостаточно указать ключевые слова и библиотечные базы, по которым производился **поиск литературы**, необходимо описать **критерии первичного отбора и анализа отобранных источников**. Чаще всего при создании рукописи в жанре "мнение" ставятся конкретные проблемные вопросы, которые предполагают иной тип поиска литературных источников, в этом случае — необходимо описать использованные автором(ами) методы поиска и отбора.

В *обзоре современного состояния проблемы* (State of art, SotA) рассматриваются в основном самые актуальные исследования в определенной научной области или по определенной научной теме. В нем часто обобщаются текущие и формирующиеся тенденции, приоритеты исследований и стандартизации в конкретной интересующей области. Публикация носит **образовательный характер**. Такого рода исследования также рассматриваются журналом (методика написания — <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5793>).

С 2025г дополнительные выпуски с обзорами будут выходить **регулярно** (пока установлен временной промежуток 6 месяцев), по мере поступления отрецензированных материалов для подготовки к публикации, в электронном виде. Принятым в печать статьям будут присваиваться выходные данные и, пока идет подготовка выпуска к публикации, тексты будут размещаться в **открытом доступе** в разделе "Принято в печать". Также опубликованные материалы размещаются на сайте РКЖ. Образование: <https://journal.scardio.ru/>.

Такие элементы предоставления материала для обзора/мнения по проблеме, как "Резюме" (неструктурированное — описание работы и Ключевые слова), "Ключевые моменты", "Графическое резюме" — **являются обязательными** при отправке рукописи в редакцию журнала.

С 2025г вводится понятие — **"Краткое резюме"**. Такое резюме (сжато и кратко) представляет содержание статьи для дальнейшего цитирования, чтобы её полное прочтение не было обязательным. Краткое резюме не является анонсом статьи, но может быть основано на Ключевых моментах, которые авторы готовят к каждой статье. Текст может содержать ссылки на важные литературные источники.

В этом выпуске собраны публикации, которые были тематически подготовлены для номеров: **Генетика в кардиологии, Кардиомиопатии и визуализирующие методики**, раздела **Кардиохирургия** и др.

С уважением,
Редакция "Российского кардиологического журнала"



Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети

Максакова А. Ю.¹, Ким С. А.¹, Ашурова М. А.¹, Сергеева И. Г.¹, Шляхтина Н. В.^{1,2}, Епифанов Р. Ю.¹, Столяров С. С.¹

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространённое нарушение сердечного ритма, грозным осложнением которого является кардиоэмболический инсульт, приводящий к инвалидизации и смерти пациента. Это обуславливает необходимость поиска ранних предикторов развития данной патологии. Изменение формы и длительности зубца Р и интервала PR на электрокардиографии (ЭКГ) ассоциировано с риском развития ФП. Для быстрого анализа ЭКГ в рутинной практике и выявления рисков возникновения и/или рецидивирования ФП рассматривается возможность использования нейронных сетей. За последние годы достижения в области совместных проектов медицины и искусственного интеллекта позволили добиться значительных успехов в области использования открытых баз данных ЭКГ для глубокого машинного обучения нейронной сети. Эти исследования показали, что с помощью искусственного интеллекта можно выявить предикторы развития ФП, что значительно снизит риск смертности от тромбоэмболических осложнений. В работе подробно рассмотрены результаты опубликованных исследований, подтверждающие эффективность использования нейронных сетей для повышения оценки риска ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, нейронные сети, предикторы развития, индексы зубца Р, кардиоэмболический инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ²Консультативно-диагностическая поликлиника Государственной Новосибирской областной клинической больницы, Новосибирск, Россия.

Максакова А. Ю.* — ординатор, ORCID: 0009-0003-4312-3131, Ким С. А. — ординатор, ORCID: 0009-0001-4571-5988, Ашурова М. А. — ординатор, ORCID:

0009-0000-1271-8325, Сергеева И. Г. — д.м.н., доцент, директор ЦПМО ИМПЗ, ORCID: нет, Шляхтина Н. В. — к.м.н., доцент ЦПМО ИМПЗ, ORCID: нет, Епифанов Р. Ю. — м.н.с. лаборатории цифровых прикладных технологий ММЦ ММФ, ORCID: нет, Столяров С. С. — инженер лаборатории цифровых прикладных технологий ММЦ ММФ, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lav.ali.yri@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, DL — deep learning (глубокое обучение), LUDB — база данных Университета Лобачевского, PTFV1 — P wave terminal force in lead V1 (терминальный индекс зубца Р в отведении V1), RBF — radial basis function (нейронная сеть с радиальной базисной функцией), QTDB — база данных QT benchmark.

Рукопись получена 17.04.2024

Рецензия получена 27.08.2024

Принята к публикации 01.09.2024



Для цитирования: Максакова А. Ю., Ким С. А., Ашурова М. А., Сергеева И. Г., Шляхтина Н. В., Епифанов Р. Ю., Столяров С. С. Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5907. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5907. EDN UYUBGG 

Identification of atrial fibrillation predictors on an electrocardiogram using a neural network

Maksakova A. Yu.¹, Kim S. A.¹, Ashurova M. A.¹, Sergeeva I. G.¹, Shlyakhtina N. V.^{1,2}, Epifanov R. Yu.¹, Stolyarov S. S.¹

Atrial fibrillation (AF) is a common rhythm disorder, a life-threatening complication of which is cardioembolic stroke leading to disability and death. This necessitates the search for early predictors of this pathology. P wave and PR interval abnormalities on electrocardiography (ECG) are associated with the AF risk. Neural networks are considered for rapid ECG analysis in routine practice and identifying the risks of AF occurrence and/or relapse. In recent years, advances in joint projects between medicine and artificial intelligence have made significant progress in the use of open ECG databases for deep machine learning of neural networks. These studies have shown that artificial intelligence makes it possible to identify predictors of AF, which will significantly reduce the risk of mortality due to thromboembolism. This paper reviews in detail the results of published studies that highlight the effectiveness of neural networks to improve AF risk assessment.

Keywords: atrial fibrillation, neural networks, development predictors, P-wave indices, cardioembolic stroke.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; ²Consultative and Diagnostic Outpatient Clinic of the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

Maksakova A. Yu.* ORCID: 0009-0003-4312-3131, Kim S. A. ORCID: 0009-0001-4571-5988, Ashurova M. A. ORCID: 0009-0000-1271-8325, Sergeeva I. G. ORCID: none, Shlyakhtina N. V. ORCID: none, Epifanov R. Yu. ORCID: none, Stolyarov S. S. ORCID: none.

*Corresponding author: lav.ali.yri@gmail.com

Received: 17.04.2024 **Revision Received:** 27.08.2024 **Accepted:** 01.09.2024

For citation: Maksakova A. Yu., Kim S. A., Ashurova M. A., Sergeeva I. G., Shlyakhtina N. V., Epifanov R. Yu., Stolyarov S. S. Identification of atrial fibrillation predictors on an electrocardiogram using a neural network. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5907. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5907. EDN UYUBGG

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой аритмией с распространенностью от 2% до 4% среди взрослого населения,

которая увеличивается с возрастом, достигая 13% среди лиц старше 80 лет [1]. Самыми грозными осложнениями ФП являются тромбоэмболические ос-

Ключевые моменты

- Увеличение бремени фибрилляции предсердий среди взрослого населения и как следствие кардиоэмболического инсульта обуславливает необходимость поиска ранних предикторов развития данной аритмии.
- Индексы зубца Р являются показателями электрической активности предсердий, поэтому оценка их изменений на поверхностной электрокардиографии с помощью нейронных сетей может быть эффективна в определении предикторов развития фибрилляции предсердий.
- Модели глубокого обучения нейронной сети в последние годы продемонстрировали большой успех в области обработки медицинских данных.

Key messages

- The increasing burden of atrial fibrillation in the adult population and, as a result, cardioembolic stroke, necessitates the search for its early predictors.
- P wave indices are indicators of atrial electrical activity, so assessing their changes on surface electrocardiography using neural networks can be effective in identifying predictors of atrial fibrillation.
- Deep learning neural network models have shown great success in health data processing in recent years.

ложнения, вызывающие 20-30% всех ишемических и 10% криптогенных инсультов [2]. Несмотря на то, что в последнее время были достигнуты значительные успехи в области изучения ФП и кардиоэмболического инсульта, многие вопросы остаются спорными и открытыми, что требует более тщательного изучения. Важным компонентом своевременной тактики ведения пациента является идентификация риска инсульта в режиме реального времени, которая позволит предпринять неотложные меры по предупреждению инсульта и смерти. Процедура записи электрокардиографии (ЭКГ) является наиболее распространенным методом диагностики ФП. Расшифровка ЭКГ ручным способом является времязатратной и трудоемкой работой для врача, поэтому для облегчения анализа разработаны автоматизированные компьютерные методы с использованием нейронных сетей. За последние 5 лет они эволюционировали от традиционных методов, основанных на разработке функций, до более современных методов машинного обучения и даже с возможностью глубокого обучения (deep learning, DL).

На сегодняшний день большую популярность получил метод DL нейросети, т.к. он способен моментально принимать решения вследствие аналитической обработки исходно полученных данных. В отличие от традиционных алгоритмов машинного обучения, модели DL в последние годы продемонстрировали большой успех в области информационной медицины. Они предназначены для интеграции математических формул в модель, которая имеет возможность автоматически изучать входные данные. DL нейросети включает модели свёрточной нейронной сети и рекуррентной нейронной сети с долгой краткосрочной

памятью и без [3-5]. Модели DL требуют большого количества сигналов ЭКГ в качестве обучающих данных для изучения взаимосвязи между характеристиками ЭКГ и соответствующими типами аритмий. Так как данные ЭКГ считаются конфиденциальной медицинской информацией, которую, как правило, трудно собрать и сформировать всеобъемлющую базу данных [6], для простоты доступа и объективного сравнения разработанных методов DL большинство исследований (89%, 326 из 368) проводятся на основе открытых и общедоступных баз данных. Например, MIT-BIH Arrhythmia Database (MITDB) и MIT-BIH Atrial Fibrillation Database (AFDB).

Предикторы развития ФП

Зубец Р является показателем электрической активности предсердий, поэтому изменение его формы и длительности на поверхностной ЭКГ и возможность прогнозирования на основании этого рисков развития или рецидивирования ФП изучаются уже давно. Некоторые исследования показали, что Р-волновые индексы могут быть полезны для определения того, какие пациенты подвержены риску развития ФП [7]. К таким показателям относятся ширина зубца Р, площадь зубца Р и его амплитуда. Ширина зубца Р является общепринятым маркером времени проводимости предсердий [8].

Еще одним важным параметром для оценки возникновения ФП является дисперсия зубца Р. Дисперсия зубца Р представляет собой разницу между максимальной и минимальной продолжительностью зубца Р на ЭКГ в 12 отведениях. Считается, что различная длительность Р-волн отражает региональную задержку деполяризации предсердий и является результатом неоднородной и прерывистой предсердной проводимости из-за анизотропного распределения проводимости между волокнами миокарда предсердий. Эти региональные задержки потенциально могут выступать в качестве субстрата для рецидива ФП. В нескольких исследованиях использовалась дисперсия

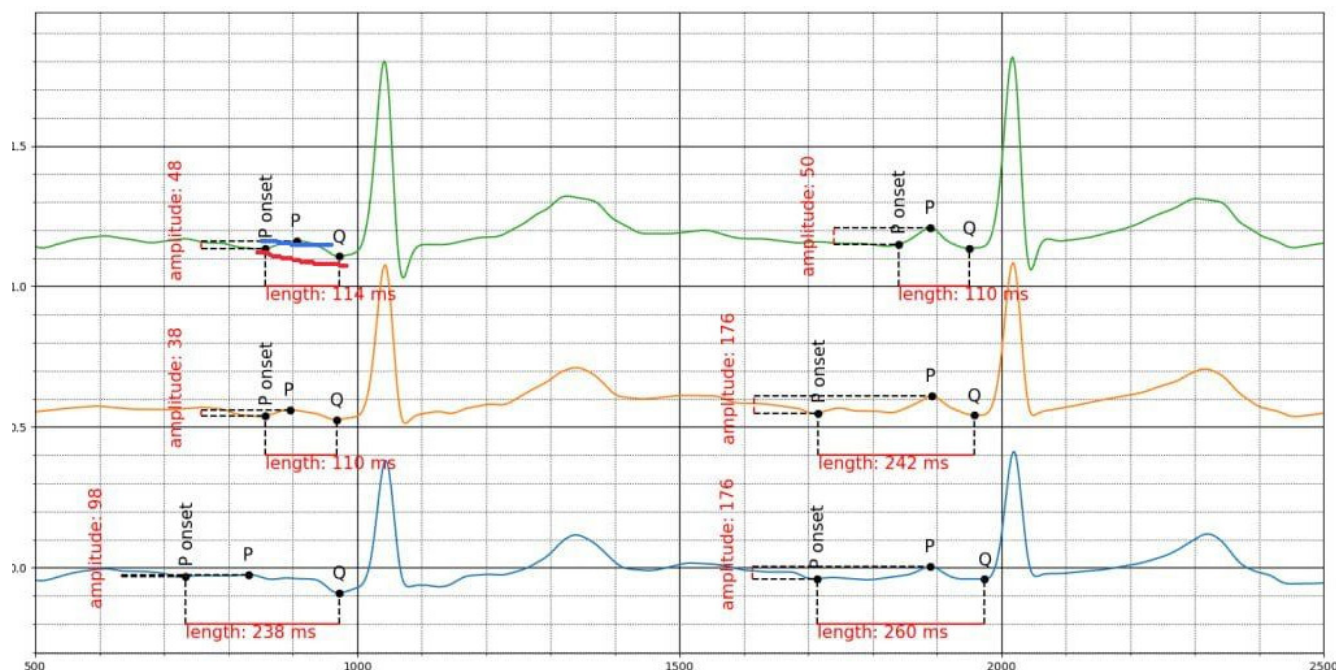


Рис. 1. Уровни связи PQ с ФП.

P-волн в качестве возможного предиктора рецидивов ФП после кардиоверсии, катетерной абляции или при послеоперационной ФП [9, 10].

Морфологическим субстратом нарушения атрио-вентрикулярной проводимости можно считать фиброз миокарда предсердий. Tiffany WT, et al. (2015) продемонстрировали, что диффузный интерстициальный фиброз левого желудочка напрямую нарушает межпредсердную проводимость, что приводит к изменению амплитуды зубца P в отведении V1 (PTFV1) и других показателей зубцов P, таких как средняя продолжительность зубца P, амплитуда и продолжительность P в V1, PR интервал [11]. Кроме того, это исследование показало, что интерстициальный фиброз в большей степени влияет на продолжительность P-волны, чем на QRS комплекс. Это указывает на то, что PTFV1 лучше отражает степень интерстициального фиброза, чем продолжительность комплекса QRS в V1. В частности, исследование PRIMERY продемонстрировало, что оба компонента PTFV1 (амплитуда и длительность терминальной части зубца P) по-разному связаны с предсердными изменениями: длительность тесно связана с фиброзом предсердий, тогда как амплитуда достоверно связана с нагрузкой на левое предсердие (ЛП). Чем больше полость ЛП, тем глубже отрицательная фаза зубца P в V1 [12]. Таким образом, взаимосвязь между миокардиальным фиброзом, конфигурацией и продолжительностью зубца P можно объяснить диастолической дисфункцией левого желудочка, нарушением наполнения ЛП, перегрузкой ЛП и увеличением напряжения стенки ЛП. Перегрузка ЛП модулирует

вектор формирования зубца P на ЭКГ и обуславливает появление выраженной (-) фазы P в V1.

Еще одним простым и доступным методом прогнозирования развития ФП предполагался анализ интервала P-R. Интервал PR представляет собой время, необходимое для передачи электрического импульса от синусового узла через атриовентрикулярный узел к волокнам Пуркинье. На ЭКГ в 12 отведении это измеряется с момента появления зубца P до начала сегмента QRS. Как удлиненные, так и короткие интервалы PR были связаны с ФП. Предполагаемые дегенеративные изменения миокарда и проводящей системы, вызывающие удлинение интервала PR, могут объяснить связь между удлиненным интервалом PR и ФП, в то время как ассоциация короткого интервала PR может быть объяснена генетикой, поскольку оба генетических локуса, ответственные либо за укорочение, либо за удлинение интервала PR, были связаны с повышенным риском развития ФП [13].

В ряде исследований показано, что увеличение продолжительности зубца P как одного из компонентов удлинения PR-интервала вносит вклад в неблагоприятный прогноз. У таких пациентов можно рассматривать удлинение PR как маркер дегенеративных изменений миокарда, ассоциированных с фиброзом, сосудистым воспалением. Кроме того, удлинение интервала PR приводит к нарушению внутрисердечной гемодинамики, повышению внутрипредсердного давления, активации нейрогуморальных механизмов и эндотелиальной дисфункции, что обуславливает развитие в дальнейшем неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий. Однако укорочение интервала $PR < 120$ мс также может приводить к повышению риска развития ФП. Предполагают, что это может быть связано с укорочением зубца Р, который является частью PR интервала, и следовательно, его изменение может влиять на исход [13]. Тем не менее Smith JW, et al. (2017) продемонстрировали то, что в большой эпидемиологической когорте интервал PR представляет совокупность отдельных компонентов, которые не всегда связаны с ФП. В то время как увеличение $PQ > 200$ мс имело самую сильную корреляцию с частотой ФП, ее отдельные компоненты (от начала зубца Р до продолжительности пика зубца Р, от пика зубца Р до продолжительности окончания зубца Р) показали различные уровни связи с ФП (рис. 1) [14].

Терминальный индекс (PTFV1) вызвал значительный интерес как возможный предиктор ФП. PTFV1 — это продолжительность терминальной (отрицательной) части зубца Р в отведении V1, умноженная на глубину. Превышение его показателя $> 0,04$ мВ·мс считается маркером аномалии или увеличения ЛП [15]. PTFV1 был изучен в 16 отдельных первичных исследованиях, 12 из которых были обобщены в метаанализе Huang Z, et al. (2020). Из 16 первичных исследований, 5 не продемонстрировали значимой прогностической роли PTFV1 в прогнозировании ФП. В 4 исследованиях конкретно изучался PTFV1 при ишемическом инсульте и все они продемонстрировали положительный результат [15].

Для обучения нейросети необходима сегментация ЭКГ. Автоматическая сегментация ЭКГ является сложной задачей и имеет две основные проблемы. Первая проблема заключается в разнообразии волновых образований и различных паттернах аномалий ЭКГ. Некоторые сердечные циклы могут содержать не все стандартные сегменты, например, зубец Р может отсутствовать [16]. Второй проблемой является шум, создаваемый устройствами мониторинга ЭКГ, которые измеряют электрическую активность сердечной мышцы. Например, волна Р имеет малую амплитуду, и ее может быть трудно идентифицировать из-за помех, возникающих при движении электродов или мышечном шуме [17].

Тема автоматической сегментации ЭКГ активно развивается с конца XXв, и на данный момент разработано множество автоматизированных подходов для обнаружения различных форм колебаний в сигналах ЭКГ. Ранние работы были в основном сосредоточены на разработке методов для идентификации и локализации комплекса QRS. Впоследствии были использованы более продвинутые методы для идентификации также волн Р и Т [17], но это требовало наличия комплексов QRS в качестве ориентира. Цель автоматической сегментации ЭКГ состоит в определении локализации волн, сегментов и интервалов для сравнения с известными паттернами с учетом

их временных и морфологических характеристик. Большинство из данных алгоритмов основаны на двух этапах. На первом этапе сигнал ЭКГ преобразуется или фильтруется для выделения соответствующего участка ЭКГ. Это часто делается путем применения нескольких методов фильтрации или преобразования, таких как производные второго порядка, преобразование Фурье, вейвлет-преобразование, преобразование Гильберта, вейвлет-преобразования множественного порядка и др. На втором этапе алгоритм идентифицирует и локализует точки интереса. Обычно это достигается использованием эвристического подхода, основанного на адаптивном пороговом значении. В качестве альтернативы некоторые алгоритмы применяют стохастические или вероятностные модели, такие как скрытая Марковская (или полумарковская) модель, динамическое искажение времени и др.¹ Veeramani H, et al. (2017) был предложен другой метод, основанный на огибающей энергии Шеннона, для обнаружения комплекса QRS в 12 отведениях сигнала ЭКГ [18]. Среди этих методов разграничение на основе вейвлет-преобразования широко признано одним из наиболее эффективных, обеспечивающим самую современную производительность в базе данных QT benchmark (QTDB). Однако эти методы часто требуют корректировки порогового значения, что может ограничить их применимость к другим наборам данных.

В последние годы DL демонстрирует значительные успехи в задачах, связанных с сегментацией ЭКГ. Как правило, разрабатывается модель сегментации, основанная на структуре кодер-декодер, которая может эффективно обнаруживать области, связанные с волнами Р, QRS и Т путем надлежащего обучения. Например, Москаленко В. и др. (2020) использовали архитектуру U-Net и сообщили о более точных результатах сегментации по сравнению с алгоритмами на основе вейвлет-преобразований в базе данных Университета Лобачевского (LUDB)². В аналогичном исследовании Jimenez-Perez G, et al. (2021) снова адаптировали U-сеть для сегментации, но с дополнительным акцентом на методы регуляризации для обучения с ограниченными данными [19]. Их модель продемонстрировала сопоставимые результаты с алгоритмами на основе вейвлет-преобразований на данных из LUDB и QTDB. Недавно Zhenqin C, et al. (2022) разработали модель 1D-U-Net для классификации точек выборки одного сердечного ритма по кате-

¹ Vanio Markov, Vladimir Rastunkov, Daniel Fry, Wells Fargo. Quantum Time Series Similarity Measures and Quantum Temporal Kernels. IBM Quantum, IBM Research. December 5, 2023. doi:10.48550/arXiv.2312.01602.

² Moskalenko V, Zolotykh N, Osipov G (2020). Deep Learning for ECG Segmentation. In: Kryzhanovsky, B., Dunin-Barkowski, W., Redko, V., Tiumentsev, Y. (eds) Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research III. NEUROINFORMATICS 2019. Studies in Computational Intelligence, vol 856. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-030-30425-6_29.

гориям P, QRS, T и none [20]. Вместе с предложенной ими стратегией постобработки алгоритм разграничения превзошел другие алгоритмы с точки зрения чувствительности как для QTDB, так и для LUDB, точность которых составили 99,88% и 99,48%, соответственно, что предполагает возможное применение данной модели для мониторинга состояния.

На данный момент было проведено несколько исследований возможностей нейронных сетей в диагностике различных сердечно-сосудистых патологий. Ярославская Е. И. и др. (2019) изучали применение аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании ФП у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС). В данном исследовании были отобраны чувствительные параметры для создания модели искусственных нейронных сетей для прогнозирования ФП у мужчин с ИБС. После математических обработок данных установлено, что при ИБС ФП связана с поражением правой коронарной артерии [21].

В исследовании Ribeiro АН, et al. (2020) были проанализированы 2322513 записей ЭКГ в 12 отведениях от 7 до 10 сек. от 1676384 пациентов были разделены на две основные группы; обучающий набор, содержащий 98% всех данных, и проверочный набор, содержащий остальные 2% всех записей (50 тыс.). Была обучена глубокая нейронная сеть, чтобы обнаруживать следующие патологии: атриовентрикулярную блокаду 1 степени, блокады правой и левой ножек пучка Гиса, синусовую брадикардию, синусовую тахикардию и ФП. Исследование показало, что модель может точно распознать ритм ЭКГ и морфологические аномалии на ЭКГ в 12 отведениях, открывая ряд перспектив для будущих исследований [22].

Acharya UR, et al. (2017) исследовали нормальные и аномальные сердечные сокращения, при этом используя 9-слойную глубокую сверточную нейронную сеть для автоматического определения 5 различных категорий сердцебиения сигналов ЭКГ: неэктопические, наджелудочковые эктопические, желудочковые эктопические, слившиеся комплексы и неизвестные сокращения. Базу данных ЭКГ 47 пациентов они получили из PhysioBank MIT-BIH с открытым доступом. База данных представляла собой 48-ч суточное мониторирование ЭКГ во II стандартном отведении. Анализ данных проводился на исходных ЭКГ и на ЭКГ, ослабленных шумом. Также этот набор был искусственно дополнен для того, чтобы отфильтровать записи от высокочастотного шума. Точность после дополнительных доработок составляет 94,03% и 93,47% при диагностической классификации сердечных сокращений на исходной и свободной от шума ЭКГ, соответственно. Когда сверточная нейронная сеть обучалась с использованием исходных данных, точность снижалась до 89,07% и 89,3% на шумных и бесшумных ЭКГ [23].

Также одним из видов искусственного интеллекта (ИИ) является нейронная сеть с радиальной базис-

ной функцией (radial basis function, RBF), которая имеет преимущества быстрой скорости обучения и способности легко попасть в локальный оптимум, что делает ее более привлекательной для прогнозирования временных рядов. При использовании RBF-нейронной сети для прогнозирования сигналов временных рядов недостаточно только оптимизировать параметры ее внутренней структуры, необходимо также оптимизировать входные параметры его входного слоя. Входные параметры нейронной сети RBF включают размерность входных данных и время задержки. Основная идея нейронной сети RBF заключается в том, что RBF узла скрытого слоя преобразует входной вектор, отображает низкоразмерные входные данные в многомерное пространство, взвешивает суммы выходных данных узла и отображает результаты из многомерного пространства в низкоразмерное пространство для вывода [24].

Для определения точности RBF, Fang Y, et al. (2022) провели исследование, взяв за основу ЭКГ. Все ЭКГ данные, в количестве 8 тыс., были взяты из базы MIT-BIH, которая часто используется для изучения аритмии. Из них 5 тыс. образцов использовались для обучения, остальные 3 тыс. для тестирования RBF. Результаты показывали общую точность 98,77%. Для более точной оценки метода была проведена перекрестная проверка, для которой использовались те же 8 тыс. образцов, но в этот раз 4 тыс. из них использовались в качестве обучения, остальные 4 тыс. для тестирования. Результаты показали общую точность в 98,70%, что подтверждает процентную точность RBF [25].

Hygrel T, et al. (2023) ИИ был применен для прогнозирования пароксизмальной ФП на основе ЭКГ в I стандартном отведении с нормальным синусовым ритмом в течение 30 сек. Для анализа данного исследования использовались 478963 ЭКГ от 14831 пациента в возрасте >65 лет, снятых с частотой 500 Гц. 80% ЭКГ были включены в обучающий набор, остальные 20% в тестовый набор. Точность оценивалась по площади, ограниченной ROC-кривой, где AUC 0,80 [16]. Jiang J, et al. (2023) исследовали рецидивирование ФП с помощью сверточной нейронной сети у пациентов с пароксизмальной формой ФП после оперативного вмешательства по изоляции устьев легочных вен. В исследование были включены 2530 пациентов в возрасте ≥18 лет, которым была снята ЭКГ в 12 отведениях продолжительностью 10 сек и частотой 500 Гц. Под наблюдением в течение 12 мес. находились в общей сложности 1618 пациентов, где каждые 1, 2, 3, 6 и 12 мес. проводились ЭКГ и холтеровское мониторирование. Все 1618 пациентов случайно были разделены на 3 основные группы: обучающую (n=971), проверочную (n=162) и тестовую (n=485). После обучения и проверки была выявлена ROC-кривая, где AUC равнялась 0,88 [26].

В последние годы основное внимание уделяется мобильным электрографическим приложениям с поддержкой ИИ для выявления аритмий сердца. Raghunath A, et al. (2023) была обучена нейронная сеть для прогнозирования ФП на основе мобильного электрокардиографа. Все данные были получены от пользователей устройства Alivescor KardiaMobile 6L. Были включены 73861 пользователей с 267614 мобильными ЭКГ приложениями, среди которых пользователи с пароксизмальной формой ФП составили 60,15%. Показатель площади ROC-кривой (AUC) равнялся 0,76 [27].

Заключение

Применение ИИ в медицине считается стратегическим и перспективным решением для повышения точности диагностики. По мере старения населения распространенность ФП увеличивается, что подчер-

кивает значимость раннего выявления аритмии для своевременного начала терапевтического лечения и предупреждения развития потенциальных осложнений. Сегодня для облегчения анализа ЭКГ имеются различные методы расшифровки на основе DL нейронных сетей. Высокая чувствительность и точность анализа ЭКГ с использованием нейронных сетей может стать лучшей альтернативой ручной интерпретации в современной медицине. Предложенные модели могут найти широкое применение в области телемедицинских технологий.

Развитие технологий ИИ и носимых устройств, ориентированных на потребителя, открывает новые широкие возможности для прогнозирования ФП.

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

Литература/References

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e58. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Andersen RS, Peimankar A, Puthusserypady S. A Deep Learning Approach for Real-Time Detection of Atrial Fibrillation. *Expert Systems with Applications*. 2019;115:465-73. doi:10.1016/j.eswa.2018.08.011.
- Wang J. A deep learning approach for atrial fibrillation signals classification based on convolutional and modified Elman neural network. *Future Generation Computer Systems*. 2020;102:670-9. doi:10.1016/j.future.2019.09.012.
- Pourbabae B, Roshtkhari MJ, Khorasani K. Deep convolutional neural networks and learning ECG features for screening paroxysmal atrial fibrillation patients. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics: Systems*. 2018;48(12):2095-210. doi:10.1109/TSMC.2017.2705582.
- Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, et al. Applications of artificial intelligence in cardiology. The future is already here. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(12):1065-75. doi:10.1016/j.rec.2019.05.014.
- Aizawa Y, Watanabe H, Okumura K. Electrocardiogram (ECG) for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation: An Overview. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1724. doi:10.4022/jafib.1724.
- Conte G, Luca A, Yazdani S, et al. Usefulness of P-wave duration and morphologic variability to identify patients prone to paroxysmal atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(2):275-9. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.043.
- Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, et al. P-wave dispersion: An update. *Indian Pacing Electrophysiol. J*. 2016;16:126-33. doi:10.1016/j.ipej.2016.10.002.
- Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016639443. doi:10.1177/2048004016639443.
- Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: the PRIMER study. *Heart Rhythm*. 2015;12:155-62. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.044.
- Kamel H, O'Neal WT, Okin PM, et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol*. 2015;78:670-8. doi:10.1002/ana.24482.
- Chousou PA, Chattopadhyay R, Tsampasian V, et al. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(2):30. doi:10.3390/medsci11020030.
- Smith JW, O'Neal WT, Shoemaker MB, et al. PR-Interval Components and Atrial Fibrillation Risk (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am. J. Cardiol*. 2017;119:466-72. doi:10.1016/j.amjcard.2016.10.016.
- Huang Z, Zheng Z, Wu B, et al. Predictive value of P wave terminal force in lead V1 for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25:e12739. doi:10.1111/anec.12739.
- Hygrel T, Viberg F, Dahlberg E, et al. An artificial intelligence-based model for prediction of atrial fibrillation from single-lead sinus rhythm electrocardiograms facilitating screening. *Europace*. 2023;25(4):1332-8. doi:10.1093/europace/euad036.
- Aspuru J, Ochoa-Brust A, Félix RA, et al. Segmentation of the ECG Signal by Means of a Linear Regression Algorithm. *Sensors*. 2019;19:775. doi:10.3390/s19040775.
- Beyramienlou H, Lotfivand N. Shannon's energy based algorithm in ECG signal processing. *Comput. Math Methods Med*. 2017;2017:16. doi:10.1155/2017/8081361.
- Jimenez-Perez G, Alcaine A, Camara O. Delineation of the electrocardiogram with a mixed-quality-annotations dataset using convolutional neural networks. *Sci Rep*. 2021;11(1):863. doi:10.1038/s41598-020-79512-7.
- Chen Zh, Wang M, Zhang M, et al. Post-processing refined ECG delineation based on 1D-UNet. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2023;79, Part 1:104106. doi:10.1016/j.bspc.2022.104106.
- Yaroslavskaya EI, Kuznetsov VA, Bessonov IS, et al. Association of atrial fibrillation with coronary bed lesions (according to the coronary angiography register). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):12-8. (In Russ.) Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Бессонов И.С. и др. Связь фибрилляции предсердий с поражением коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):12-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-18.
- Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixão GMM, et al. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat Commun*. 2020;11(1):1760. doi:10.1038/s41467-020-15432-4.
- Acharya UR, Oh SL, Hagiwara Y, et al. A deep convolutional neural network model to classify heartbeats. *Comput Biol Med*. 2017;89:389-96. doi:10.1016/j.combiomed.2017.08.022.
- Huang F, Qin T, Wang L, et al. Hybrid Prediction Method for ECG Signals Based on VMD, PSR, and RBF Neural Network. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6624298. doi:10.1155/2021/6624298.
- Fang Y, Shi J, Huang Y, et al. Electrocardiogram Signal Classification in the Diagnosis of Heart Disease Based on RBF Neural Network. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:9251225. doi:10.1155/2022/9251225.
- Jiang J, Deng H, Liao H, et al. An Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm for Predicting the Risk of Recurrence in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *J Clin Med*. 2023;12(5):1933. doi:10.3390/jcm12051933.
- Raghunath A, Nguyen DD, Schram M, et al. Artificial intelligence-enabled mobile electrocardiograms for event prediction in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Digit Health J*. 2023;4(1):21-8. doi:10.1016/j.cvdhj.2023.01.002.



Магнитно-резонансная томография сердца при аритмогенной кардиомиопатии: развитие критериев диагностики и новые возможности

Александрова С. А., Глазкова Е. Ю., Голухова Е. З.

В обновленных диагностических критериях аритмогенной кардиомиопатии (АКМ) (2020 и 2022гг) магнитно-резонансная томография (МРТ) стала предпочтительным методом визуализации сердца. Это связано с достижениями в области МРТ и накоплением доказательной базы о достоверности метода. Неинвазивная оценка фиброзного замещения миокарда с помощью метода отсроченного накопления контрастного вещества на основе гадолиния (LGE) — ключевое нововведение, которое наравне с данными гистологии, вошло в категорию "структурные изменения". Методика продемонстрировала свою ценность в выявлении различных фенотипов АКМ (прежде всего левожелудочковой формы), в дифференциальной диагностике и семейном скрининге заболевания. Актуальность данных МРТ доказана в прогнозировании рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. внезапной сердечной смерти. Отдельные МРТ-методики, такие как T1-картирование, оценка деформации миокарда, находятся в стадии изучения, но они уже показали свою перспективность в исследованиях на небольших группах. Получение и интерпретация данных МРТ сердца у пациентов с АКМ требует не только стандартизированных протоколов и высокого опыта врача-рентгенолога, но и командной работы с врачами-кардиологами. В статье суммируются текущие возможности МРТ при АКМ и предоставляется практический подход к диагностике и стратификации рисков.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, диагностические критерии, магнитно-резонансная томография, отсроченное накопление гадолиния, отсроченное накопление контрастного вещества на основе гадолиния, фиброз миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия. Александрова С. А. — к.м.н., с.н.с., зав. рентгеновским отделением № 2, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Глазкова Е. Ю.* — к.м.н., н.с. рентгеновского

отделения № 2, ORCID: 0000-0003-3310-3658, Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
eyglazkova@bakulev.ru

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖА — желудочковая аритмия, ИП — импульсная последовательность, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, bSSFP — импульсная последовательность сбалансированных изображений стационарной свободной прецессии, FLASH — импульсная последовательность быстрого градиентного эха, LGE — отсроченное накопление контрастного вещества на основе гадолиния — методика МРТ.

Рукопись получена 05.09.2024

Рецензия получена 03.10.2024

Принята к публикации 10.10.2024



Для цитирования: Александрова С. А., Глазкова Е. Ю., Голухова Е. З. Магнитно-резонансная томография сердца при аритмогенной кардиомиопатии: развитие критериев диагностики и новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6118. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6118. EDN BYQJOM

Cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic criteria and new capabilities

Aleksandrova S. A., Glazkova E. Yu., Golukhova E. Z.

In the updated diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) (2020 and 2022), magnetic resonance imaging (MRI) has become the preferred method for cardiac imaging. This is due to advances in MRI and the accumulation of evidence on its reliability. Non-invasive assessment of myocardial fibrotic replacement using late gadolinium enhancement techniques is a key innovation, which, along with histology data, was included in the category of "structural changes". The technique has demonstrated significance in identifying various ACM phenotypes (primarily the left ventricular one), in differential diagnostics and family screening of the disease. The relevance of MRI data has been proven in predicting the risks of adverse cardiovascular events, including sudden cardiac death. Some MRI techniques, such as T1 mapping and myocardial strain assessment, are under study, but they have already shown promise in studies on small groups. Obtaining and interpreting cardiac MRI data in patients with ACM requires not only standardized protocols and high experience of a radiologist, but also teamwork with cardiologists. The article summarizes the current capabilities of MRI in ACM and provides a practical approach to diagnosis and risk stratification.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, diagnostic criteria, magnetic resonance imaging, late gadolinium enhancement, late accumulation of gadolinium contrast agent, myocardial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Glazkova E. Yu.* ORCID: 0000-0003-3310-3658, Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322.

*Corresponding author:
eyglazkova@bakulev.ru

Received: 05.09.2024 Revision Received: 03.10.2024 Accepted: 10.10.2024

For citation: Aleksandrova S. A., Glazkova E. Yu., Golukhova E. Z. Cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic criteria and new capabilities. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6118. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6118. EDN BYQJOM

Ключевые моменты

- Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в критериях диагностики аритмогенной кардиомиопатии (АКМ) неуклонно возрастает.
- В обзоре представлены текущие возможности МРТ в оценке морфофункциональных и структурных изменений при АКМ и их применение с точки зрения работающих критериев диагностики.
- Рассмотрены перспективы использования новых МРТ параметров в диагностике АКМ и стратификации неблагоприятных исходов.

Одно из первых упоминаний случая семейного поражения правого желудочка (ПЖ) у молодых людей относится к 1736г, а в 1982г на препаратах сердечной мышцы у молодых пациентов с правожелудочковой тахикардией было продемонстрировано частичное или полное замещение миоцитов жировой и/или фиброзной тканью [1]. Первоначально заболевание считалось дефектом развития, поражающим только ПЖ, поэтому Fontain G. предложил использовать термин "аритмогенная дисплазия правого желудочка" (АДПЖ) [2]. Позже был показан семейный характер заболевания, и дисплазию реклассифицировали в кардиомиопатию.

Исследования в области молекулярно-генетической биологии и данные методов визуализации показали, что заболевание поражает оба желудочка, и в зависимости от вовлеченности в патологический процесс можно дополнительно к правожелудочковому типу выделить бивентрикулярный и левожелудочковый тип [3]. Это послужило распространению более общего понятия "аритмогенная кардиомиопатия" (АКМ) [4]. Эксперты общества сердечного ритма (HRS) в 2019г интерпретировали АКМ "как аритмогенное расстройство сердечной мышцы, не объясняемое ишемической, гипертонической или клапанной болезнью сердца" [5]. Чтобы исключить различные толкования, рабочая группа Европейского общества кардиологов в 2023г представила обновленные клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (ESC-2023) [6]. Взяв за основу фенотипический подход, предлагается пользоваться термином "аритмогенная кардиомиопатия ПЖ" при наличии дилатации и/или аномалии движения преимущественно стенки ПЖ с вовлечением или без вовлечения левого желудочка (ЛЖ) и соблюдении критериев диагностики 2010г [7]. АКМ изолированного ЛЖ попадает в новую группу "недилатационная кардиомиопатия".

Key messages

- The role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnostic criteria of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is steadily increasing.
- The review presents the current capabilities of MRI in assessing morpho functional and structural changes in ACM and their application within current diagnostic criteria.
- The potential of using new MRI parameters in the diagnosis of ACM and stratification of adverse outcomes are considered.

Corrado D, et al. придерживаются другой концепции и предлагают сохранить и объединить 3 различных фенотипа единым термином "аритмогенная кардиомиопатия", чтобы подчеркнуть общую неишемическую рубцовую природу поражения миокарда при различных фенотипах заболевания [4].

Методология исследования

Проводился поиск и анализ работ, посвященных теме обзора, опубликованных на ресурсах Pubmed, и eLIBRARY.ru, по ключевым словам: "arrhythmogenic cardiomyopathy", "cardiac magnetic resonance" "late gadolinium enhancement". Оценивались работы по данной тематике за последние 10 лет. Всего проанализировано 160 статей, из которых отобрано 49 в наибольшей мере соответствовавших целям обзора.

Результаты**Диагностические критерии**

Распространенность АКМ в общей популяции колеблется от 1:1000 до 1:5000 среди взрослых, а по некоторым оценкам, до 1:2000 [8, 9]. У большинства пациентов с АКМ заболевание длительно протекает бессимптомно, когда эпизоды желудочковой аритмии (ЖА) наблюдаются при сохранной морфологии и функции желудочков. Пристальное внимание к заболеванию связано с высокими рисками внезапной сердечной смерти (ВСС), которые оцениваются >20% у молодых и до 35% у спортсменов [10]. Широкий спектр фенотипических проявлений и пересечение признаков с другими кардиомиопатиями, особенно с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), синдромом Бругада значительно затрудняют дифференциальную диагностику [5]. Кроме этого, проявление заболевания сильно варьирует даже среди членов одной семьи с одним и тем же генетическим вариантом.

Отсутствие единого метода, который бы позволил однозначно установить диагноз, привело к фор-

Таблица 1

МРТ параметры в критериях диагностики АКМ 2010 и 2024гг

	2010	2024	
Категории	ПЖ	ПЖ-фенотип	ЛЖ-фенотип
I. Морфофункциональные аномалии желудочков*	Большой • региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ и один из следующих: • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела ≥ 110 мл/м² (муж.) и ≥ 100 мл/м² (жен.) • или ФВ ПЖ $\leq 40\%$	Большой • локальный акинез, дискинез или выбухание ПЖ плюс одно из следующих: • глобальная дилатация ПЖ (увеличение КДО ПЖ**) или глобальная систолическая дисфункция ПЖ (снижение ФВ***)	
	Малый • локальный акинез, дискинез или диссинхрония сокращения ПЖ и один из следующих: • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела $100-109$ мл/м² (муж.) и $90-99$ мл/м² (жен.) • или ФВ ПЖ $41-45\%$	Малый • локальный акинез, дискинез или выбухание свободной стенки ПЖ	Малый • глобальная систолическая дисфункция ЛЖ с дилатацией ЛЖ или без нее (увеличение КДО ЛЖ**)
II. Структурные аномалии*			Большой • "кольцевидный" LGE ЛЖ ≥ 3 сегментах (субэпикардиальный или интрамиокардиальный паттерн полосы в 2 ортогональных проекциях)
		Малый • Однозначное LGE ПЖ (в 2 ортогональных проекциях) в ≥ 1 сегменте ПЖ (исключая трехстворчатый клапан)	Малый • LGE в ЛЖ в 1 или 2 сегментах свободной стенки, перегородки или обоих (субэпикардиальный или интрамиокардиальный паттерн полосы в 2 ортогональных проекциях) (исключая LGE очаговое, мелкоочаговое и в области септального соединения)

Примечание: * — название категории в критериях диагностики АКМ 2024г, ** — в соответствии с номограммами с учетом возраста, пола и площади поверхности тела, *** — в соответствии с номограммами с учетом возраста и пола.

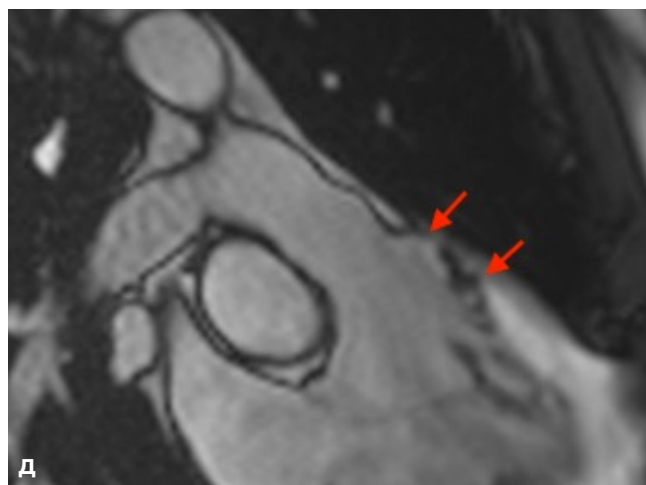
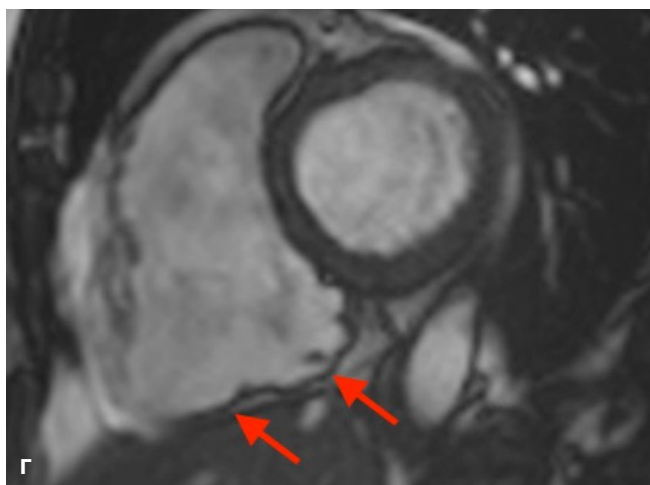
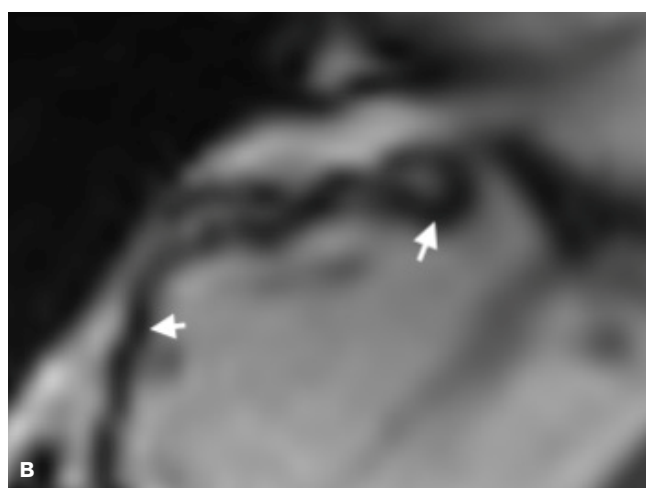
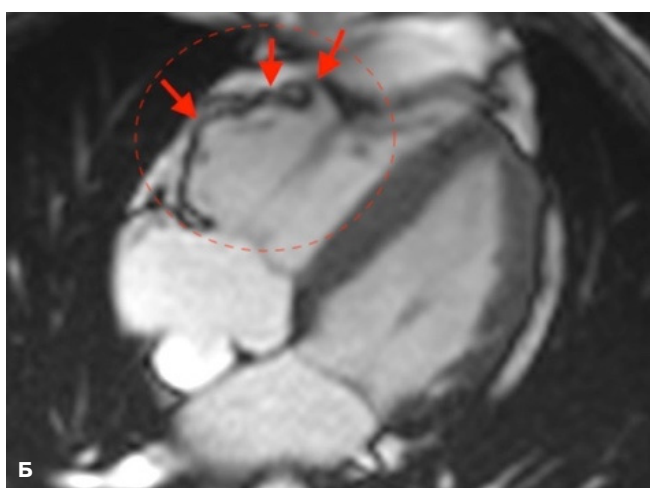
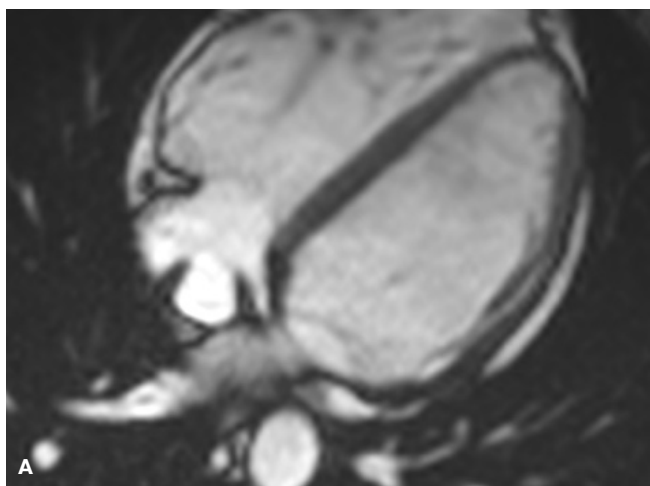
Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, LGE — отсроченное накопление контрастного вещества на основе гадолиния.

мированию комплексного подхода на основании пошаговой оценки различных критериев с учетом специфичности их связи с АДПЖ. В 1994г McKenna WJ, et al. были опубликованы первые критерии диагностики, которые включали структурные, гистологические, электрокардиографические, аритмические и наследственные признаки этого заболевания (ITF-1994, международные критерии целевой группы для диагностики АКМ/дисплазии ПЖ) [11]. В них оценивали аномалии функции и структуры миокарда только ПЖ без акцента на вовлечение ЛЖ.

В 2010г с целью повышения чувствительности и специфичности диагностики, особенно для раннего выявления и при семейной истории заболевания критерии диагностики АДПЖ были пересмотрены (TFC-2010, критерии целевой группы для диагностики АКМ/дисплазии ПЖ 2010г) (табл. 1) [7]. Аналогично ITF-1994 модифицированные критерии TFC-2010 сохранили 5 основных категорий,

в которые были добавлены новые критерии оценки и впервые были включены количественные показатели структурных изменений. Это позволило проводить более объективную оценку ПЖ, особенно с помощью методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и эхокардиография. Важной особенностью стала вероятностная модель диагноза заболевания в соответствии с выполнением различных критериев.

Эволюция концепции развития АКМ, ограничения диагностических критериев при вовлечении ЛЖ, а также повышение точности и надежности диагностических методик подтолкнули к появлению новых критериев в 2020г (критерии Падуи) [4]. Ключевые изменения были связаны с введением характеристики ткани с помощью МРТ для выявления фиброзно-жирового замещения миокарда, добавление отдельных критериев для ЛЖ и алгоритма диагностики трех различных фенотипов АКМ.



В 2024г эксперты рабочей группы Corrado D, et al. вынесли на рассмотрение новый проект диагностических критериев (TFC-2024, предложенные критерии целевой группы для диагностики АКМ 2024г) [12]. В своей основной части они повторяют критерии Падуи 2020г, но пересматривают значимость и характерные признаки критериев МРТ в категории структурных аномалий.

Роль МРТ в диагностических критериях

Хотя первая работа с использованием МРТ изображений при АДПЖ датируется 1987г, в критериях ITF-1994 возможности МРТ оцениваются как неопределенные [11]. По мере накопления практическо-

Рис. 1. МРТ — изображения, пациент А., 41 год, мужчина с пароксизмами желудочковой тахикардии и синкопальными состояниями.

Примечание: АКМ бивентрикулярная форма, кино-МРТ (bSSFP последовательность), видны множественные выпячивания/микроневризмы — дискинеза ПЖ (красные стрелки) в типичных местах "треугольника дисплазии": **А** — 4-камерная плоскость, диастола; **Б** — 4-камерная плоскость, систола этого же пациента, видны множественные участки дискинезии по всей свободной стенке ПЖ; **В** — увеличенное изображение приточной части передней стенки ПЖ, виден артефакт "индийских чернил" или туши (белые стрелки), который представляет собой искусственно созданную черную линию, расположенную на границах раздела сред, приводящий к резкому очерчиванию границы, придавая изображению вид, как будто кто-то обвел эти границы чернилами; **Г** — короткая ось, систола, дискинезы по нижней стенке ПЖ (под задней створкой трикуспидального клапан); **Д** — плоскость выводного отдела ПЖ, систола, дискинезы по выходной отдел ПЖ. Расчет функциональных параметров: КДО/BSA ПЖ 97 мл/м², ФВ ПЖ 28%, КДО/BSA ЛЖ 83 мл/м², ФВ ЛЖ 62%. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, bSSFP — импульсная последовательность сбалансированных изображений стационарной свободной прецессии.

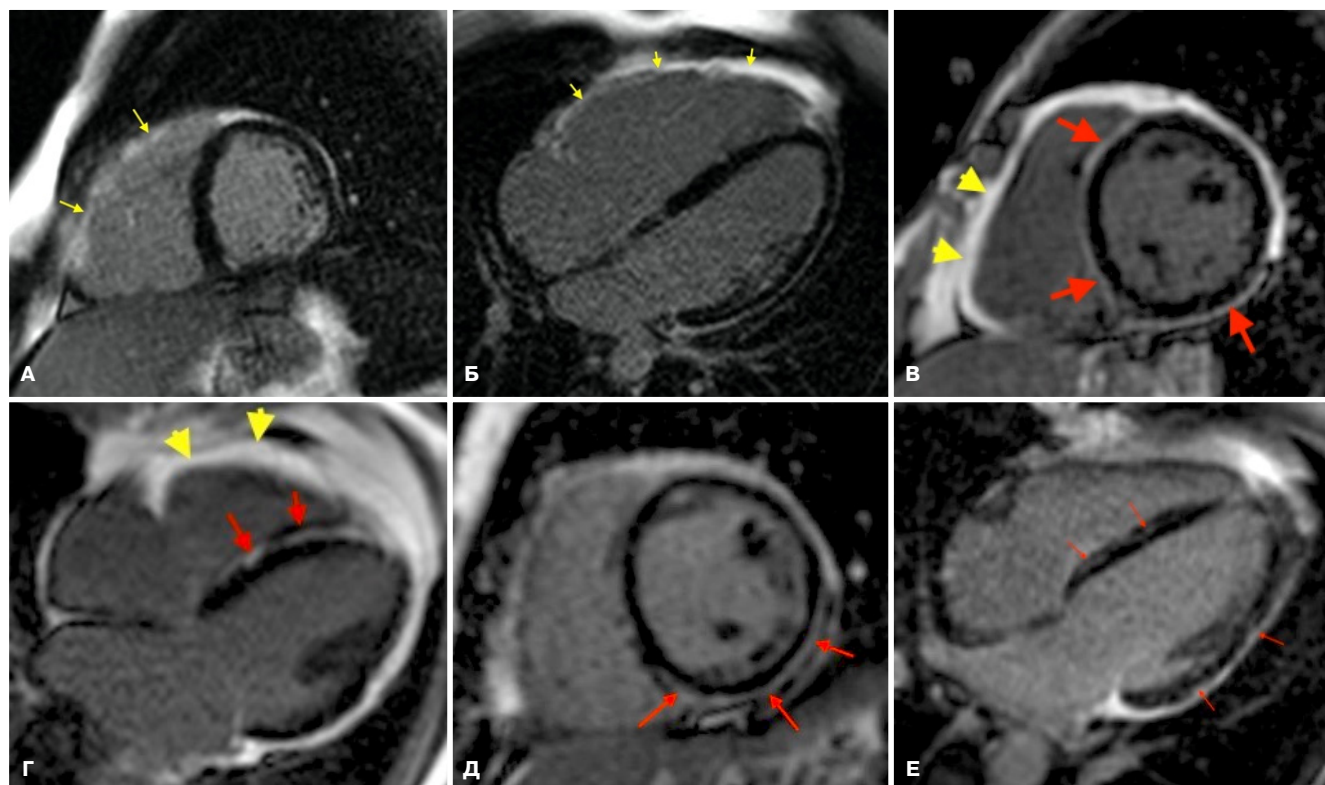


Рис. 2. МРТ, отсроченное контрастирование, PSIR последовательность, различные формы АКМ, **А, В и Д** — короткая ось, **Б, Г и Е** — 4-камерная плоскость.
Примечание: **А и Б** — пациент Д., 27 лет, пароксизмальная желудочковая тахикардия, АКМ ПЖ, по кино-изображениям расчет функциональных параметров: КДО/BSA ПЖ 148 мл/м² (N 55-105 мл/м²), ФВ ПЖ 35% (N 47-80%), КДО/BSA ЛЖ 85 мл/м² (N 47-92 мл/м²), ФВ ЛЖ 57% (N 56-78%), отмечается тотальное контрастирование свободной стенки ПЖ, выявленное по короткой оси (желтые стрелки) (**А**) и по 4-камерной плоскости (**Б**); также определяется субэндокардиальное накопление контрастного вещества ишемического генеза по заднебоковой и нижней стенке ЛЖ по короткой оси (**А**); **В и Г** — пациентка С., 44 года, пароксизмы желудочковой тахикардии и синкопальные состояния, АКМ бивентрикулярная форма, по кино-изображениям расчет функциональных параметров: КДО/BSA ПЖ 93 мл/м² (N 48-87 мл/м²), ФВ ПЖ 43% (N 47-80%), КДО/BSA ЛЖ 124 мл/м² (41-81 мл/м²), ФВ ЛЖ 48% (N 56-78%), отмечается тотальное контрастирование свободной стенки ПЖ (желтые стрелки) и кольцевидное накопление по миокарду ЛЖ (красные стрелки) выявленные по короткой оси (**В**) и по 4-камерной плоскости (**Г**); **Д и Е** — пациентка И., 39 лет, приступы неритмичного сердцебиения, сопровождавшиеся предобморочным состоянием, АКМ левожелудочковая форма, по кино-изображениям расчет функциональных параметров: КДО/BSA ПЖ 83 мл/м² (N 48-87 мл/м²), ФВ ПЖ 50% (N 47-80%), КДО/BSA ЛЖ 107 мл/м² (41-81 мл/м²), ФВ ЛЖ 54% (N 56-78%), отмечается субэпикардальное контрастирование по заднему, заднебоковому сегментам ЛЖ с небольшим распространением на заднеперегородочный сегмент, выявленные по короткой оси (**Д**) и по 4-камерной плоскости (**Е**). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, bSSFP — импульсная последовательность сбалансированных изображений стационарной свободной прецессии.

го опыта МРТ стало играть все более значимую роль в дифференциальной диагностике АКМ, в прогнозировании течения и стратификации рисков. Критерии Падуи и TFC-2024 фактически закрепили ключевую роль МРТ в выявлении морфофункциональных и структурных изменений при АКМ. Учитывая позицию рабочей группы кардиологов ESC-2023, опирающуюся в диагностике АКМ на TFC-2010, в данном обзоре мы предлагаем рассмотреть текущие возможности МРТ при АКМ и их применение с точки зрения работающих критериев диагностики (табл. 1).

Морфофункциональная оценка

Современная морфофункциональная МРТ оценка базируется на анализе кино-МРТ импульсной последовательности (ИП) сбалансированных изображений стационарной свободной прецессии (bSSFP) и позволяет всесторонне оценить глобальное и ре-

гиональные изменения обоих желудочков [13]. Характерным признаком АКМ являются локальные изменения движения стенки, которые появляются вследствие фиброзно-жирового замещения миокарда. Акинезы (полная потеря движения), дискинезы (движение сегмента миокарда наружу в систолу) и выбухания (микроаневризмы, которые сохраняются в систолу и диастолу) локализуются преимущественно в области "треугольника дисплазии": приоточной отдел, верхушка и область оттока (рис. 1). Анализ проводят в 4-камерной плоскости, по короткой оси и оси выводного тракта ПЖ. Учитывая субъективность оценки и возможность неправильной интерпретации некоторых нормальных вариантов движения стенки ПЖ, а также вариабельность его геометрии, предлагается подтверждать наблюдение в нескольких проекциях [12].

Критерии Падуи и TFC-2024 подчеркивают важность региональных аномалий движения миокарда ПЖ как раннего проявления очаговой природы заболевания и включают этот признак изолированно в малый критерий АКМ. Региональные изменения ПЖ в комбинации с глобальной дисфункцией или дилатацией входят в большой критерий диагностики АКМ у всех авторов [4, 7].

Для ЛЖ МРТ признаки локальной акинезии или дискинезии свободной стенки и/или межжелудочковой перегородки (МЖП) не являются патогномоничными и могут встречаться при других заболеваниях, например, ИБС. Поэтому, несмотря на включение региональной дисфункции в малый критерий АКМ ЛЖ в критериях Падуи, эксперты TFC-2024 не подтвердили ее значение и полностью исключили из критериев.

В оценке анатомии и функции метод МРТ по праву считается "золотым стандартом" для ЛЖ [14]. Для ПЖ показана большая, чем для ЛЖ, но достаточно низкая внутри- и межисследовательская вариабельность данных, чтобы считать методику надежным инструментом как для первоначальной оценки ПЖ, так и для динамического наблюдения [15]. Коэффициенты вариации между наблюдателями для объемов ПЖ находятся в диапазоне 6,4–11,3%, показывая высокую воспроизводимость данных [16]. Тем не менее в обычной клинической практике различия могут достигать 20%, что необходимо учитывать при работе с данными из неспециализированных центров [17].

Критерии TFC-2010 определяют пороговые значения фракции выброса (ФВ) и нормализованного конечного диастолического объема ПЖ. Критерии Падуи и TFC-2024 рекомендуют использовать референсные значения для обоих желудочков, полученные для соответствующего метода визуализации. Нормограммы по полу, возрасту и площади поверхности тела были представлены Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации в 2019г [18]. Для спортсменов, занимающихся видами спорта, связанными с наибольшим ремоделированием желудочков, предложены свои эталонные показатели [19]. Необходимость этого перехода связана, во-первых, с ограничениями выборки, используемой для референтных значений TFC-2010, где средний возраст добровольцев (60 лет) значительно превышает возраст пациентов с подозрением на АКМ. Размеры сердца, как было продемонстрировано в нескольких работах, отрицательно коррелируют с возрастом и поэтому могли быть недооценены [20]. Во-вторых, сканирование выполняли с помощью традиционных ИП быстрого градиентного эха — FLASH. Данные, полученные наиболее распространенной сегодня ИП bSSFP, хорошо коррелируют с FLASH, но демонстрируют более высокие значения объема ЛЖ, веро-

ятно, из-за более четкой дифференцировки границы эндо- и эпикарда [21].

Снижение глобальной функции ЛЖ (с дилатацией ЛЖ или без) включено в малые критерии Падуи и TFC-2024, т.к. не является специфическим для АКМ.

Структура миокарда

Изменение структуры миокарда по данным МРТ — это новые критерии, предложенные в 2020г и отредактированные в TFC-2024. МРТ позволяет выявить фиброзное замещение миокарда, используя данные об отсроченном накоплении контрастного препарата на основе гадолиния. В фиброзной ткани увеличивается объем и время вымывания контрастного вещества на основе гадолиния [22]. Накопление гадолиния (LGE) вызывает укорочение времени релаксации T1, которое проявляется как яркая интенсивность сигнала на МРТ изображении в ИП градиентного эха инверсии-восстановления. Для повышения контрастности изображений используют "обнуление" нормального сигнала миокарда, который будет казаться темным на фоне относительно яркого сигнала фиброзной ткани (рис. 2, 3 В).

Обнаружение и количественная оценка замещающего (очагового) фиброза с помощью МРТ является устоявшейся методикой и имеет большую доказательную базу для широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ишемическая болезнь сердца, ГКМП, ДКМП, аортальный стеноз, миокардит) [23, 24]. Исследования продемонстрировали высокую пространственную корреляцию между областями LGE и результатами гистопатологии [25]. Локализация LGE в ЛЖ — важный параметр для дифференциации неишемического накопления (субэпикардиальный и интрамиокардиальный характер) от ишемического рубца [22]. Однако неишемическое LGE характерно как для АКМ, так и для ДКМП, миокардита, саркоидоза, поэтому требует внимательного анализа и соблюдения всего диагностического алгоритма при постановке диагноза. На ранних стадиях АКМ с вовлечением ЛЖ наиболее часто манифестирует в заднебоковой стенке, где можно выявить субэпикардиальное или реже интрамиокардиальное распространением LGE (рис. 2 Д) [26]. Локализация областей фиброза зависит от генетического статуса. Так, при десмосомальных мутациях наблюдаются субэпикардиальные "кольцевидные" очаги [27]. При не-десмосомальных мутациях LGE доминирует в заднебоковой стенке. Интрамиокардиальное LGE чаще определяется в МЖП. Очаговое и мелкоочаговое LGE в области соединения МЖП и свободной стенки — септальное соединение — не включается в анализ из-за неспецифического характера накопления КВ [12].

Методика LGE так же эффективна для оценки изменения структуры тонкой стенки ПЖ, однако возможности ограничены пространственным раз-

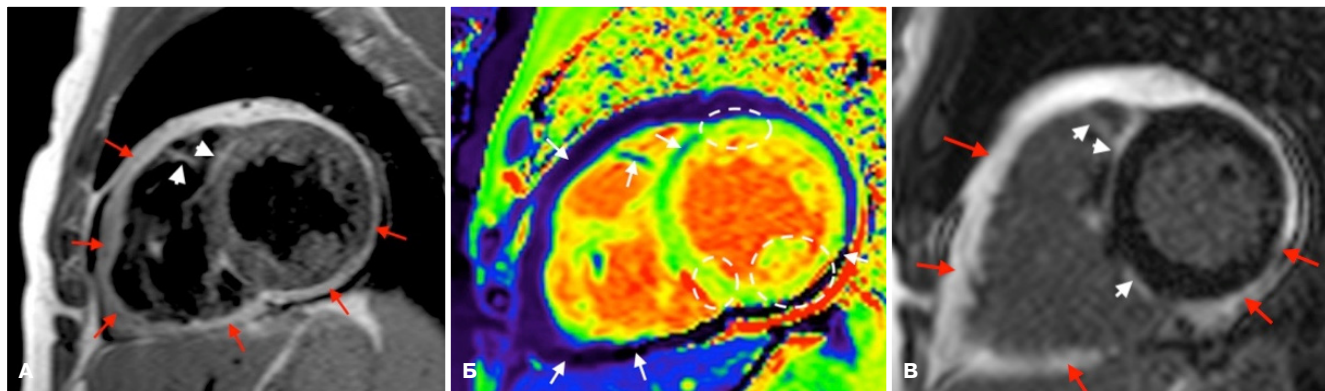


Рис. 3. МРТ, короткая ось, пациент П., 43 год, с пробежками желудочковой и наджелудочковой тахикардии.

Примечание: АКМ бивентрикулярная форма, по кино-изображениям КДО/BSA ПЖ 155 мл/м², ФВ ПЖ 38%, КДО/BSA ЛЖ 88 мл/м², ФВ ЛЖ 57%: **А** — TSE, T1-ВИ, эпикардиальный жир утолщен, толщиной до 11 мм по передней стенке ПЖ, до 3 мм по боковой стенке ЛЖ, с признаками тотального "наполнения" на миокард по всей стенке ПЖ и по заднему и заднебоковому сегменту ЛЖ с практически полным истончением миокарда ПЖ и сегментов ЛЖ (стрелки), также визуализируются участки жировой инфильтрации по МЖП со стороны ПЖ и трабекулам ПЖ (белые головки стрелок); **Б** — T1 карта, в области жировой инфильтрации ПЖ и ЛЖ визуализируется резкое снижение МР-сигнала (белые стрелки), по миокарду истонченной части заднего и заднебокового сегментов ЛЖ, а также по переднему сегменту ЛЖ отмечается увеличение МР-сигнала до 1023-1095 мс (N 977±43 мс), с оценкой внеклеточного объема до 32,9% (N 25,4±2,5%) — признаки диффузного фиброза (пунктирные линии); **В** — LGE, PSIR последовательность, отмечается тотальное контрастирование эпикарда, миокарда ПЖ, и участки по МЖП (стрелки), что соответствует фиброзно-жировой инфильтрации миокарда. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, bSSFP — импульсная последовательность сбалансированных изображений стационарной свободной прецессии, LGE — отсроченное накопления контрастного вещества на основе гадолиния.

решением метода (рис. 2 А-Г). По различным данным чувствительность при заболевании ПЖ может колебаться от 30 до 70% по сравнению с электроанатомическим картированием или результатами эндомикардиальной биопсии [25, 28]. В исследовании Perazzolo Marra MP, et al. (2021), у пациентов, соответствующих TFC-2010 и с LGE ПЖ, эндомикардиальная биопсия подтвердила признаки фиброза в 57%, а для остальных была отрицательной и/или неспецифичной [25]. У всех пациентов с LGE ПЖ были выявлены нарушения движения стенки ПЖ, что подчеркивает значение сочетания нескольких признаков в повышении специфичности диагностики АКМ. Это подтверждается в другом исследовании, где 100% специфичности и 96% чувствительности метода МРТ были достигнуты путем комбинированной оценки аномалии движения стенки ПЖ (исключая гипокинезию) с аномалией сигнала (включая жировую инфильтрацию ЛЖ и LGE) [29].

Критерии Падуи предлагают использовать LGE в одном и более сегменте ПЖ как большой критерий. TFC-2024 уменьшили значимость признака LGE ПЖ, переведя его в малый критерий, и убрали ограничения с области накопления LGE, включив всю свободную стенку ПЖ. Для ЛЖ признак LGE сохранили как большой критерий (если наблюдается в ≥3 сегментах) и ввели малый критерий (1 или 2 сегмента ЛЖ). Для повышения диагностической точности и исключения возможных артефактов признак LGE необходимо подтвердить в 2 ортогональных проекциях. Включение признака LGE в рекомендации

Падуи и TFC-2024, бесспорно, одно из важнейших изменений критериев, подчеркивающее роль МРТ в выявлении структурных изменений при АКМ.

Возможности МРТ, не включенные в диагностические критерии

Оценка жира

Изолированная оценка жировой ткани не включена в структурные диагностические критерии. Несмотря на то, что жировое замещение является характерным при АКМ, признак не является специфичным и широко встречается у лиц без признаков ССЗ [30]. Тем не менее МРТ получает все большее признание благодаря своей способности оценивать жировую ткань, в т.ч. инфильтрирующую миокард, и связанные с ней патологии. Интрамиокардиальный жир в ПЖ при АКМ определяется рядом с фиброзной тканью и локализуется в "треугольнике дисплазии", в нижнеперегородочной части ПЖ, трабекулах и модераторном тяже (рис. 3 А, 4). В ЛЖ жир чаще всего располагается субэпикардиально по латеральной стенке апикального сегмента и может иметь характерный фестончатый вид [31].

На ИП с "черной кровью", взвешенных по T1 интрамиокардиальный жир определяется как частичный или трансмуральный гиперинтенсивный сигнал в стенке ЛЖ. Хорошую согласованность с традиционными методиками показала оценка жира в ИП SSFP по наличию гиперинтенсивных областей, отделенных от крови артефактом "индийских чернил" (рис. 1 В) [32]. В отличие от качественной оценки, количественный анализ интрамиокардиального жи-

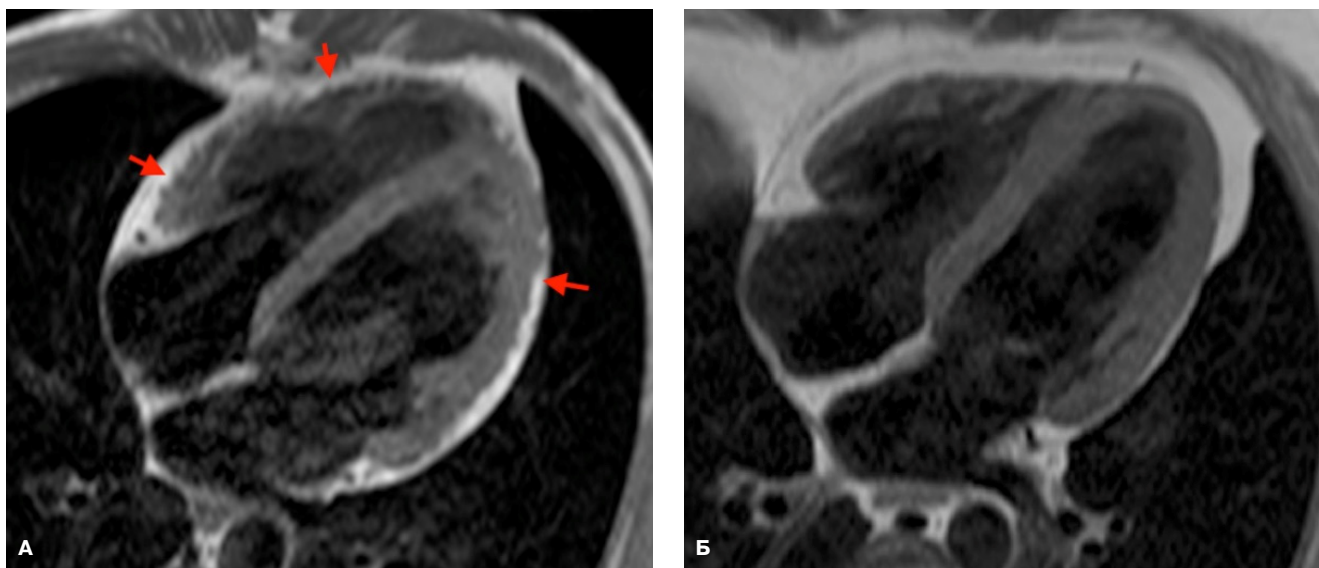


Рис. 4. МРТ TSE, 4-камерная плоскость, T1-взвешенное изображение.

Примечания: А — тот же пациент из рисунка 1, видна жировая инфильтрация ПЖ и ЛЖ, жир выглядит как белые включения в миокард желудочков (красные стрелки), типичный признак, похожий на "укус", эпикардиальный жир как бы "наползает" на миокард; Б — утолщенный эпикардиальный жир без признаков "наползания" на миокард, норма. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

ра, особенно, в тонкой стенке ПЖ, остается сложной задачей. Тестируются новые ИП, например, IDEAL, данные которой хорошо коррелируют с гистологическими результатами, т.к. обеспечивают более точное измерение фракции жира в миокарде [33]. Таким образом, несмотря на расширяющиеся возможности в определении интрамиокардиального жирового замещения, данные МРТ пока могут служить дополнительным подтверждением основного диагноза, увеличивая специфичность метода [12].

Параметрические картирования

T1-картирование и оценка внеклеточного объема позволяют выявить увеличение интерстициального пространства при другом виде фиброзного замещения — диффузном фиброзе (рис. 3 Б). Широкое распространение методик картирования ограничено необходимостью проведения стандартизации нормальных и пороговых значений у разных поставщиков и учреждений [34]. Подтверждена диагностическая и прогностическая значимость методики при различных ССЗ, в т.ч. амилоидозе, ГКМП, ДКМП [24]. У пациентов с подтвержденной АКМ в работе Georgiopoulos G, et al. собственные значения времени T1 (МЖП и боковая стенка ЛЖ) были аномальными у 37%, включая тех, у кого традиционные методы не выявили изменений миокарда ЛЖ [35]. Повышенные значения собственного T1 и повышенная дисперсия значений T1 ЛЖ наблюдались у родственников с положительным генотипом АКМ, даже при отсутствии явного заболевания [36]. При исследовании ассоциации генотипа и фенотипа по данным МРТ у пациен-

тов с АКМ обнаружена значимая взаимосвязь между высокими значениями T1 ЛЖ и не-десмосомальной мутацией ламин А/С (LMNA)¹. Эти данные предлагают по-новому взглянуть на механизмы развития АКМ, в основе которых, как традиционно считается, лежит очаговая фиброзно-жировая инфильтрация. Возможно, T1-картирование поможет выявлять раннее поражение ЛЖ у лиц, находящихся в группе риска АКМ.

T2-картирование и последовательности, взвешенные по T2, могут быть ценным инструментом дифференциальной диагностики, благодаря чувствительности к отеку миокарда. Воспалительные процессы, связанные с АКМ, хорошо описаны, однако их роль в развитии АКМ до конца не изучена [37]. По данным исследований гистологические признаки активного миокардита определяются у 44-83% пациентов с АКМ [38]. Расширение протокола МРТ исследования (с оценкой отека) у пациентов с АКМ может улучшить общую оценку характеристик ткани миокарда и способствовать выявлению сопутствующей патологии [39].

Деформация миокарда

Анализ деформации миокарда желудочков является чувствительным маркером оценки структурных или функциональных изменений сердца и помогает выявить ранние признаки изменений, до момента

¹ Malas W, Pollinger N, Diaz G, et al. Association of Cardiovascular Magnetic Resonance Findings and Arrhythmogenic Cardiomyopathy Variants: A Genotype-phenotype. Book of Abstracts of the CMR 2024 Global CMR Conference, QEII Centre, January 25-27th. Analysis. J Cardiovasc Magn Res. 2024;26:100229. doi:10.1016/j.jcmr.2024.100516.

снижения ФВ. МРТ методика отслеживания частиц (Feature Tracking) использует данные ИП bSSFP и не требует дополнительного сканирования. Анализ ПЖ может быть затруднен из-за погрешностей при выделении тонкой стенки. Тем не менее у пациентов с АКМ продемонстрировано нарушение глобальной бивентрикулярной деформации во всех 3 направлениях (все $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми испытуемыми [40]. Аномальные значения продольной и радиальной деформации при АКМ могут быть полезны для дифференциальной диагностики с ЖА из выводного тракта ПЖ [41].

Стратификация риска и прогноз

Исследования продемонстрировали, что снижение функции ЛЖ и ПЖ у пациентов с АКМ связано с неблагоприятными исходами. Разработанная в 2019г на данных свыше 500 пациентов с АКМ прогностическая модель оценки риска ЖА включает дисфункцию ПЖ как один из 7 достоверных предикторов ЖА [42]. Однако эта модель может недооценивать риск у пациентов с поражением ЛЖ, потому что данные о ЛЖ на тот момент не были интегрированы в критерии диагностики АКМ. В заявлении экспертов HRS по АКМ показаны высокие факторы риска ВСС и ЖТ у пациентов с комбинацией не-десмосомальных мутаций (фосфоламин, ламин А/С, фламин С) и снижением ФВ ЛЖ $< 45\%$. Имплантация ИКД у этих пациентов относится к ПА классу рекомендаций [5]. Прогностическое значение показано для параметра деформации миокарда. В исследовании с участием 274 пациентов с АКМ при многофакторном анализе выявлена независимая связь глобальной продольной деформации ПЖ с риском возникновения неблагоприятных событий, в т.ч. ВСС [43].

Наличие заместительного фиброза ЛЖ является прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов при различных ССЗ [24]. Степень и локализация LGE в миокарде связаны прежде всего с риском аритмических событий. Tandri H, et al. выявили связь LGE ПЖ с индуцируемой аритмией при электрофизиологическом исследовании у пациентов с АКМ [44]. Определенные закономерности распределения LGE в ЛЖ, такие как заднебоковая локали-

зация при АКМ, были ассоциированы с ремоделированием ЛЖ и худшими исходами, что, как было показано позже, обусловлено не-десмосомальными мутациями [45]. Фенотип АКМ может определять риски наступления неблагоприятных кардиологических событий. В исследовании с участием 140 пациентов с АКМ Aquaro GD, et al. продемонстрировали, что вовлечение ЛЖ (левожелудочковый и бивентрикулярный тип) связано с высоким риском злокачественных ЖА в течение 5-летнего периода по сравнению с пациентами с изолированным поражением ПЖ [46].

Важная роль принадлежит МРТ при семейном скрининге. У бессимптомных родственников пациентов с АКМ данные МРТ могут указывать на субклиническое течение заболевания, что позволяет провести раннее вмешательство и мониторинг. Дополнительные параметры МРТ (повышенные значения T1 и T2 картирования) могут привлечь внимание врача и способствовать ранней диагностике АКМ¹ [36].

Заключение

Диагностика АКМ остается сложной задачей, для решения которой используется мультимодальный подход. За последние десятилетия роль МРТ в диагностических критериях АКМ претерпела значительную эволюцию от метода, возможности которого не определены, до золотого стандарта морфофункциональной оценки и эталонного инструмента неинвазивной оценки фиброза миокарда. С включением данных МРТ о тканевых характеристиках чувствительность критериев АКМ увеличилась и МРТ стала предпочтительным методом визуализации. Ценность метода МРТ повышается за счет возможности комплексной оценки сердца и получения дополнительной информации, которая позволяет уточнить характер течения заболевания, провести дифференциальную диагностику и оценить риски для выбора тактики лечения.

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

Литература/References

- Marcus F, Fontaine G, Guiraud G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: H. K, editor. *Reentrant Arrhythmias*. Lancaster: MTP Publishers; 1977;33450.
- Richard G, Bennett I, Haris M, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or Both? *Heart and lung Circ*. 2019;28(1):164-77. doi:10.1016/j.hlc.2018.10.013.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardio myopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:10614. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Towbin J, McKenna W, Abrams D, et al. HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2019;16(11):30172. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, 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(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):80614. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Alekseeva DY, Kofeynikova OA, Marapov DI, Vasichkina ES. Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5146. (In Russ.) Алексеева Д.Ю., Кофейникова О.А., Марапов Д.И., Васичкина Е.С. Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5146. doi:10.15829/1560-4071-2022-5146.
- Krahn A, Wilde A, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2022;8(4):533-53. doi:10.1016/j.jacep.2021.12.002.

10. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med.* 2010;61:233-53. doi:10.1146/annurev.med.052208.130419.
11. McKenna W, Thiene G, Nava A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task force of the working group myocardial and pericardial disease of the European society of cardiology. *Br. Heart J.* 1994;71:215-8.
12. Corrado D, Anastakis A, Basso C. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiology.* 2024;395:131447. doi:10.1016/j.ijcard.2023.131447.
13. Shlyakhto EV. Cardiology. National leadership. 2nd ed. M: GEOTAR-Media, 2023. 816p. (In Russ.) Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 816с. ISBN: 978-5-9704-7537-9.
14. Gabrusenko S, Gudkova A, Koziolova N, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С., Гудкова А., Козиолова Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
15. Tereshchenko S, Galyavich A, Uskach T, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С., Галевич А., Ускач Т и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. Couto M, Souto M, Martínez A, et al. Accuracy of right ventricular volume and function assessed with cardiovascular magnetic resonance: comparison with echocardiographic parameters. *Clin Imaging.* 2020;59(1):61-7. doi:10.1016/j.clinimag.2019.10.002.
17. Bluemke DA. ARVC: Imaging diagnosis is still in the eye of the beholder. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:288-91. doi:10.1016/j.jcmg.2011.01.007.
18. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, et al. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Cardiovascular Im.* 2019;20:1321-31. doi:10.1093/ehjci/jez232. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(12):1331. doi:10.1093/ehjci/jez289.
19. D'Ascenzi F, Anselmi F, Piu P, et al. Cardiac magnetic resonance normal reference values of biventricular size and function in male athlete's Heart. *JACC: Cardiovasc Im.* 2019;12:1755-65. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.021.
20. Natori S, Lai S, Finn JP, et al. Cardiovascular function in the multiethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity. *Am J Roentgenol.* 2006;186:357-65. doi:10.2214/AJR.04.1868.
21. Malayeri A, Johnson W, Macedo R, et al. Cardiac cine MRI: quantification of the relationship between fast gradient echo and steady-state free precession for determination of myocardial mass and volumes. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28:60-6. doi:10.1002/jmri.21405.
22. Newton M, Liu CY, Croisille P. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.013.
23. Bing P, Duec MP. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart.* 2019;105:1832-40.
24. Golukhova EZ, Aleksandrova SA, Berdibekov BSh. Predictive role of quantification of myocardial fibrosis using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathies: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4776. (In Russ.) Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4776. doi:10.15829/1560-4071-2021-4776.
25. Perazzolo Marra MP, Cipriani A, Rizzo S, et al. Myocardial tissue characterization in arrhythmogenic cardiomyopathy: comparison between endomyocardial biopsy and cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(8):1675-8. doi:10.1016/j.jcmg.2021.02.015.
26. Marra MP, Rizzo S, Baucé B, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Contribution of cardiac magnetic resonance imaging to the diagnosis. *Herz.* 2015;40:600-6. doi:10.1007/s00059-015-4228-0.
27. Segura-Rodríguez D, Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, et al. Myocardial fibrosis in arrhythmogenic cardiomyopathy: a genotype-phenotype correlation study. *Eur. Heart J Cardiovasc. Imaging.* 2020;21:378-86. doi:10.1093/ehjci/jez277.
28. Marra MP, Leoni L, Baucé B, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:91-100. doi:10.1161/CIRCEP.111.964635.
29. Aquaro GD, Barison A, Todiere G. Usefulness of Combined Functional Assessment by Cardiac Magnetic Resonance and Tissue Characterization Versus Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1730-6. doi:10.1016/j.amjcard.2016.08.056.
30. Zghaib T, Te Riele A, James C, et al. Left ventricular fibro-fatty replacement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: prevalence, patterns, and association with arrhythmias. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23:58. doi:10.1186/s12968-020-00702-3.
31. Rastegar N, Burt JR, Corona-Villalobos CP, et al. Cardiac MRI results and potential diagnostic errors in patients tested for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *RadioGraphics.* 2014;34:553-1570.
32. Aquaro GD, Todiere G, Strata E. Usefulness of india ink artifact in steady-state free precession pulse sequences for detection and quantification of intramyocardial fat. *J Magnet Res Im.* 2014;40(1):1-249. doi:10.1002/jmri.24335.
33. Halot K, Dubes V, Constantin M, et al. A 3D high resolution MRI method for the visualization of cardiac fibro-fatty infiltrations. *Sci Rep.* 2021;11:9266. doi:10.1038/s41598-021-85774-6.
34. Marchenko D, Aleksandrova S, Glazkova E, et al. Determination of the range of reference values of native T1, T2-relaxation times of the myocardium of parametric maps in the MOLLY modification. *Creative cardiology.* 2024;18(1):36-43. (In Russ.) Марченко Д., Александрова С., Глазкова Е. и др. Определение диапазона референсных значений нативного времени T1-, T2-релаксации миокарда параметрических карт в модификации MOLLY. Креативная кардиология. 2024;18(1):36-43. doi:10.24022/1997-3187-2.
35. Georgiopoulos G, Zampieri M, Molaro S, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with ARVC and family members: the potential role of native T1 mapping. *Int J Card Imaging.* 2021;37:2037-47. doi:10.1007/s10554-021-02166-7.
36. Bourfiss M, Prakken NHJ, van der Heijden JF, et al. Diagnostic value of native T1 mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12 (8 Pt 1):1580-2. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.023.
37. Lutokhina Yu, Blagova O, Shestak A, et al. Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4593. (In Russ.) Лутохина Ю., Благова О., Шестак А. и др. Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593.
38. Tavora F, Zhang M, Franco M, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol.* 2012;43(4):592-6. doi:10.1016/j.humpath.2011.06.014.
39. Makarenko V, Shlyappo M, Alexandrova S. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. *News of cardiovascular surgery.* 2019;(3):280-2. (In Russ.) Макаренко В., Шляппо М., Александрова С. Магнитно-резонансная визуализация аритмогенной дисплазии правого желудочка. Новости сердечно-сосудистой хирургии. 2019;(3):280-2. doi:10.24022/2588-0284-2019-3-4-280-282.
40. Dong Z, Dai L, Song H. Incremental Diagnostic Value of Right Ventricular Strain Analysis in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(1):e031403. doi:10.1161/JAHA.123.031403.
41. Heermann P, Fritsch H, Koopmann M. Biventricular myocardial strain analysis using cardiac magnetic resonance feature tracking (CMR-FT) in patients with distinct types of right ventricular diseases comparing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), right ventricular outflow-tract tachycardia (RVOT-VT). *Clin Res Cardiol.* 2019;108(10):1147-62. doi:10.1007/s00392-019-01450-w.
42. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850-8.
43. Bourfiss M, Prakken N, James C. Prognostic value of strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal - Cardiovascular Im.* 2023;24(1):98-107.
44. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):98-103. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.053.
45. Feliu E, Moscicki R, Carrillo L, et al. Importance of cardiac magnetic resonance findings in the diagnosis of left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(11):885-92. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2019.12.004.
46. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2753-65. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.023.techniques.



Клональный гемопоэз неопределённого потенциала и хроническая сердечная недостаточность

Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В.

Современные исследования демонстрируют, что клональный гемопоэз неопределённого потенциала (КГНП) является фактором риска развития и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной этиологии. Патофизиология и последствия КГНП носят геноспецифичный характер. Механизмы, задействованные в этом процессе, сложны и указывают на центральную роль системного и миокардиального воспаления, включая иммунный ответ, зависящий от каскада инфламмосома/интерлейкин-1 β /интерлейкин-6. КГНП и ассоциируемые с ним воспалительные пути представляют собой мощную потенциальную мишень, что обуславливает актуальность научных работ в зоне различных стадий ХСН и маркеров этого генетического феномена. Лучшее понимание взаимодействий между мутантными клонами, иммунными путями, хроническим воспалением и клинической реализацией ХСН может иметь важное значение в контексте прецизионной и персонализированной медицины.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, клональный гемопоэз неопределённого потенциала, воспаление.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Лясникова Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, зав. НИЛ предиабета и метаболических нарушений НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0613-829X, Иванченко Л. Ю. — лаборант-исследователь НИЛ предиабета и метаболических нарушений НЦМУ "Центр персонализированной медицины", аспирант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0009-0009-1337-5446, Козлова С. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-9967-697X,

Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., зав. НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, зав. кафедрой факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

ИЛ — интерлейкин, КГНП — клональный гемопоэз неопределённого потенциала, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VAF — Variant Allele Fraction.

Рукопись получена 24.06.2024

Рецензия получена 02.09.2024

Принята к публикации 09.09.2024



Для цитирования: Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Шляхто Е. В. Клональный гемопоэз неопределённого потенциала и хроническая сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6016. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6016. EDN YKTEAU

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure

Lyasnikova E. A., Ivanchenko L. Yu., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V.

Modern studies demonstrate that clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is a risk factor for the development and prognosis of heart failure (HF) of various origin. The pathophysiology and consequences of CHIP are gene-specific. The mechanisms involved in this process are complex and indicate the central role of systemic and myocardial inflammation, including the immune response dependent on the inflammasome/interleukin-1 β /interleukin-6 cascade. CHIP and associated inflammatory pathways represent a powerful potential target, which rationales the research in the area of various HF stages and markers of this genetic phenomenon. A better understanding of the interactions between mutant clones, immune pathways, chronic inflammation and clinical implementation in HF may be important in the context of precision and personalized medicine.

Keywords: heart failure, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, inflammation.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075-15-2022-301 dated April 04, 2022).

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

Lyasnikova E. A.* ORCID: 0000-0003-0613-829X, Ivanchenko L. Yu. ORCID: 0009-0009-1337-5446, Kozlova S. N. ORCID: 0000-0002-9967-697X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: elka77@mail.ru

Received: 24.06.2024 **Revision Received:** 02.09.2024 **Accepted:** 09.09.2024

For citation: Lyasnikova E. A., Ivanchenko L. Yu., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6016. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6016. EDN YKTEAU

Ключевые моменты

- Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) является фактором риска развития и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от её этиологии.
- Хроническое воспаление играет связующую роль между КГНП и клинической реализацией ХСН.
- Понимание сложных взаимодействий между мутантными клонами, иммунными путями и хроническим воспалением может иметь важный потенциал в разработке алгоритмов персонализированного подхода в рамках превентивной кардиологии и терапевтических мероприятий у людей с КГНП.

Растущая проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему ассоциирована с высокой инвалидизацией и смертностью, что определяет поиск мер профилактической направленности. Использование шкал прогноза в алгоритмах маршрутизации пациентов поддерживается современными рекомендациями и может оптимизировать лечение [1]. Вместе с тем прогнозирование исходов у больных с сердечной недостаточностью (СН) затруднено из-за старения населения и мультиморбидности. Поиск новых риск-стратифицированных маркеров и усовершенствование методов прогноза у пациентов с ХСН в условиях постоянного улучшения подходов к менеджменту, разработки новых терапевтических возможностей и цифровой обработки информации продолжается.

Многочисленные исследования подтверждают связь системного воспаления как с факторами кардио-метаболического риска, непосредственно атеросклерозом, так и СН. Являясь причинно-следственным звеном при СН, воспаление играет немаловажную роль в патогенезе заболевания и ассоциировано с её неблагоприятным исходом независимо от традиционных показателей, таких как фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и функциональный класс (ФК) [2, 3]. Принимая во внимание этот факт, в последнее десятилетие активно ведется поиск мишеней, ассоциируемых с воспалением, для профилактических и лечебных вмешательств в зоне ХСН.

Недавние исследования в области технологии полногеномного секвенирования нового поколения позволили выявить клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (КГНП) (clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)), характеризующийся приобретенными соматическими мутациями

Key messages

- Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is a risk factor for the development and prognosis of heart failure (HF) regardless of its origin.
- Chronic inflammation plays a linking role between CHIP and the clinical implementation of HF.
- Understanding the complex interactions between mutant clones, immune pathways and chronic inflammation may have important potential in the development of personalized approach algorithms in CHIP.

с лейкогенным потенциалом в течение жизни и формированием популяций мутантных клонов провоспалительных иммунных клеток, присутствующих в костном мозге и циркуляции. КГНП рассматривается как своеобразная мутационно-специфическая адаптация к изменению окружающей среды. Опубликованные данные указывают на то, что генетическая предрасположенность и внешние факторы, такие как химиотерапия и радиация, наряду с метаболическими и воспалительными стрессами способствуют соматическим мутациям гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к преимуществам клеточного выживания и клональному расширению (экспансии) клеток этой линии [4]. КГНП на текущий момент определяется, если частота вариантного аллеля (Variant Allele Fraction (VAF)) мутации "драйверного" гена КГНП $\geq 2\%$, при этом критерии гематологической неоплазии, дисплазии или цитопении отсутствуют [5, 6]. Надо отметить, что современные методы технологии секвенирования позволяют обнаруживать мутации КГНП с гораздо более низкой частотой. В любом случае это распространенное явление, тесно связанное со старением и способствующее формированию генетически отличной субпопуляции циркулирующих лейкоцитов, в последние 5 лет все чаще рассматривается как фактор риска (ФР) ряда возраст-ассоциированных состояний, включая не только гемобластозы, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Впервые Jaiswal S, et al. (2014) продемонстрировали связь КГНП с общей смертностью и двукратным увеличением риска развития атеросклеротических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и ишемический инсульт [7]. Этой же группой ученых у носителей мутаций КГНП были выявлены более выраженная кальцификация коронарных артерий по данным компьютерной томографии и более высокая частота развития инфаркта миокарда в молодом возрасте (у мужчин <40 лет и женщин <50 лет) по сравнению

с лицами без КГНП [8]. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования на животных показали связь КГНП с большим спектром и других ССЗ, в патогенезе которых задействованы различные механизмы воспаления, включая аортальный стеноз, венозный тромбоз и легочную гипертензию [9–12]. В последнее время накапливаются данные, указывающие на роль КГНП в развитии и прогнозе СН, как ишемической, так и неишемической этиологии, чему и посвящён представленный обзор.

Клональный гемопоэз, воспаление и СН: патофизиологические аспекты

Надо подчеркнуть, что клональная экспансия клеток гемопоэтической системы с генетическими изменениями ("драйверными" мутациями), дающими этим клеткам определенные преимущества в пролиферации и/или устойчивость к неблагоприятным факторам по сравнению с остальными гемопоэтическими клетками, увеличивается с возрастом и обнаруживается в основном после 50 лет. В указанном возрастном диапазоне у большинства индивидуумов присутствуют бремя кардиометаболических рисков, проявления патологии сердечно-сосудистой системы той или иной степени выраженности, доклинические и клинически выраженные стадии СН, что может затруднять оценку причинно-следственных связей. Распространенность КГНП очень низка в возрасте до 40 лет, у лиц в возрасте 60 лет достигает примерно 5% и резко возрастает до 30–40% у людей старше 80 лет [7]. Однако ввиду непостоянства темпов накопления мутантных клонов признаки клонального гемопоэза могут наблюдаться и в более молодом возрасте [8, 13–15].

Механизмы, ответственные за развитие КГНП и его связь с ССЗ, изучены лишь частично. К основным процессам, связанным с превалированием созревания одних клонов над другими при КГНП, относят: потерю баланса между самообновлением и дифференцировкой гемопоэтических стволовых клеток, повышение устойчивости клонов к внешним воздействиям и защиту клона от воспаления. Чаще всего "драйверные" мутации КГНП, ассоциируемые с ССЗ, описаны в генах, кодирующих эпигенетические регуляторы (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*), сигнальные белки медиаторов воспаления (*JAK2*), компоненты сплайсинга (*SRSF2* и *SF3B1*) и факторы, участвующие в процессах повреждения ДНК и клеточной гибели (*PPM1D* и *TP53*) [16, 17]. Немаловажно подчеркнуть, что спектр и частота генетических вариантов, ассоциируемых с КГНП и сердечно-сосудистыми событиями, непрерывно обсуждаются и продолжают уточняться. В ряде единичных популяционных исследований не было продемонстрировано зависимости между наиболее частыми мутациями генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* и коронарной болезнью

сердца, а также ишемическим инсультом. В то же время КГНП наряду с возрастом и гематологически-ми неоплазиями, был связан с курением и наличием/дебютом коморбидностей, ассоциируемых с данной вредной привычкой: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), эмфиземой, раком легкого, заболеваниями периферических артерий [18].

На текущий момент существуют убедительные доказательства, что негативные эффекты КГНП в развитие ССЗ носят геноспецифичный характер, но имеют общий знаменатель, а именно способствуют провоспалительному состоянию, которое характерно для стареющих тканей, из-за усиленного производства мутантными клетками ряда медиаторов воспаления, включая интерлейкин (ИЛ)-1 бета (ИЛ-1 β) и ИЛ-6 [14, 19]. Результаты исследований на животных моделях показывают, что серия мутаций, связанных с этим феноменом, формируют ответ мутантного клона на течение иммунологических процессов. Потомство мутантных клонов генерирует воспалительную среду, к которой оно устойчиво, это дает определённое преимущество перед клетками без мутаций, способствуя клональному доминированию [20, 21].

В экспериментальных исследованиях обнаружена связь мутации *TET2* с повышенной экспрессией моноцитами ИЛ-1 β и ИЛ-6 непосредственно или опосредованно через NLRP3-инфламмосомный путь, в т.ч. в самом миокарде при СН [22, 23]. С помощью РНК-секвенирования единичных клеток продемонстрирована повышенная экспрессия воспалительных генов каскада NLRP3-инфламмосома/ИЛ-1 β /ИЛ-6 в моноцитах пациентов с СН, несущих мутации *DNMT3A*, по сравнению с моноцитами, полученными от пациентов с СН без мутаций данного гена. Более того, в этой работе носители мутации *DNMT3A* дополнительно характеризовались воспалительным транскриптомом, ассоциированным с увеличением экспрессии факторов, способствующих адгезии моноцитов к эндотелию и активации Т-клеточного звена иммунной системы [24]. Эксперименты с использованием методологии лентивирусного вектора/CRISPR/Cas9 выявили, что инактивация *TET2* и *DNMT3A* одинаково способствовала индукции ангиотензин II опосредованной гипертрофии и дисфункции миокарда, сердечному и почечному фиброзу, имея, однако, геноспецифичные различия в экспансии мутантных гемопоэтических клеток в миокард и различные паттерны экспрессии провоспалительных молекул. Деактивация *TET2* способствовала экспрессии лиганда 5 мотива хемокина СС (CCL5), тогда как при деактивации *DNMT3A* увеличивалась экспрессия лигандов СХС хемокинов макрофагами [25].

В экспериментальных мышинных моделях СН с низкой ФВ (СНнФВ) ишемической и неишемической этиологии с мутациями p.V617F в гене *JAK2* КГНП

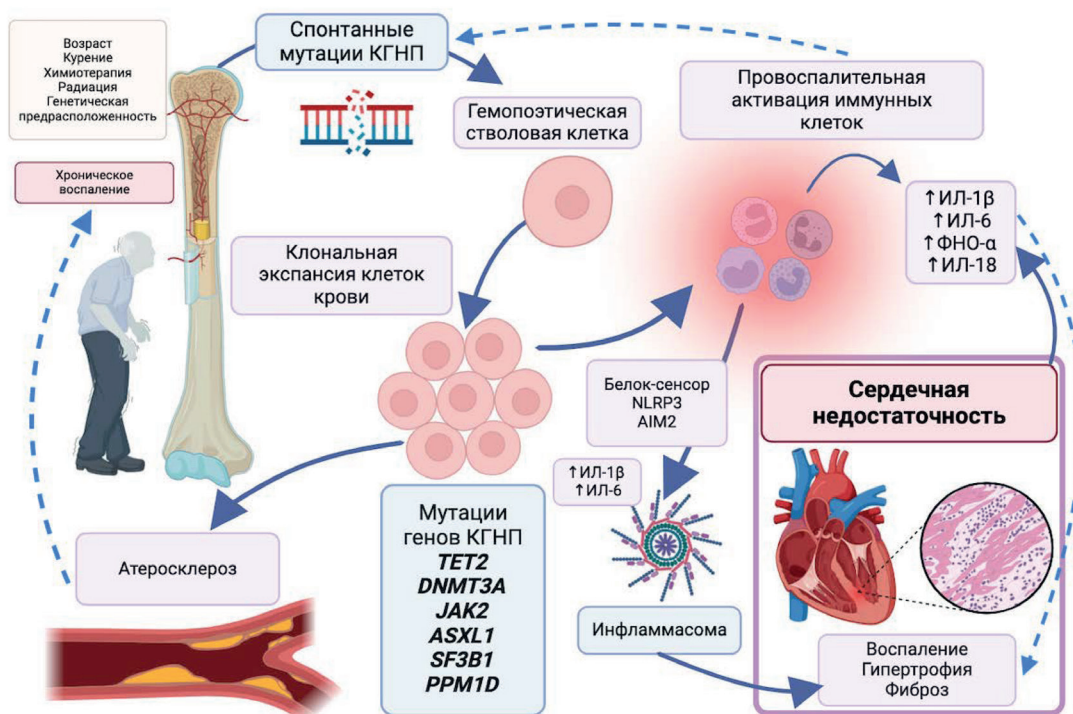


Рис. 1. КГНП, воспаление и СН.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, КГНП — клональный гемопоэз неопределенного потенциала, ФНО-α — фактор некроза опухоли.

продемонстрированы активация инфламасомного комплекса через другой белок-сенсор — AIM2, с последующей повышенной экспрессией ИЛ-1 и ИЛ-6 макрофагами в миокарде мышей и более выраженные неблагоприятные структурно-функциональные изменения сердечной мышцы по сравнению с животными без мутаций [26, 27]. На сегодняшний день многочисленные данные подтверждают, что при наличии мутации *JAK2* значительно возрастают риски венозного и артериального тромбоза, в т.ч. вследствие увеличения образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, способствующих дисрегуляции гемостаза, при таких провоспалительных состояниях, как рак и атеросклероз [10, 28–30].

Помимо вышеперечисленных цитокинов, повышение фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) наблюдалось в циркулирующих моноцитах пациентов с СН (включая пациентов с аортальным стенозом) с *DNMT3A* и *TET2* "драйверными" мутациями, а также в мышечных моделях СН с мутацией *JAK2* [26, 31].

Менее известно о том, как мутации *ASXL1*, *SF3B1*, *SRSF2* и другие "драйверные" гены КГНП влияют на иммунную функцию. Продemonстрировано, что более высокий уровень циркулирующего ИЛ-6 наблюдался у носителей *ASXL1*, тогда как уровень циркулирующего ИЛ-18 повышался у лиц с *SF3B1* [16].

Очевидно, мутации *TP53* и *PPM1D* КГНП, ассоциируемые с повреждением ДНК, распространены

после химио- или лучевой терапии онкологических заболеваний и могут быть связаны с различными типами миокардиальной дисфункции. На мышечных моделях было показано, что мутации *TP53* приводят к росту антрациклиновой кардиотоксичности в т.ч. за счет усиленного транспорта нейтрофилов в поврежденный миокард и повышения экспрессии ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α [32]. Аналогично вышеприведенным экспериментальным исследованиям по *TET2* мутации *PPM1D*, полученные с помощью CRISPR/Cas9 технологии, вызывали более высокие уровни экспрессии ИЛ-1β макрофагами, а неблагоприятные ремоделирующие эффекты на миокард при введении ангиотензина II были предотвращены с помощью ингибитора NLRP3 [33]. Этот факт позволяет предположить, что *PPM1D* мутации опосредуют кардиотоксичность и неблагоприятное ремоделирование сердца, по крайней мере, частично, через тот же цитокиновый путь, что и мутации *TET2* [12].

Важно отметить, что воспаление само по себе и провоспалительные цитокины, в частности, способны стимулировать клональную пролиферацию и экспансию гемопоэтических клеток мутировавших клонов [4, 34, 35]. Утяжеление провоспалительного статуса наряду с увеличением пула мутантных миелоидных клеток, ускоряет атеросклероз и ассоциированные с ним осложнения. Интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18), ФНО-α, другие воспалительные мо-

лекулы, непосредственно миокардиальное воспаление способствуют гипертрофии и фиброзу миокарда, и, как следствие, дезадаптивному ремоделированию сердца и СН [17, 23, 28, 31, 36, 37]. Несмотря на то, что иммунологические пути, связанные с возникновением КГНП и риском ССЗ, продемонстрированные в эксперименте, требуют дальнейшего изучения в клинике, в целом, большое количество данных указывает на наличие петли положительной обратной связи между КГНП и воспалением, лежащем в основе ряда возраст-ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистого континуума, исходом которого является СН [20, 38] (рис. 1).

Клональный гемопоэз и ФР СН

Надо констатировать, что ФР или ассоциированные заболевания КГНП являются признанными классическими факторами, увеличивающими вероятность развития СН. Возраст, курение, малоподвижный образ жизни, нездоровая диета, терапия по поводу онкологического заболевания, преждевременная менопауза, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания и загрязнения окружающей среды предрасполагают к соматическим мутациям и КГНП, являясь одновременно причинами развития патологий доклинических стадий ХСН [5, 39].

КГНП глубоко взаимосвязан с дебютом и прогрессированием таких провоспалительных состояний, лежащих в основе возникновения СН преимущественно с сохраненной ФВ (СНсФВ), как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, ХОБЛ и хроническая болезнь почек. Ряд исследований связывают КГНП с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [40]. Однако продемонстрировано, что и эти коморбидные состояния, в свою

очередь, способны стимулировать клональный гемопоэз [4, 17, 41-43].

Представленные нами ранее доклинические данные о том, что мутации КГНП усиливают кардиотоксичность антрациклинов, подтверждены в исследовании на людях: у взрослых пациентов с лимфомой, получавших лечение доксорубицином, исходное наличие мутаций *TET2* в 5 раз увеличивало риск снижения ФВ ЛЖ в течение 4,3 лет наблюдения [44].

Надо подчеркнуть, что исследования связи ФР ССЗ с КГНП все еще ограничены и не всегда имеют однозначный характер. Предполагается, что дислипидемия может усиливать провоспалительный эффект КГНП, в то же время клинические работы не подтвердили повышенную распространенность гиперхолестеринемии у пациентов с "драйверными" мутациями клонального гемопоэза [17]. Более того, курение, являясь признанным виновником риска ССЗ, значимо повышает вероятность данного феномена. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях на животных показано, что соматические мутации связаны с развитием и тяжестью ХОБЛ, но не зависят от возраста и кумулятивного воздействия дыма [41].

Клональный гемопоэз и СН: клинические исследования

Ряд клинических обсервационных работ последних 5 лет демонстрирует тесную связь между носительством мутаций КГНП и фактом возникновения, а также исходом СН. Спектр, встречаемость и прогностическая значимость генетических вариантов КГНП у пациентов с ХСН продолжают уточняться. Обзор текущих клинических данных по КГНП и СН представлен в таблице 1.

Таблица 1

Обзор текущих клинических данных по КГНП и СН

Автор, год	Когорта, дизайн исследования	Гены КГНП*	Результаты исследования
Yu B, et al. (2021) [45]	56597 участников: 5 популяционных когорт (ARIC, CHS; JHS; UKBB; WHI) Средний возраст 58 лет 3406 (6%) случаев КГНП Наблюдение 20 лет: у 4694 (8,3%) развитие СН	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>JAK2</i>	Увеличение риска развития СН (ОР 1,25; 95% ДИ: 1,13-1,38) при мутациях в генах <i>ASXL1</i> , <i>TET2</i> и <i>JAK2</i> , но не <i>DNMT3A</i> Увеличение риска развития СН для больших клонов (VAF >10%): ОР 1,29; 95% ДИ: 1,15-1,44
Scolari FL, et al. (2022) [47]	341 пациент с кардиогенным шоком (преимущественно неишемической этиологии) ФВ ЛЖ 26±12% vs 345 пациента амбулаторной выборки с СНнФВ ФВ ЛЖ 27±10% Медиана возраста для обеих групп 58 лет Наблюдение: 30 дней; 90 дней; 3 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i>	У пациентов с кардиогенным шоком наблюдается более высокая распространенность КГНП (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,0-2,1) Снижение выживаемости среди пациентов с КГНП в разных временных точках: 30 дней: ОР 2,7; 95% ДИ: 1,3-5,7; 90 дней: ОР 2,2; 95% ДИ: 1,3-3,9; 3 года: ОР 1,7; 95% ДИ: 1,1-2,8
Shi C, et al. (2023) [46]	705 участников: Когорта PREVEND Медиана возраста 65 лет Наблюдение 11,5 лет Сравнение 358 пациентов с дебютом СНнФВ/СНсФВ vs 347 пациентов без СН	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i>	КГНП коррелировал с факторами риска и биомаркерами СН Увеличение риска развития СН во всей исследуемой популяции при мутации <i>DNMT3A</i> (ОР 1,52; 95% ДИ: 1,10-2,10) КГНП увеличивал риск развития СН у лиц <65 лет

Таблица 1. Продолжение

Автор, год	Когорта, дизайн исследования	Гены КГНП*	Результаты исследования
Dorsheimer L, et al. (2019) [48]	200 пациентов с СНнФВ II ФК ишемической этиологии Когорта исследований эффектов интракоронарного введения аутологичных СКК Медиана возраста 65 лет Анализ моноклеарных клеток костного мозга 38 (18,5%) случаев КГНП Наблюдение 4,4 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i>	Более высокая смертность с госпитализацией по поводу СН среди носителей <i>DNMT3A/TET2</i> (ОР 2,1; 95% ДИ: 1,1-4,0) Более высокая смертность связана с большим размером клона
Abplanalp WT, et al. (2020) [24]	Носители КГНП: 8 пациентов с тяжелым дегенеративным аортальным стенозом и 6 пациентов с СН ишемической этиологии vs 3 здоровых пациента группы-контроля Средний возраст 75,7 лет	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i>	Секвенирование моноцитов КГНП (<i>TET2</i> + <i>DNMT3A</i>) vs контроль В группе КГНП наблюдалась повышенная экспрессия: ИЛ-1β, рецептора ИЛ-6, комплекса NLRP3-инфламмосома, CD163
Assmus B, et al. (2020) [49]	419 пациентов СНнФВ преимущественно II-III ФК ишемической этиологии Медиана возраста 63 года Анализ моноклеарных клеток костного мозга или периферической крови 56,2% случаев КГНП (<i>DNMT3A</i> или <i>TET2</i>) с VAF >0,5% Наблюдение 5 лет	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i>	Более высокая 5-летняя смертность среди носителей КГНП: при наличии мутации в одном из генов <i>DNMT3A</i> или <i>TET2</i> : 29% (95% ДИ: 11-46%); при наличии мутации в генах <i>DNMT3A</i> и <i>TET2</i> : 42% (95% ДИ: 26-57%) vs без КГНП: 18% (95% ДИ: 14-21%)
Cremer S, et al. (2020) [52]	419 пациентов с СНнФВ ишемической этиологии, преимущественно II ФК Медиана возраста 63 года Анализ моноклеарных клеток костного мозга или периферической крови 36,7% случаев КГНП с VAF <2% Наблюдение 4 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> , <i>SRSF2</i>	Более высокая смертность среди носителей КГНП Более высокая смертность, связанная с размером клона Более высокая смертность, связанная с количеством мутаций
Kiefer KC, et al. (2021) [50]	399 пациентов с СНнФВ ишемической этиологии II ФК Медиана возраста 63 года 87% случаев КГНП с VAF ≥0,5% Наблюдение 3,95 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>SRSF2</i>	Мутации в <i>CBL</i> , <i>CEBPA</i> , <i>EZH2</i> , <i>GNB1</i> , <i>PHF6</i> , <i>SMC1A</i> , <i>SRSF2</i> связаны с более высокой смертностью независимо от <i>TET2/DNMT3A</i>
Palomo L, et al. (2021) [53]	60 пациентов с СН ишемической (41,7%) и неишемической (58,3%) этиологии ФВ ЛЖ 40,1±13,4% 17 (28%) случаев с КГНП Наблюдение 3,6 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i>	Мутация <i>DNMT3A</i> ассоциируется с диастолической дисфункцией Отсутствие увеличения смертности среди пациентов с КГНП (ОР 1,53; 95% ДИ: 0,45-5,24) Отсутствие увеличения числа случаев СН госпитализаций и смерти среди пациентов с КГНП (ОР 2,12; 95% ДИ: 0,79-5,71)
Pascual-Figal DA, et al. (2021) [51]	62 пациента с СНнФВ Неишемическая этиология 51,6% Средний возраст 74 года 24 (38,7%) случаев с КГНП Наблюдение 3,65 года	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i>	Прогрессирование СН среди пациентов с <i>DNMT3A/TET2</i> -мутациями независимо от этиологии СН Увеличение риска смерти (ОР 2,79; 95% ДИ: 1,31-5,92) Увеличение риска смерти или госпитализации в связи с СН (ОР 3,84; 95% ДИ: 1,84-8,04) Увеличение риска смерти по причине СН или госпитализация по поводу декомпенсации СН (ОР 4,41; 95% ДИ: 2,15-9,03)
Cochran J, et al. (2023) [55]	Когорты с КГНП: 81 пациент с СНсФВ (средний возраст 71±6 лет) vs 36 добровольцев группы контроля без СНсФВ (средний возраст 74±7 лет) Наблюдение за пациентами СНсФВ 5 лет	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>TP53</i> , <i>SF3B1</i>	Мутации <i>TET2</i> достоверно чаще встречались у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля У пациентов с СНсФВ КГНП был связан с ухудшением диастолической функции сердца и увеличением числа сердечно-сосудистых госпитализаций

Примечание: * — представлены только основные гены, обсуждаемые в статье, панель исследуемых генов может быть шире.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, КГНП — клональный гемопоэз неопределенного потенциала, ОР — отношение рисков, СКК — стволовые клетки костного мозга, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ARIC — Atherosclerosis Risk In Communities, study, CHS — Cardiovascular Health Study, JHS — Jackson Heart Study, PREVEND — Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease, UKBB — United Kingdom BioBank, WHI — Women's Health Initiative, VAF — Variant Allele Fraction.

Метаанализ 5 проспективных популяционных исследований с участием 56597 человек (средний возраст участников 58 лет в исходной точке наблюдения) показал, что у носителей соматических мутаций КГНП, включая мутации *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, риск

развития СН в течение 20 лет повышался на 25% и не зависел от других традиционных причинных факторов. Мутация *ASXL1* была ассоциирована со снижением ФВ ЛЖ, и не было получено связей СН с мутацией *DNMT3A*. Авторы отметили отсутствие

влияния исходного наличия коронарной болезни на полученные связи КГНП с развитием СН. В то же время более высокий риск развития СН имели пациенты с большей представленностью клона (VAF >10%) [45]. В другом наблюдательном исследовании когорты Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) (медиана возраста участников 65 лет при включении) была выявлена связь КГНП с дебютом СН лишь в группе пациентов более молодого возраста (<65 лет). Индивидуальный анализ генов определил достоверные ассоциации мутации *DNMT3A* с развитием СН во всей исследованной когорте и фенотипом СНсФВ в группе более молодых участников. Надо отметить, что традиционные прогностические маркеры СН (натрийуретические пептиды и высокочувствительный тропонин) коррелировали с наличием КГНП в целом по группе и в группе пациентов <65 лет, в то время как в группе >65 лет корреляций с биомаркерами получено не было [46].

Одновременно накапливаются данные о связи КГНП с острыми формами СН. Продemonстрировано, что "драйверные" мутации *TET2*, *ASXL1* чаще встречаются у пациентов с кардиогенным шоком в большинстве случаев вследствие острой декомпенсации ХСН независимо от причинного фактора по сравнению со стабильными пациентами с СН амбулаторной выборки. Заметим, что данный феномен был ассоциирован с провоспалительным цитокиновым профилем и худшей выживаемостью этих больных, как в краткосрочной перспективе, так и на протяжении трехлетнего наблюдения [47].

Вследствие того, что коронарная болезнь сердца является одной из основных причин развития ХСН, большая часть клинических работ в зоне КГНП и ХСН описана при СНсФВ ишемической этиологии. Ряд обсервационных ретроспективных исследований демонстрируют, что КГНП является возможным ФР развития СНсФВ и неблагоприятного прогноза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) [48-50]. Опубликованные данные на сегодняшний день не дают однозначной оценки связи КГНП с возрастом пациентов СНсФВ ишемической этиологии. Рядом авторов показано, что частота выявления "драйверных" мутаций на 5-10% превышает аналогичные показатели по сравнению с обычной непрофилированной популяцией и лицами с ишемической болезнью сердца, составляя 10-27% у пациентов в возрасте 50-79 лет [7, 48]. В дополнение к этому продемонстрирована высокая встречаемость мутаций КГНП с VAF $\geq 0,5\%$ у пациентов с СНсФВ и ПИКС старше 50 лет независимо от возрастной категории [50].

Можем заметить, что клинические работы, посвященные прогностической значимости КГНП, в подавляющем большинстве носят ретроспективный характер. В исследовании Dorsheimer L, et al.

(2019) наличие мутаций *DNMT3A* или *TET2* у пациентов СНсФВ и ПИКС в 2 раза увеличивало риск смерти и комбинированной конечной точки (смерти или госпитализации по поводу СН) на протяжении >4 лет наблюдения, причем неблагоприятный исход был в основном обусловлен прогрессированием ХСН и аритмиями, а не острыми коронарными событиями [48]. Аналогичные данные были получены в работе Pascual-Figal DA, et al. (2021), где было продемонстрировано влияние тех же "драйверных" генов КГНП на неблагоприятное течение СНсФВ в долгосрочной перспективе независимо от её этиологии. Наличие мутаций *DNMT3A* или *TET2* в 4 раза увеличивало риски смерти (включая внезапную сердечную смерть или смерть по причине терминальной СН) или госпитализации по причине СН даже с поправкой на такие традиционные прогностические риски, как возраст, коронарная болезнь сердца, ФВ ЛЖ, уровень натрийуретического пептида [51]. Наряду с предсказательной значимостью мутаций *DNMT3A* и *TET2*, смертность >40% на отрезке четырех лет наблюдения была показана у пациентов с СНсФВ ишемической этиологии, имеющих "драйверные" мутации *SRSF2*, *PPM1D* и других генов [52]. Эта же группа исследователей и прочие авторы сообщили о влиянии на исходы СНсФВ не только мутации гена, но и количества мутаций и размера мутантного клона КГНП [49, 50, 52]. Например, среди пациентов СН, носителей ≥ 2 мутаций КГНП, риск смерти увеличивался вдвое по сравнению с лицами, имеющими одну мутацию, аналогичная закономерность прослеживалась при большем размере клона [52].

В то же время анализ выборки пациентов ХСН I-III ФК и ФВ ЛЖ $40,1 \pm 13,4\%$ (в 52% случаев больные имели неишемическую этиологию ХСН) не выявил корреляций КГНП с трехлетним прогнозом, при этом "драйверная" мутация *DNMT3A* ассоциировалась с диастолической дисфункцией в исходной точке исследования [53].

Нездоровое старение и широко распространенные сопутствующие заболевания вызывают хроническое системное низкоуровневое воспалительное состояние, которое способствует неблагоприятному ремоделированию миокарда и развитию СНсФВ. Воспалительные пути, лежащие в основе парадигмы большинства патофизиологических фенотипов СНсФВ, имеют поразительное сходство с воспалительными профилями, которые обусловлены КГНП [17, 54]. Однако клинические данные, посвященные КГНП и СНсФВ, крайне немногочисленны. В дополнение к указанным выше исследованиям, демонстрирующим ассоциацию мутации *DNMT3A* с развитием СНсФВ в группе пациентов младше 65 лет и диастолической дисфункцией, следует упомянуть еще одну работу, в которой сравнивались немно-

численные когорты с КГНП и была показана достоверно более частая встречаемость мутации *TET2* у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля. Более того, в исходной точке клоны КГНП, в т.ч. мутации *DNMT3A/TET2*, были связаны с ухудшением диастолической функции сердца и увеличением числа сердечно-сосудистых госпитализаций на протяжении пятилетнего наблюдения [55].

Продолжая обсуждение прогностической значимости КГНП, упомянем вторичный анализ исследования CANTOS (Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcomes Study; Исследование противовоспалительных свойств канакинумаба (моноклонального антитела, нейтрализующего ИЛ-1 β , являющийся, как уже обсуждалось ранее, частью воспалительного каскада NLRP3-инфламмосомы) на тромботические события). Напомним, что в течение 5 лет изучали, может ли снижение воспаления у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, снизить риски повторных ишемических событий. Последующая оценка роли маркеров КГНП на исходы в данном исследовании выявила, что у пациентов, имеющих мутацию *TET2*, риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти) снижался на 62% на фоне приёма канакинумаба по сравнению с приёмом плацебо [56]. Этот факт, наряду с клонами большего размера, позволяет предположить, что определенные фенотипы пациентов с КГНП могут лучше отвечать на противовоспалительную терапию [17, 56].

Растущее количество доказательств связующей роли провоспалительных цитокинов между КГНП и ССЗ обосновывает идею о том, что уменьшение воспаления путем воздействия на различные аспекты иммунологического каскада, ассоциированного с КГНП, может снизить атерогенез и риски определенных фенотипов СН и/или ее декомпенсации. Данный подход представляет интерес для клинических исследований. Рассматриваются потенциальные терапевтические мишени для супрессирования воспаления у пациентов с КГНП: ингибирование компонентов инфламмосом NLRP3 или AIM2, воспалительных путей, ассоциируемых с ними (ИЛ-1 β , ИЛ-6), или использование препаратов, специфичных для мутаций КГНП [57]. Ряд клинических исследований проводится в этой зоне (NCT05177822, NCT03797001, NCT04705987), однако они не затрагивают КГНП. На текущий момент зарегистрированы 2 протокола, направленных на патологическое воспаление у пациентов с КГНП: исследование I фазы ингибитора NLRP3 селнофласта у больных с коронарным атеросклерозом и повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка, в рам-

ках которого запланировано подысследование, сосредоточенное на людях с патогенным вариантом *TET2* КГНП; и исследование II фазы по колхицину у пациентов с КГНП и ишемической СНсФВ [17].

Нельзя не коснуться обсуждения другой возраст-ассоциируемой патологии, тесно связанной с ХСН — это аритмии, и прежде всего, фибрилляции предсердий (ФП). Недавно проведенные исследования предоставляют убедительные генетические данные, подтверждающие мнение о том, что КГНП представляет собой новый ФР ФП и широкого спектра других суправентрикулярных, бради- и желудочковых аритмий [58-60]. Используя высокочувствительное таргетное секвенирование в когорте пациентов Восточноазиатского происхождения (возраст 50-79 лет, 1004 пациента с ФП и 3341 пациент без ФП), Ahn HJ, et al. (2024) показали, что распространенность мутаций КГНП (преимущественно *DNMT3A* и *TET2*) была в 1,3-1,7 раза выше у пациентов с ФП, даже с поправкой на возраст, пол, курение, индекс массы тела, СД и артериальную гипертензию. Проведя независимый анализ 21286 субъектов с ФП биобанка Великобритании, дополнительно авторы установили, что пациенты с ФП и КГНП имеют более высокие риски неблагоприятных клинических исходов. Комбинированная конечная точка (СН, ишемический инсульт или смерть) на протяжении среднего периода наблюдения 4 года регистрировалась на 32% чаще у носителей КГНП, чем у пациентов без мутаций [59]. В другом крупном исследовании с применением полноэкзомного секвенирования 410702 участников (медиана возраста 58 лет) была показана связь КГНП с возникновением ФП (наблюдение ~11 лет), при этом наиболее значимая ассоциация прослеживалась с сплайсосомными генами и мутациями *TP53* и *PPM1D*. Надо отметить, что геноспецифичный анализ выявил связи повышенного риска любых аритмий, особенно остановки сердца, со всеми "драйверными" генами КГНП, за исключением *DNMT3A*. Авторы обнаружили ассоциацию КГНП с большим объемом фиброза по данным магнитно-резонансного исследования (T1-картирование) миокарда; эта связь была сильнее при увеличении размера клона и наличии "драйверного" гена *TET2* [60].

Как уже упоминалось, КГНП тесно ассоциирован с другим состоянием — раком, что позволяет позиционировать этот феномен как связующее звено между онкологическими и ССЗ [61]. Многочисленные эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске развития рака у пациентов с СН и наоборот, — СН у онкологических больных, подтверждая взаимовлияние и общность ряда моментов патогенеза при этих патологиях. Для обоих состояний характерны одинаковые ФР, включая старение, нездоровый образ жизни, ожирение и СД, а также

основные патофизиологические механизмы: нейро-гормональная активация, метаболическое ремоделирование, хроническое воспаление и КГНП [62–64]. В связи с вышеуказанным, а также учитывая высокую распространенность КГНП у онкологических пациентов, ранее проходивших лечение, признается целесообразность дальнейших мультидисциплинарных исследований для лучшего понимания общности патогенеза КГНП, рака и ССЗ, что существенно может расширить сферу кардиоонкологии в аспекте персонализированного управления сердечно-сосудистыми рисками [61, 65].

И наконец, хотелось бы отметить, что современные пациенты с ХСН российской популяции имеют средний возраст 65 лет и высокое бремя сопутствующих заболеваний, включая нозологии, ассоциируемые с КГНП [66]. Стоит подчеркнуть, что молекулярно-генетические маркеры вносят незначительный вклад в прогноз заболеваний полигенной этиологии, а этнические особенности здорового образа жизни, экологические и социальные риски потенциально способны оказывать влияние на представленность молекулярных маркеров КГНП. Вышеизложенное подчеркивает актуальность проведения национальных генетических исследований в этой области, в т.ч. на российской выборке пациентов.

Заключение

Оценивая текущие данные, можно констатировать, что понимание механизмов КГНП значительно расширилось за последние 5 лет, но все же эта область научных интересов продолжает пополняться новыми фактами. КГНП представляет собой распространенное и, возможно, неизбежное последствие старения. Носители мутировавших клонов подвер-

гаются повышенному риску не только онкологических заболеваний, но и неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Современные исследования дают убедительные основания полагать, что КГНП является биомаркером развития и прогрессирования ХСН независимо от её этиологии, однако клиническая реализация данного феномена у мультиморбидных пациентов в долгосрочной перспективе на фоне современной болезнь-модифицируемой терапии требует уточнения.

В настоящее время для людей с КГНП не существует методов лечения, которые могли бы снизить риск онкопатологии или ССЗ. Это определяет вектор направления фундаментальных и трансляционных исследований для выявления генно-специфических механизмов заболеваний и определения таргетных подгрупп пациентов. В этой связи не вызывает сомнения, что КГНП и ассоциируемые с ним воспалительные пути представляют собой мощную терапевтическую мишень, что обуславливает актуальность научных работ в зоне различных стадий ХСН и маркеров КГНП, потенциально подходящих для иммунотерапевтических препаратов.

В целом, можно заключить, что понимание сложных взаимодействий между мутантными клонами, иммунными путями и хроническим воспалением будет иметь важное значение в разработке алгоритмов персонализированного подхода профилактических, терапевтических и реабилитационных мероприятий у людей с КГНП.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1324–40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
- Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060–7. doi:10.1161/01.cir.102.25.3060.
- Florez MA, Tran BT, Wathan TK, et al. Clonal hematopoiesis: Mutation-specific adaptation to environmental change. *Cell Stem Cell*. 2022;29(6):882–904. doi:10.1016/j.stem.2022.05.006.
- Haring B, Wissel S, Manson JE. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis as Drivers of Age-Related Cardiovascular Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(8):1049–58. doi:10.1007/s11886-022-01724-2.
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9–16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488–98. doi:10.1056/NEJMoa1408617.
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111–21. doi:10.1056/NEJMoa1701719.
- Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(8):933–9. doi:10.1093/eurheartj/ehz591.
- Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018;10(436):eaan8292. doi:10.1126/scitranslmed.aan8292.
- Kimishima Y, Misaka T, Yokokawa T, et al. Clonal hematopoiesis with JAK2V617F promotes pulmonary hypertension with ALK1 upregulation in lung neutrophils. *Nat Commun*. 2021;12(1):6177. doi:10.1038/s41467-021-26435-0.
- Jensen JL, Easaw S, Anderson T, et al. Clonal Hematopoiesis and the Heart: a Toxic Relationship. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(5):455–63. doi:10.1007/s11912-023-01398-1.
- Sleptsov AA, Nazarenko MS, Puzyrev VP. Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal hematopoiesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5511. (In Russ.) Слепцов А.А., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Общее в атеро и канцерогенезе: клональный гемопоэз. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5511. doi:10.15829/1560-4071-2023-5511.
- Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, et al. Genetic Interleukin 6 Signaling Deficiency Attenuates Cardiovascular Risk in Clonal Hematopoiesis. *Circulation*. 2020;141(2):124–31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044362.
- Mayerhofer E, Strecker C, Becker H, et al. Prevalence and Therapeutic Implications of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2023;54(4):938–46. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041416.
- Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature*. 2020;586(7831):763–8. doi:10.1038/s41586-020-2819-2.
- Sikking MA, Stroeks SLVM, Waring OJ, et al. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential From a Heart Failure Specialist's Point of View. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(15):e030603. doi:10.1161/JAHA.123.030603.

18. Stacey SN, Zink F, Halldorsson GH, et al. Genetics and epidemiology of mutational barcode-defined clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2023;55(12):2149-59. doi:10.1038/s41588-023-01555-z.
19. Kandarakov O, Belyavsky A. Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Diseases and Hematopoietic Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7902. doi:10.3390/ijms21217902.
20. Challen GA, Goodell MA. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones. *Blood.* 2020;136(14):1590-8. doi:10.1182/blood.202006510.
21. Avagyan S, Henninger JE, Mannherz WP, et al. Resistance to inflammation underlies enhanced fitness in clonal hematopoiesis. *Science.* 2021;374(6568):768-72. doi:10.1126/science.aba9304.
22. Zhang Q, Zhao K, Shen Q, et al. Tet2 is required to resolve inflammation by recruiting Hdac2 to specifically repress IL-6. *Nature.* 2015;525:389-93. doi:10.1038/nature15252.
23. Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):875-86. doi:10.1016/j.jacc.201712.037.
24. Abplanalp WT, Cremer S, John D, et al. Clonal Hematopoiesis-Driver DNMT3A Mutations Alter Immune Cells in Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(2):216-28. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317104.
25. Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;123(3):335-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313225.
26. Sano S, Wang Y, Yura Y, et al. JAK2V617F-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Pathological Remodeling in Murine Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(6):684-97. doi:10.1016/j.jacbs.2019.05.013.
27. Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis. *Nature.* 2021;592(7853):296-301. doi:10.1038/s41586-021-03341-5.
28. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137-44. doi:10.1038/s41569-019-0247-5.
29. Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders. *Blood.* 2020;136(14):1606-14. doi:10.1182/blood.2019000989.
30. Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 V617F Mice. *Circulation Research.* 2018;123:e35-e47. doi:10.1161/circresaha.118.313283.
31. Abplanalp WT, Mas-Peiro S, Cremer S, et al. Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with inflammatory gene expression in patients with severe degenerative aortic valve stenosis or chronic posts ischemic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1170-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.2468.
32. Sano S, Wang Y, Ogawa H, et al. TP53-mediated therapy-related clonal hematopoiesis contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy by augmenting a neutrophil-mediated cytotoxic response. *JCI Insight.* 2021 Jul 8;6(13):e146076. doi:10.1172/jci.insight.146076.
33. Yura Y, Miura-Yura E, Katanasaka Y, et al. The Cancer Therapy-Related Clonal Hematopoiesis Driver Gene Ppm1d Promotes Inflammation and Non-Ischemic Heart Failure in Mice. *Circ Res.* 2021;129(6):684-98. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319314.
34. Liao M, Chen R, Yang Y, et al. Aging-elevated inflammation promotes DNMT3A R878H-driven clonal hematopoiesis. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12:678-91. doi:10.1016/j.apsb.2021.09.015.
35. Abegunde SO, Buckstein R, Wells RA, et al. An inflammatory environment containing TNF α favors Tet2-mutant clonal hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2018;59:60-5. doi:10.1016/j.exphem.201711.002.
36. Yura Y, Sano S, Walsh K. Clonal Hematopoiesis: A New Step Linking Inflammation to Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(2):196-207. doi:10.1016/j.jacbs.2019.08.006.
37. Abplanalp WT, Schuhmacher B, Cremer S, et al. Cell-intrinsic effects of clonal hematopoiesis in heart failure. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2:819-34. doi:10.1038/s44161-023-00322-x.
38. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science.* 2019;366(6465):eaan4673. doi:10.1126/science.aan4673.
39. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):275-300. doi:10.1093/eurjpc/zwab147.
40. Van Deuren RC, Andersson-Assarsson JC, Kristensson FM, et al. Expansion of mutation-driven haematopoietic clones is associated with insulin resistance and low HDL-cholesterol in individuals with obesity. *bioRxiv.* 2021.05.12.443095. doi:10.1101/2021.05.12.443095.
41. Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J, et al. Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease. *Blood.* 2022;139(3):357-68. doi:10.1182/blood.2021013531.
42. Vlasschaert C, McNaughton AJM, Chong M, et al. Association of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential with Worse Kidney Function and Anemia in Two Cohorts of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(5):985-95. doi:10.1681/ASN.2021060774.
43. Komic L, Kumric M, Urlin H, et al. Obesity and Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: Allies in Cardiovascular Diseases and Malignancies. *Life (Basel).* 2023;13(6):1365. doi:10.3390/life13061365.
44. Hatakeyama K, Hieda M, Semba Y, et al. TET2 Clonal Hematopoiesis Is Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Patients With Lymphoma. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):141-3. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.098.
45. Yu B, Roberts MB, Raffield LM, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute TOP Med Consortium. Supplemental Association of Clonal Hematopoiesis with Incident Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(1):42-52. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.085.
46. Shi C, Aboumsallem JP, Suthahar N, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: associations with heart failure incidence, clinical parameters and biomarkers. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(1):4-13. doi:10.1002/ehf.2715.
47. Scolari FL, Abelson S, Brahmabhatt DH, et al. Clonal haematopoiesis is associated with higher mortality in patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1573-82. doi:10.1002/ehf.2588.
48. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4(1):25-33. doi:10.1001/jamacardio.2018.3965.
49. Assmus B, Cremer S, Kirschbaum K, et al. Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. *Eur Heart J.* 2021;42(3):257-65. doi:10.1093/eurheartj/ehaa845.
50. Kiefer KC, Cremer S, Pardali E, et al. Full spectrum of clonal haematopoiesis-driver mutations in chronic heart failure and their associations with mortality. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):1873-84. doi:10.1002/ehf2.13297.
51. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Diez-Diez M, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1747-59. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.028.
52. Cremer S, Kirschbaum K, Berkowitsch A, et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(4):e003003. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003003.
53. Palomo L, Santiago-Vacas E, Pascual-Figal D, et al. Prevalence and characteristics of clonal hematopoiesis in heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(11):996-9. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2021.05.005.
54. Pugliese NR, Pellicori P, Filidei F, et al. Inflammatory pathways in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: implications for future interventions. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3536-55. doi:10.1093/cvr/cvac133.
55. Cochran JD, Yura Y, Thel MC, et al. Clonal Hematopoiesis in Clinical and Experimental Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2023;148(15):1165-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064170.
56. Svensson EC, Madar A, Campbell CD, et al. TET2-Driven Clonal Hematopoiesis and Response to Canakinumab: An Exploratory Analysis of the CANTOS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(5):521-8. doi:10.1001/jamacardio.2022.0386.
57. Tall AR, Fuster JJ. Clonal hematopoiesis in cardiovascular disease and therapeutic implications. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(2):116-24. doi:10.1038/s44161-021-00015-3.
58. Zuriaga MA, Pascual-Figal D, Fuster JJ. Clonal haematopoiesis and cardiac arrhythmias: rhythm-altering mutations. *Eur Heart J.* 2024;45(10):806-8. doi:10.1093/eurheartj/ehae052.
59. Ahn HJ, An HY, Ryu G, et al. Clonal haematopoiesis of indeterminate potential and atrial fibrillation: an east Asian cohort study. *Eur Heart J.* 2024;45(10):778-90. doi:10.1093/eurheartj/ehad869.
60. Schuermans A, Vlasschaert C, Nauffal V, et al. Clonal haematopoiesis of indeterminate potential predicts incident cardiac arrhythmias. *Eur Heart J.* 2024;45(10):791-805. doi:10.1093/eurheartj/ehad670.
61. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567-77. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.007.
62. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2272-89. doi:10.1002/ehf.2029.
63. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013754. doi:10.1161/JAHA.119.013754.
64. Kadowaki H, Akazawa H, Shindo A, et al. Shared and Reciprocal Mechanisms Between Heart Failure and Cancer — An Emerging Concept of Heart-Cancer Axis. *Circ J.* 2024;88(2):182-8. doi:10.1253/circj.CJ-23-0838.
65. Stein A, Metzeler K, Kubasch AS, et al. Clonal hematopoiesis and cardiovascular disease: deciphering interconnections. *Basic Res Cardiol.* 2022;117(1):55. doi:10.1007/s00395-022-00969-w.
66. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е.В., Белевков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.



Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор

Юськив Ю. А.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Дробот Д. Б.^{1,3}, Сакович В. А.^{1,3}, Кардашова О. О.²

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — диагноз, устанавливающийся в каждом случае гипертрофии левого желудочка неясного генеза, когда стенка левого желудочка ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда согласно данным визуализирующих методик. На сегодняшний день наследственный характер ГКМП уже ни у кого не вызывает сомнений, однако верификация ГКМП путем молекулярно-генетических методов успешна лишь в 60% случаев клинически и инструментально подтвержденного диагноза, данный факт дает право предположить, что необходим поиск новых генов-предикторов ГКМП. В обзоре представлены современные литературные данные о мутациях в генах, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, генетика, мутация, саркомерные белки.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Юськив Ю. А.* — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: нет, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792,

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Дробот Д. Б. — д.м.н., профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-9003-4818, Сакович В. А. — д.м.н., главный врач ФЦССХ, профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-7743-8770, Кардашова О. О. — врач-терапевт, врач-кардиолог, зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0003-5453-8535.

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

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, SNP — single-nucleotide polymorphisms, однонуклеотидные полиморфизмы.

Рукопись получена 03.04.2024

Рецензия получена 02.06.2024

Принята к публикации 17.06.2024



Для цитирования: Юськив Ю. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Дробот Д. Б., Сакович В. А., Кардашова О. О. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5885. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5885. EDN HVBXN

Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review

Yus'kiv Yu. A.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Drobot D. B.^{1,3}, Sakovich V. A.^{1,3}, Kardashova O. O.²

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a diagnosis established in each case of left ventricular hypertrophy of unknown origin when the left ventricular wall is greater than or equal to 15 mm in one or more myocardial segments according to imaging data. The hereditary nature of HCM is no longer in doubt. But successful verification of HCM using genetic tests is 60% of cases. This fact makes it possible to believe that a search for new predictor genes for HCM is necessary. The review presents current literature data on mutations in genes associated with hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, genetics, mutation, sarcomeric proteins.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Yus'kiv Yu. A.* ORCID: none, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Drobot D. B. ORCID: 0000-0001-9003-4818, Sakovich V. A. ORCID: 0000-0001-7743-8770, Kardashova O. O. ORCID: 0009-0003-5453-8535.

*Corresponding author:

yulya.yuskiv@mail.ru

Received: 03.04.2024 **Revision Received:** 02.06.2024 **Accepted:** 17.06.2024

For citation: Yus'kiv Yu. A., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Drobot D. B., Sakovich V. A., Kardashova O. O. Molecular genetic characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5885. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5885. EDN HVBXN

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — диагноз, устанавливающийся в каждом случае гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного генеза, когда стенка ЛЖ ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда согласно данным визуализирующих методик [1].

По мнению авторов, многих исследований частота встречаемости данного заболевания составляет $\sim 0,2\%$ [1]. Однако при использовании более

чувствительных методов визуализации (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) и широком использовании генетического тестирования и каскадного скрининга для родственников первой линии родства распространенность ГКМП соответствует 0,6% (1:167). Частота в общей популяции превышает встречаемость ГКМП в кардиологической практике, связано это с тем, что

Ключевые моменты**Что уже известно о предмете исследования?**

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся молекулярно-генетических предикторов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Верифицировать данный диагноз путем молекулярно-генетических методов удастся лишь в 60% случаев клинически и инструментально подтвержденной ГКМП, данный факт дает право предположить, что необходим поиск новых генов-предикторов ГКМП.

Возможный вклад в клиническую практику

- Изучение новых генов-предикторов ГКМП позволит выделять группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного течения болезни задолго до клинической манифестации, что позволит своевременно диагностировать и применить новейшие варианты лечения ГКМП.

большая часть пациентов остается не идентифицированной ввиду длительного асимптомного течения [1, 2]. Смертность при ГКМП составляет 1-6% [3]. Известно, что большая часть случаев ГКМП наследственно обусловлены. Данное заболевание ассоциировано с мутациями в генах, кодирующих белки саркомеров, функциональных единиц миофибриллы, в которой происходит мышечное сокращение [4]. Около 80% мутаций были обнаружены в генах *MYH-7* и *MYBPC-3*, кодирующих тяжелую цепь 3-миозина и миозин-связывающий белок С. Примерно 12% случаев наследственной ГКМП обусловлены мутациями в генах *TNNT2*, *TNNI3* и *TRPM1*, кодирующих кардиальный тропонин Т, кардиальный тропонин I и альфа-тропомиозин [5].

Вышеназванные гены являются не единственными предикторами ГКМП. По данным различных исследований доказана связь ГКМП с мутациями генов, кодирующих другие белки: регулирующие Са-обмен, белки Z-дисков, а также иные белки сократительного аппарата. Кроме того, ГКМП может быть одним из проявлений некоторых метаболических и нейромышечных заболеваний, а также синдромов Нунан и LEOPARD [6].

Key messages**What is already known about the subject?**

- Genomic medicine provides an opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases, to identify latent variants of diseases.

What might this study add?

- The article discusses issues related to molecular genetic predictors of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). It is possible to verify this diagnosis by molecular genetic methods only in 60% of cases of clinically and paraclinically confirmed HCM. This fact rationalizes the search for new HCM predictor genes.

How might this impact on clinical practice?

- Studying new HCM predictor genes will allow identifying groups of patients at high risk of unfavorable course of the disease long before clinical manifestation, which will allow timely diagnosis and application of the latest HCM treatment options.

Необходимо добавить, что при наличии мутации выраженных клинических проявлений ГКМП может и не быть, а носители одинаковых патогенных мутаций могут различаться по многим параметрам: возрасту манифестации ГКМП и степени выраженности симптомов [7, 8].

Вследствие генетической разнородности данного заболевания существуют трудности в верификации ГКМП с помощью молекулярно-генетических методов исследования. Кроме этого, с внедрением высокопроизводительных методов секвенирования в клиническую практику происходит постепенная переоценка роли ранее описанных генетических вариантов в развитии данного заболевания [9].

Также в результате увеличения объемов и распространения генетического тестирования с каждым годом у пациентов выявляются новые мутации в ассоциированных с ГКМП генах [10], роль которых в развитии заболевания еще только предстоит установить. Все эти факторы на данный момент ограничивают возможности применения генетического тестирования для точной постановки диагноза, семейного анализа и прогнозирования течения заболевания.

Цель исследования — выявить наиболее распространенные молекулярно-генетические предикторы ГКМП путем анализа литературных данных.

Методология поиска источников

Поиск публикаций на русском и английском языках осуществляли по базам данных электронных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY,

Таблица 1

Список основных генов, мутации в которых доказано ассоциированы с ГКМП

Ген	Белок	Хромосомная локализация	Частота встречаемости (%)	Статьи, упоминающие данный ген, как ассоциированный с ГКМП
Компоненты толстых филаментов				
<i>MYH7</i>	Тяжелая цепь β -миозина	14q11.2	>30	[12-14]
<i>MYBPC3</i>	Миозин-связывающий белок C	11p11.2	>30	[11, 13, 14]
<i>MYL3</i>	Легкая цепь миозина	3p21.31	<1	[13-15]
<i>MYL2</i>	Регуляторная легкая цепь миозина	12q24.11	<2	[12-15]
<i>TTN</i>	Титин	2q31.2	<1	
<i>MYH6</i>	Тяжелая альфа-цепь миозина	14q11.2	<1	
Компоненты тонких филаментов				
<i>TNNT2</i>	Сердечный тропонин T	1q32.1	<5	[13, 14]
<i>TPM1</i>	Тропомиозин	15q22.2	<5	[13, 14]
<i>TNNI3</i>	Сердечный тропонин I	19q13.42	<5	
<i>ACTC1</i>	Сердечный альфаактин	15q14	<1	[13, 14]
<i>TNNC1</i>	Сердечный тропонин C	3p21.1	<1	[14]
Компоненты Z-диска				
<i>ACTN2</i>	Альфа-актинин 2	1q43	<1	[24]
<i>MYOZ2</i>	Миозенин 2	4q26	<1	
<i>CSRP3</i>	LIM-белок	11p15.1	<1	[15, 24]
<i>TCAP</i>	Телетонин-2	17q12	<1	
<i>VCL</i>	Винкулин/метавинкулин	10q22.2	<1	
Гены, регулирующие кальцевый обмен				
<i>PLN</i>	Фосфоламбан	6q22.31	<1	[16, 24]
<i>CaSQ2</i>	Кальцийквестрин	1p13.1	<1	
<i>JPH2</i>	Юктофилин 2	20q13.12	<1	[24]

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Google Scholar, используя ключевые слова: "гипертрофическая кардиомиопатия", "кардиомиопатия", "обструкция выводного тракта левого желудочка", "гены", "молекулярно-генетическое исследование", "тяжелые цепи миозина". В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора литературы проведен анализ публикаций с 2000г. Дата последнего поиска — 01.02.2024. Всего было рассмотрено 23 статьи.

Результаты

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с ГКМП

ГКМП является крайне разнородным фенотипом, в основе развития которого могут лежать как мутация одного гена, так факторы среды (профессиональные спортсмены в некоторых видах спорта, гипертонии со стажем). Однако между этими крайностями находится множество олигогенных форм, ГКМП на фоне моногенных заболеваний (болезнь Фабри, синдром Нунан, LEOPARD-синдром, болезнь Помпе, синдром Гурлера, атаксия Фридрейха и др.).

Исследователи из Республики Беларусь Чакова Н. Н. и Ниязова С. С. представили таблицу, включающую

в себя список основных генов, мутации в которых доказано ассоциированы с ГКМП (табл. 1). Однако сами авторы подчеркивают необходимость продолжения генетического анализа пациентов, поскольку доля мутации в генах саркомеров составляет примерно 60% пациентов, у оставшихся 40% пациентов не удалось доказать достоверной связи ГКМП с мутациями в предложенных генах.

Компоненты толстых филаментов

Большинство мутаций, ассоциированных с ГКМП, являются "индивидуальными", т.е. распространяются в пределах одной семьи. Наряду с этим были выявлены наиболее распространенные. Среди них можно выделить замену p.Arg502Tyr в *MYBPC3*, которая была обнаружена у 2,4% не связанных между собой европеоидов [11].

У пациентов с ГКМП преимущественно отмечается носительство одного мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии, однако при использовании метода автоматического секвенирования у 5-7% больных были обнаружены несколько гетерозиготных мутаций в одном и том же или в различных генах. Гомозиготные мутации выявляются довольно редко. [10, 11].

По результатам исследования Дементьевой Е. В. и др. [12]: только у 1 из 15 обследованных пациентов из

Новосибирского НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина с ГКМП диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Наряду с этим, мутации в генах *MYL2*, *LDB3*, *MYH7*, *MYBPC3*, *MYPN* были выявлены у 8 пациентов, однако достоверно судить об их значении в развитии ГКМП по ряду причин нам не представляется возможным. Потому определено направление дальнейших исследований на выяснение способности этих мутаций запускать развитие ГКМП.

Компоненты тонких филаментов

Дземешкевич С. Л. и др. в 2019г исследовали 21 пациента, прооперированных по поводу ГКМП. Изучалась ассоциация со следующими генами: *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *TNNI3*, *ACTC1*, *LDB3*, *TAZ*. Патогенные мутации в генах саркомерных белков выявлены у 9 пациентов. У одного обследуемого верифицирован синдром LEOPARD. Следовательно, у 10 пациентов диагноз ГКМП был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Самой распространенной оказалась мутация в гене *MYBPC3* (50% от обследованных с подтвержденной генетической причиной заболевания) [13].

В работе Richard P, et al. (Франция) были проанализированы полные кодирующие последовательности 9 генов (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *MYL2*, *MYL3*, *TPM1*, *ACTC* и *TNNC1*) в 197 случаях ГКМП. Генетическое подтверждение заболевания выявлено у 124 пациентов (приблизительно 63%), и было идентифицировано 97 различных мутаций, включая 60 новых. Наиболее распространенными мутациями явились *MYBPC3* и *MYH7*, которые были обнаружены в 82% семей, принявших участие в исследовании (*MYBPC3* — 42% и *MYH7* — 40%). Распределение генов варьировалось в зависимости от прогноза ($P=0,036$). Более того, мутация была обнаружена в 15 из 25 индексных случаев со "спорадической" ГКМП, что составило ~60%. Важно отметить, что выявлено 6 семей с наличием нескольких мутаций [14].

Компоненты Z-диска

Allouba M, et al. изучали этнические особенности наследования ГКМП на примере 514 пробандов из Египта. В результате исследования обнаружено, что наиболее распространенные гомозиготы (4,1% vs 0,1%, $P=2 \times 10^{-7}$) обнаружались в минорных генах ГКМП *MYL2*, *MYL3* и *CSRP3*, что может свидетельствовать о их низкой пенетрантности [15].

Гены, регулирующие кальциевый обмен

Askerman MJ, et al. в 2011г изучали влияние гена кодирующего фосфоламбан (*PLN*) на развитие ГКМП. Исследователями была обнаружена одна нонсенс-мутация L39X фосфоламбана в 1 из 1064 случаев пробандов с ГКМП. Данная мутация ранее была признана отрицательной для текущей панели генетических тестов ГКМП. Учеными было доказано, что общая частота мутаций *PLN* в 0,65% при обследовании пациентов с ГКМП.

Авторы подчеркивают ассоциацию *PLN* с ГКМП, несмотря на довольно редкую встречаемость [16].

Не вошедшие в классификацию

В результате поиска информации о возможных генетических предикторах ГКМП были обнаружены гены, которые не вошли в классификацию белорусских ученых [11].

По результатам Cui Y, et al. на китайской популяции было исследовано 37 образцов генетического материала пациентов с ГКМП. Были выделены ключевые гены: *C1QB*, *F13A1*, *CD163*, *FCN3*, *PLA2G2A* и *CHRD2*. Самую высокую частоту мутаций в образцах пациентов с ГКМП имел *PRMT5*, что указывает на важную роль его мутации в патогенезе ГКМП. Тем не менее это исследование все еще нуждается в большом количестве экспериментов для проверки результатов анализа [17].

Стрельцова А. А. и др. из Санкт-Петербурга обследовали 161 пациента с ГКМП, генетический анализ проводился 106 пациентам в возрасте старше 45 лет. Исследователи отмечают, что у больных ГКМП в сочетании с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса ЛЖ ($\geq 50\%$), а также у больных с малосимптомной ГКМП наблюдается достоверное увеличение встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с группой контроля [18].

Agarwal R, et al. изучали роль мутации гена *ALPK3* α -kinase в патогенезе кардиомиопатий. В лабораторных условиях было показано, что *ALPK3* локализуется совместно с белками миомезина (*MYOM1*, *MYOM2*) в саркомере. *ALPK3*-мутации приводили к неправильной локализации белков миомезина, а также нарушали регуляцию нескольких дополнительных белков М-диапазона, участвующих в обороте белка саркомера, что в конечном итоге нарушало структуру и функцию кардиомиоцитов. Исследователи заключают: мутации гена *ALPK3* вызывают дилатацию желудочков, вызванную недостаточной буферизацией силы, опосредованной миомезином, и гипертрофию из-за нарушения белкового обмена саркомера. Данное суждение косвенно подтверждает роль данной мутации в развитии ГКМП [19].

Ochoa JP, et al. изучали ассоциацию мутации *FHOD3* с ГКМП. Учеными была проанализирована выборка из 6539 пробандов, имеющих доказанный или предположительный диагноз ГКМП. Выборка состояла преимущественно из европеоидов (90%) из США, Германии, Великобритании, Дании и Аргентины. При оценке генетического профиля у 5493 пробандов достоверно доказана ассоциация ГКМП с *FHOD3*, в сравнении с группой контроля (2973 пробандов без структурного поражения сердца) [20].

Кучер А. Н. и др., изучая вопросы патогенетики кардиомиопатий, определили, что общими для ГКМП и дилатационной кардиомиопатии были следующие

гены: *BAG3*, *FHOD3*, *PKD1*, *SMARCB1*, *PRKCA*. Среди данных генов ассоциированы с ГКМП следующие: интронные варианты rs17099139 *BAG3* и rs72840788 *BAG3*, интронные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) — rs503274 *FHOD3*, rs118060942 *FHOD3*, rs4799426 *FHOD3* и rs617207 *FHOD3*, интронные SNP rs9928278 *PKD1*, rs7210446 *PRKCA*. С ДКМП, в свою очередь, ассоциированы экзонный вариант rs2234962 *BAG3*, экзонный вариант rs2303510 *FHOD3*, интронные SNP rs2519236 *PKD1*, интронный вариант rs7284877 *SMARCB1* [21].

По данным Ntelios D, et al. (2021) rs2910164 в гене *MIR146A* ассоциирован с ГКМП. Основным и минорным аллелями, наблюдаемыми при rs2910164, были G и C, соответственно. Было проанализировано 140 пациентов с ГКМП, из них 84 (60%), 48 (34,3%) и 8 (5,7%) имели генотипы GG, GC и CC, соответственно [22].

Во многих случаях ввиду трудностей дифференциальной диагностики, диагноз первичной ГКМП может маскировать другую группу наследственных заболеваний, одним из проявлений которых является поражение сердца. Так, в результате анализа методами NGS расширенных панелей >100 генов было доказано, что ≥5% обследованных с направляющим диагнозом ГКМП являются носителями мутаций в генах, отвечающих за другие группы заболеваний [23]. Данный факт в очередной раз доказывает трудности молекулярно-генетических методов тестирования пациентов с ГКМП.

В статье Чумаковой О.С. и др. в 2023г авторами подчеркивается важность расширения генетической панели, с включением в нее генов-кандидатов, для тестирования пациентов с ГКМП. Описывается ассоциация ГКМП с мутациями в "минорных" генах *SVIL*, *TRIM63*, *KLHL24*, *PLN*, *KLHL24*, *JPH2*, *FLNC*, *FHOD3*, *CSRP3*, *ALPK3* и *ACTN2*. Примечательно, что для генов *TRIM63* и *KLHL24* был характерен исключительно аутосомно-рецессивный тип наследования [24].

Заключение

Изучение генетических ассоциаций ГКМП — возможность проведения ранней диагностики заболевания. Развитие исследований молекулярно-генетических предикторов ГКМП позволит выделять группы пациентов высокого риска развития неблагоприятного течения болезни задолго до клинической манифестации, что позволит своевременно диагностировать и применить новейшие варианты лечения ГКМП. Кроме того, выявление новых генов-предикторов ГКМП ляжет в основу разработки новых терапевтических подходов, включая генную терапию, целью которой станет эффективное ингибирование экспрессии мутантных аллелей.

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

Литература/References

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziołova 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., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: causes, diagnosis, treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(9):63-9. (In Russ.) Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):63-9. doi:10.26442/00403660.2020.09.000558.
- Salakhov RR, Golubenkov MV, Pavliukova EN, et al. Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4673. (In Russ.) Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н. и др. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4673. doi:10.15829/1560-4071-2021-4673.
- Pasipoularides A. Challenges and Controversies in Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical, Genomic and Basic Science Perspectives. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(3):132-8. doi:10.1016/j.rec.2017.07.003.
- Akhtar M, Elliott P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(3):36. doi:10.21542/gcsp.2018.36.
- Van Driest SL, Ackerman MJ, Omenn SR, et al. Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;106(24):3085-90. doi:10.1161/01.cir.0000042675.5990.14.
- Oliva-Sandoval MJ, Ruiz-Espejo F, Monserrat L, et al. Insights into genotype-phenotype correlation in hypertrophic cardiomyopathy. Findings from 18 Spanish families with a single mutation in MYBPC3. *Heart*. 2010;96(24):1980-4. doi:10.1136/hrt.2010.200402.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19(2):192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
- Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705-15. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.068.
- Chakova NN, Niazova SS, Komissarova SM. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical and genetic diagnosis and family screening. *Meditsinskie novosti*. 2017;1:14-8. (In Russ.) Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Комиссарова С.М. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-генетическая диагностика и семейный скрининг. *Медицинские новости*. 2017;1:14-8.
- Dementeva EV, Viatkin IUV, Kretov EI, et al. Genetic analysis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Genes & Cells*. 2020;15(3):68-73. (In Russ.) Дементьева Е.В., Вяткин Ю.В., Кретов Е.И. и др. Генетический анализ пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Гены и Клетки*. 2020;15(3):68-73. doi:10.23868/202011011.
- Dzemeshevich SL, Motreva AP, Kalmykova OV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in young: phenotype, genotype and treatment options. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal*. 2019;7(3):54-62. (In Russ.) Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калмыкова О.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия у молодых: фенотип, генотип и варианты лечебной тактики. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2019;7(3):54-62. doi:10.24411/2308-1198-2019-13006.
- Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32. doi:10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54. Erratum in: *irculation*. 2004;109(25):3258.
- Allouba M, Walsh R, Afify A, et al. Ethnicity, consanguinity, and genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2023 ;44(48):5146-58. doi:10.1093/eurheartj/ehad372.
- Ackerman MJ. PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: summary of the literature and implications for genetic testing. *Am Heart J*. 2011;161(1):165-71. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.001.

17. Cui Y, Liu C, Luo J, et al. Dysfunctional Network and Mutation Genes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Healthc Eng.* 2022;2022:8680178. doi:10.1155/2022/8680178.
18. Streltsova AA, Gudkova AY, Poliakova AA, et al. Polymorphic variant rs1739843 of the heat shock protein 7 (HSPB7) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):7-15. (In Russ.) Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Полякова А.А. и др. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):7-15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15.
19. Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, et al. Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in ALPK3, an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere. *Circulation.* 2022;146(22):1674-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059688.
20. Ochoa JP, Lopes LR, Perez-Barbeito M, et al. Deletions of specific exons of FHOD3 detected by next-generation sequencing are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2020;98:86-90. doi:10.1111/cge.13759.
21. Kucher AN, Sleptcov AA, Nazarenko MS. Pathogenetics of Cardiomyopathy. *Russ J Genet.* 2023;59:527-43. doi:10.1134/S1022795423050101.
22. Ntelios D, Efthimiadis G, Zegkos T, et al. Correlation of miR-146a-5p plasma levels and rs2910164 polymorphism with left ventricle outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(5):349-54. doi:10.1016/j.hjc.2020.04.015.
23. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 2013;50(4):228-39. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101270.
24. Chumakova OS, Baulina NM. Advanced searching for hypertrophic cardiomyopathy heritability in real practice tomorrow. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1236539. doi:10.3389/fcvm.2023.1236539.



Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор

Головенкин С. Е.¹, Никулина С. Ю.¹, Бубнова М. Г.², Максимов В. Н.³

Патологические личностные реакции (тревожные, депрессивные, ипохондрические) существенно ухудшают процесс лечения и реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда. В работе поставлена цель — изучить влияние генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных с острой коронарной патологией. В обзоре перечислены выявленные гены-кандидаты, влияющие на возникновение депрессии у этих пациентов и представляющие собой потенциальные мишени для терапевтического вмешательства. Обсуждены варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с плохим ответом на антидепрессанты у этой категории больных. Применение генетических методов при обследовании, дальнейший учет индивидуальных особенностей каждого пациента при выборе лекарственной терапии, назначении курса реабилитации позволит реализовать индивидуальный подход к каждому больному, что в свою очередь должно позитивно сказаться на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, тревога, депрессия, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Новосибирск, Россия.

Головенкин С. Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой

факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gse2008@mail.ru

БДР — большое депрессивное расстройство, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, РНК — рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СИОЗ — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ФР — фактор риска, RR — отнесенный риск, *TNF* — ген фактора некроза опухоли.

Рукопись получена 31.05.2024

Рецензия получена 23.07.2024

Принята к публикации 29.07.2024



Для цитирования: Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5979. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5979. EDN GWGKQS

The influence of genetic characteristics on psychological readaptation after myocardial infarction: a review

Golovenkin S. E.¹, Nikulina S. Yu.¹, Bubnova M. G.², Maksimov V. N.³

Pathological personality traits (anxiety, depressive, hypochondriacal) significantly worsen the treatment and rehabilitation of patients with acute myocardial infarction. The aim of the work was to study the influence of genetic characteristics of patients on psychological readaptation in patients with acute coronary pathology. The review lists the identified candidate genes that affect the depression occurrence in these patients and represent potential targets for therapeutic intervention. Nucleotide sequence variants associated with a poor response to antidepressants in this category of patients are discussed. The use of genetic methods in examination, further consideration of the individual characteristics of each patient when choosing therapy, prescribing a rehabilitation course will allow for an individual approach to each patient, which in turn should improve the prognosis of the disease.

Keywords: myocardial infarction, genetics, anxiety, depression, single nucleotide polymorphism, allele.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Golovenkin S. E.* ORCID: 0000-0003-0320-9312, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 31.05.2024 **Revision Received:** 23.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N. The influence of genetic characteristics on psychological readaptation after myocardial infarction: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5979. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5979. EDN GWGKQS

Ключевые моменты

- Молекулярно-генетический анализ позволяет выявлять механизмы, лежащие в основе патологических изменений в организме в результате различных заболеваний.
- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генов-кандидатов на возникновение депрессии у больных с острым инфарктом миокарда, рассматриваются потенциальные мишени для терапевтического вмешательства, перечисляются варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с плохим ответом на антидепрессанты у этой категории больных.
- Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии и программы реабилитации позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному с острым инфарктом миокарда.

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ишемической болезни сердца (ИБС), нередко протекающее с развитием тяжелых осложнений и исходов. Это обуславливает постоянное совершенствование системы оказания помощи пациентам с острой коронарной патологией. Главными компонентами этой работы являются: комплекс мер первичной профилактики заболевания, лекарственная терапия, высокотехнологичные методы лечения. В настоящее время достаточно четко разработана система лечения [1, 2] и реабилитации [3] этих больных. Особое место в этом процессе занимает улучшение персонального подхода к каждому пациенту, обязательная оценка личностной реакции больного на перенесенный ИМ и своевременная коррекция в случае патологической реакции на это тяжелое заболевание. К сожалению, по данным литературы [4-6] патологические личностные реакции возникают у 21,4-31,8% больных, перенесших острый ИМ (ОИМ). Чаще всего у пациентов развиваются следующие психические (психологические) нарушения: 1) фобические, 2) тревожные, 3) депрессивные, 4) ипохондрические. Они существенно ухудшают процесс лечения и реабилитации основного заболевания. В связи с этим диагностика должна начинаться как можно раньше, с целью выявления данной патологии и своевременной коррекции выявленных нарушений. Выявление влияния генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных, перенесших ИМ — одно

Key messages

- Molecular genetic analysis has enabled the identification of mechanisms underlying pathological changes resulting from various diseases.
- The article discusses issues related to the influence of candidate genes on the occurrence of depression in patients with acute myocardial infarction, as well as considers potential targets for therapeutic intervention and lists variants of the nucleotide sequence associated with a poor response to antidepressants in this category of patients.
- The assessment of the patient's individual characteristics derived from genetic analysis helps to implement the personalized approach to therapy and rehabilitation in acute myocardial infarction.

из важнейших направлений персонального подхода к лечению этой тяжелой патологии.

Несмотря на значительный прогресс, который наблюдается в области биомедицинских исследований и, в частности, в области молекулярных и генетических исследований в кардиологии, вклад вариантов нуклеотидной последовательности в процесс психологической реадaptации после ОИМ выяснен далеко не в полном объеме. Ведётся много исследований, имеющих разные цели (от очень фундаментальных до сугубо прикладных), разные инструменты (от классической полимеразной цепной реакции до секвенирования нового поколения), разнообразные и объёмы выборок (от десятков-сотен человек — до сотен тысяч).

Цель исследования — изучить влияние генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных, перенесших ОИМ.

Методология исследования

Поиск литературных источников для данного обзора нами проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "myocardial infarction", "genetics", "genetic risk score", "anxiety", "depression", "инфаркт миокарда", "генетика", "тревога", "депрессия". Глубина поиска для большинства источников не превышала десяти лет. В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. Всего было рассмотрено 44 статьи.

Результаты

Накопление генетической информации существенно может изменить подходы к лечению и про-

филаксии многих кардиологических заболеваний [7]. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведение каскадного скрининга могут существенно скорректировать лечение, а затем и вторичную профилактику, в т.ч. пациентам с ОИМ.

В отечественной литературе с каждым годом количество публикаций, посвященных генетическим исследованиям у пациентов с ОИМ, неизменно увеличивается. В последние 5 лет были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение ИБС [8–10], в т.ч. влияние некоторых полиморфизмов, общих для развития коронарной болезни и депрессии [11, 12], доказана связь ряда генотипов с увеличением риска развития ОИМ, у больных хронической ИБС [13, 14].

В 2018г опубликованы результаты двух российских регистровых исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II [15]. Исследователи поставили задачу проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома, с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли (*TNF*). В исследование были включено 2012 пациентов из 8 городов Российской Федерации. Было выяснено, что носительство аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития острого коронарного синдрома. Это подчеркивает значимость активации фактора некроза опухоли в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства.

Таким образом, в настоящее время накоплена информация о влиянии генетики пациента на течение хронической ИБС [16–18], в т.ч. влиянии тревоги и депрессии на течение этой патологии [19, 20]. В то же время информации о генетических особенностях пациента, обуславливающих психологическую реадaptацию пациента после возникновения ОИМ, пока недостаточно.

Существуют противоречивые данные о влиянии лечения психических расстройств на исходы у пациентов с заболеваниями сердца. В исследовании с использованием популяционного ретроспективного когортного дизайна изучили связь между назначением психотерапии и/или антидепрессантов и обострением заболевания, и смертностью у пациентов с ИБС или сердечной недостаточностью (СН) и сопутствующей тревогой или депрессией. Сравнили пациентов, получавших и не получавших психиатрическое лечение по частоте повторных госпитализаций, амбулаторных посещений и смертности.

Около 4 лет наблюдали 1563 пациента, средний возраст 50,1 года. У людей, получивших обе формы лечения (психотерапия и антидепрессанты) по поводу тревоги или депрессии, на 75% меньше вероятность повторной госпитализации и на 66% меньше шансов умереть по любой причине. У пациентов, получивших только 1 курс лечения, шансы на повторную госпитализацию в 2 раза ниже, шансы умереть от любой причины на 40% ниже. То есть психиатрическое лечение тревоги, депрессии оказывает существенное влияние на исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), заключающееся в уменьшении количества госпитализаций, амбулаторных посещений и улучшение выживаемости [21]. А эффективность лечения психических расстройств зависит как от генетических особенностей пациента на фоне которых они развиваются, так и от реакции на применяемые препараты, которая, в свою очередь, связана с фармакогенетическими параметрами. В исследовании GUIDED, опубликованном в начале 2019г, которое включало 1167 больных с депрессией, показали, что у пациентов в группе вмешательства (подбор препаратов по результатам фармакогенетического тестирования) оценка ремиссии на 8-й нед. была на 50% выше, уровень ответа на лечение на 30% выше, а улучшение симптомов на 11% больше по сравнению с участниками в группе, получавшей обычное лечение [22]. В более раннем исследовании 2018г провели фармако-экономическую оценку эффективности применения фармакогенетического тестирования с целью индивидуального подбора препаратов для лечения депрессии, тревоги и показали, что значимо снижаются расходы на оплату дней нетрудоспособности и инвалидности [23]. Эти данные в совокупности с результатами исследования 2019г побудили крупнейшую частную медицинскую страховую компанию в США UnitedHealthcare оплачивать фармакогенетическое тестирование пациентам с депрессией и тревожностью для индивидуального подбора препаратов.

Генетическая предрасположенность к депрессии повышает риск развития ИБС, ИМ и некоторых других сердечно-сосудистых исходов. Это было показано в большом исследовании с применением менделевской рандомизации [24]. Кроме того, генетические особенности, на фоне которых развиваются психические расстройства после перенесенного ИМ, имеют важное значение для дальнейшего прогноза. Предполагалось, что аллель S в гене переносчика серотонина (*SLC6A4*) снижает транскрипцию этого гена и, таким образом, снижает обратный захват серотонина, а это, в свою очередь, предрасполагает к развитию симптомов депрессии и других психических расстройств. Однако влияние аллеля S на депрессивные симптомы и сердечно-сосудистые осложнения (ССО) после ОИМ было неясно, поэтому

в Японии провели проспективное исследование 2509 пациентов с ОИМ. Депрессивные симптомы чаще встречались у пациентов с аллелем S, чем у пациентов без этого аллеля (48,3% vs 35,0%, $p=0,02$). Многофакторный анализ показал, что носительство аллеля S повышает относительный риск развития симптомов депрессии в 2,2 раза независимо от других факторов (95% доверительный интервал (ДИ): 1,21–3,98, $p=0,01$). Сердечные события (сердечная смерть, реваскуляризация, СН, повторный инфаркт, аритмия и нестабильная стенокардия) чаще встречались у пациентов-носителей аллеля S, по сравнению с пациентами без этого аллеля (31,3% vs 22,3%, $p=0,046$). С помощью многофакторного регрессионного анализа авторы показали ассоциацию между аллелем S и повышенным риском сердечных событий (относительный риск (RR) 1,69, 95% ДИ: 1,03–2,78, $p=0,04$). Однако после поправки на депрессивные симптомы RR стал незначимым (RR 1,30, 95% ДИ: 0,84–2,01, $p=0,24$). Из чего авторы сделали вывод, что аллель S в промоторе гена *SLC6A4* ассоциирован с повышенным риском последующих сердечных событий, что опосредовано, по крайней мере, частично, депрессивными симптомами у пациентов после ОИМ [25]. Позднее сходные результаты получили в США на группе в 870 пациентов [26, 27] и в Южной Корее ($n=969$) [28]. Этот же вариант нуклеотидной последовательности (5-HTTLPR) оказался ассоциированным с плохим ответом на антидепрессанты после ИМ [29]. В 2021г в эксперименте на мышах показали, что снижение количества белка транспортера серотонина (*SLC6A4*) приводит к возрастной сердечной дисфункции и нарушению раннего заживления после ИМ, вероятно, из-за значительного увеличения экспрессии генов цитокинов, связанных с воспалением (TGF- β , TNF- α , IL-6) и MMP-2 [30]. В Южной Корее ещё проверили ассоциацию с депрессией после ИМ нескольких вариантов нуклеотидной последовательности. Для аллеля T rs16944 в гене *IL1B* обнаружили ассоциацию с депрессией в острой фазе ИМ [27]. Для rs6311 и rs6313 в гене *HTR2A* — результат отрицательный [28]. Тогда как в российском исследовании показали, что у больных с ИБС ($n=169$) риск среднетяжелой и тяжелой депрессии у носителей аллеля G был в 2,4 раза выше, чем у носителей генотипа AA rs6311 в гене *HTR2A* [31].

В более позднем проспективном исследовании, проведенном в Германии, изучили ассоциацию развития депрессии на фоне острой коронарной патологии с полиморфизмом гена *FKBP5*, который является центральным элементом системы стресса ($n=268$). У госпитализированных пациентов с обострением ИБС оценивали депрессивные симптомы с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-D) четырёхкратно (при поступлении в стационар, через 1, 6 и 12 мес.). Генотипировали

вариант нуклеотидной последовательности rs1360780 в гене *FKBP5*. С помощью линейной регрессии, после стандартизации по другим факторам риска (ФР) показали, что большее количество копий аллеля C было ассоциировано с более выраженными депрессивными симптомами у пациентов с ИБС как на исходном уровне ($p=0,015$), так и через 12 мес. наблюдения ($p=0,025$). Дальнейший анализ показал, что этот эффект обусловлен взаимодействием генотипа rs1360780 с предшествующим течением ИБС у пациентов. В частности, только у пациентов с предшествующим ИМ или коронарной реваскуляризацией более депрессивные симптомы были связаны с большим количеством копий аллеля C (исходный уровень: $p=0,046$; 1 мес.: $p=0,026$; 6 мес.: $p=0,028$). Более того, большее количество копий аллеля C было значимо ассоциировано с большим риском дислипидемии ($p=0,016$) [32]. Наличие депрессии повышает риск развития ИМ, а её отсутствие, наоборот, снижает такой риск, как было показано в проспективном исследовании, выполненном в США в Висконсине (6198 участников, период наблюдения с 1957 по 2011г, 235 экологических, медицинских, социальных и поведенческих факторов, 77 вариантов нуклеотидной последовательности) [33]. Согласно результатам анализа, опубликованного в текущем году, имеются потенциально причинные связи генетической предрасположенности к нестабильности настроения с повышенным риском широкого спектра ССЗ, в т.ч. и ИМ. Авторы использовали менделевскую рандомизацию для анализа ассоциации между генетической предрасположенностью к нестабильности настроения с повышенным риском широкого спектра ССЗ на материале Биобанка Великобритании. В анализ включили 62 варианта нуклеотидной последовательности, ассоциированных с нестабильностью настроения на уровне общегеномного порога значимости и 7 ССЗ. Оценки были объединены с использованием метода взвешивания случайных эффектов с обратной дисперсией. Результаты были дополнительно подтверждены анализом чувствительности, в ходе которого сравнивались различные методы менделевской рандомизации. После поправки на множественные тесты было показано, что генетическая предрасположенность к нестабильности настроения связана с повышенным риском развития шести ССЗ, включая тромбоз глубоких вен (отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% ДИ: 1,03–1,42), легочные заболевания, эмболия (ОШ 1,42; 95% ДИ: 1,09–1,85), СН (ОШ 1,20; 95% ДИ: 1,09–1,32), артериальная гипертензия (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,11–1,34), ИМ (ОШ 1,25; 95% ДИ: 1,11–1,40) и ИБС (ОШ 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,39). Кроме того, генетическая предрасположенность к нестабильности настроения была связана с холестерином липопротеидов высокой плотности, триглицеридами, индексом массы тела, курением и де-

прессией. В многовариантных моделях связь между генетической предрасположенностью к нестабильности настроения и ССЗ оставалась независимой от этих сердечно-сосудистых ФР [34]. Дополнительные гены-кандидаты (*GNB3*, *CNR1*, *MTHFR* и *NCAM1*), влияющие на взаимодействие между ИМ и депрессией, представляющие собой потенциальные мишени для терапевтического вмешательства, были обнаружены при сложном биоинформационном анализе с использованием данных об экспрессии генов, результаты которого были опубликованы в 2019г [35]. Каковы механизмы реализации генетических особенностей, остаётся неясным, хотя отдельные составляющие уже изучены [36]. Так, показано, в частности, что генетическая изменчивость, связанная с эндотелиальной дисфункцией, может являться предиктором депрессивных симптомов [37]. Другой важный компонент — липидный обмен. Он, согласно новым данным, опосредует 26,5% эффекта большого депрессивного расстройства (БДР), приводящего к ИМ. Авторы выявили 13 новых локусов риска БДР и 36 ИМ. В локусах риска для обоих заболеваний было идентифицировано множество плейотропных локусов и общих причинных вариантов, таких как 11q23.3 (rs117937125) и 12q13.3 (rs188571756). Дополнительный анализ выявил общие биологические пути, в первую очередь связанные с синаптической функцией, развитием артерий и липидным метаболизмом и новые кандидатные гены (*ANGPTL4* и *TMEM106B*) [38]. Ещё один важный компонент коморбидности ИМ и депрессии — иммунное воспаление [39].

Депрессия, тревожность в подавляющем большинстве случаев, не возникают как следствие перенесённого ИМ, а являются одним из ФР развития ИМ и фоном, на котором он развивается [40], и часто усугубляются после ИМ, провоцируя неблагоприятное прохождение периода реабилитации, повышая риск развития ССО. А сами эти психические расстройства (депрессия, тревожность и др.) чаще развиваются у лиц с наследственной предрасположенностью [25, 32]. Ассоциативные исследования не могут ответить на вопрос о причинах, но они показывают направление дальнейших исследований, в т.ч. экспериментальных. И в одном из них, на самках мышей, было показано, что стресс изменяет экспрессию сердечных генов и усугубляет ишемическое повреждение миокарда [41]. Это, как минимум, частично объясняет, почему повышается риск ССО после ИМ у лиц с расстройствами психики, что делает диагностику и лечение таких расстройств необходимым элементом профилактики ССО в процессе психологической реадaptации, после перенесенного ИМ. Кроме того, в основе повышенного риска развития ССО после перенесенного инфаркта на фоне депрессии могут лежать общие гены. В 2021г опу-

бликованы результаты такого анализа. Авторы проанализировали общие генетические вариации между БДР и семью сердечно-сосудистыми исходами (ИБС, СН, фибрилляцией предсердий, инсультом, систолическим, диастолическим и пульсовым артериальным давлением. Им удалось выявить ряд геномных локусов, общих для признаков БДР и инсульта. Предполагаемые причинные гены для БДР и инсульта были определены путем точного картирования транскриптомных ассоциаций. Анализ полигенного перекрытия указал на значительное перекрытие генетических вариаций между БДР и ССЗ. Анализ менделевской рандомизации показал, что генетическая предрасположенность к БДР имеет причинный эффект на ИБС и инсульт. Сравнение генов, общих для БДР и ССЗ, указывает на то, что 20q12 является плейотропным регионом, обуславливающим риск развития как БДР, так и ССЗ. Многие генетические вариации, связанные с БДР и исходами ССЗ, являются общими, что указывает на то, что генетическая ответственность за БДР может также обуславливать риск развития инсульта и ИБС [42].

Хотя часто наличие депрессии и является ФР развития ИМ, возможно её развитие и после ИМ, что зависит от обширности ИМ и его последствий. В эксперименте на мышах обнаружили развитие депрессивно-подобного поведения после ИМ с развитием хронической СН. Анализ экспрессии генов в префронтальной коре, гиппокампе и ткани левого желудочка выявил изменения в генах, связанных с воспалением и кофакторами передачи нейронного сигнала, как в префронтальной коре, так и в миокарде [43].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются антидепрессантами первой линии для лечения БДР. Однако ответ на их назначение часто бывает плохим и трудно предсказуемым. Гетерогенность ответа на СИОЗС отчасти обусловлена сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как ИБС и ожирение. Amare AT, et al. [44] показали, что величина полигенного генетического риска развития ИБС и ожирения обратно связана с ответом на лечение СИОЗС. Авторы выявили 14 генетических локусов, которые ассоциированы как с ожирением, так и с ответом на лечение СИОЗС; 5 генетических локусов, ассоциированных с ИБС и ответом на лечение СИОЗС. То есть некоторые варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с этими фенотипами, влияют на ответ на лечение СИОЗС при БДР. Соответственно, если стремиться к персонализированному лечению депрессии, следует рассматривать возможность проведения не только "стандартного" фармакогенетического тестирования, но и учитывать наличие сопутствующих заболеваний и осложнений ИМ и их генетической подоплёки [44].

Заключение

Проблема депрессии при обострении ИБС сложна и многогранна. К сожалению, патологические личностные реакции возникают у каждого четвертого пациента, перенесшего ОИМ. Изучение генетических особенностей пациентов — один из путей к пониманию возможностей улучшения психологической реадaptации больных с этой тяжелой патологией. В связи с этим в мире ведутся многочисленные разноплановые генетические исследования, каждое

из которых позволяет получить новые знания и приблизить нас к решению этой проблемы. Особенно это касается фармакогенетических компонентов исследований, результаты которых позволят в дальнейшем осуществлять персонифицированный подход к лечению больных с этой тяжелой патологией.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(3):4418. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. CardioSomatika. 2014;(S1): 5-41. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioSomatika. 2014;(S1):5-41. EDN UWIRX.
- Cardiac rehabilitation and secondary prevention. Edited by D.M. Aronov. — Moscow: GEOTAR-Media, 2021. — 464с. (In Russ.) Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Под ред. Д. М. Аронова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. doi:10.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464.
- Nonka TG, Lebedeva EV, Repin AN. Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders. Terapevticheskii arkhiv. 2024;96(1):17-21. (In Russ.) Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств. Терапевтический архив. 2024;96(1):17-21. doi:10.26442/00403660.2024.01.202560.
- Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):460-495. doi:10.1177/2047487320913379.
- Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(4):463-6. (In Russ.) Затеишчиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. Терапевтический архив. 2022;94(4):463-6. doi:10.26442/00403660.2022.04.201467.
- Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* gene variants and coronary artery disease risk. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* и риск ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM.
- Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):4968. Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN DJEULB.
- Yakhontov DA, Ostanina YuO, Kononchuk VV, et al. MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5224. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Конончук В.В. и др. Уровень микроРНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU.
- Lebedeva EV, Sergienko TN, Nonka TG, et al. Psychotherapeutic aspects of work in the practice of a cardiologist in preparing patients with coronary artery disease for coronary bypass surgery. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2017;(2):81-90. (In Russ.) Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н., Нонка Т.Г. и др. Психотерапевтические аспекты работы в практике врача-кардиолога при подготовке пациентов с ишемической болезнью сердца к коронарному шунтированию. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017;(2):81-90.
- Lebedeva EV, Gutkevich EV, Ivanova SA, et al. The phenomenon of comorbidity of depression and coronary disease in the light of modern advances in genetics (literature review). Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2012;(6):41-7. (In Russ.) Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012;(6):41-7.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):86-90. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):86-90. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90. EDN IURGLH.
- Ponassenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, et al. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with IL18RAP and IL18R1 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3977. (In Russ.) Понасенко А.В., Цепоккина А.В., Хуторная М.В. и др. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов IL18RAP и IL18R1 и риском развития инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977.
- Brazhnik VA, Minushkina LO, Averkova AO, et al. Polymorphism of *TNF* gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):22-7. (In Russ.) Бразжник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О. и др. Полиморфизм гена *TNF* у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):22-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Golimbet VE, Volel BA, Kopilov FY, et al. Anxiety and polymorphism Val66Met the gene *BDNF* — predictors of depression severity in coronary heart disease. Cardiologia. 2015;55(1):9-13. (In Russ.) Голибмет В.Е., Волель Б.А., Копылов Ф.Ю. и др. Тревожность и полиморфизм Val66Met гена *BDNF* — предикторы выраженности депрессии при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2015;55(1):9-13. doi:10.18565/cardiologia.2015.9-13.
- Belyalov FI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii Arkhiv. 2017;8:104-9. (In Russ.) Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;8:104-9. doi:10.17116/terarkh2017898104-109.
- Sumin AN, Sheglova AV, Anchikova MI, et al. Clinical and psychological associations and coping strategies for personality type D and depression in patients with coronary heart disease. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):65-74. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В., Анычкова М.И. и др. Клинико-психологические ассоциации и копинг-стратегии при типе личности D и наличии депрессии у больных ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):65-74. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-1-65-74.
- Grazhdan IK, Kopilov FY, Barskiy VI, et al. The relationship of genotypes 5-HT2A (a-1438G) of receptors with the onset of coronary heart disease and personal anxiety. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;9(1):58-68. (In Russ.) Граждан И.К., Копылов Ф.Ю., Барский В.И. и др. Связь генотипов 5-HT2A (a-1438G) рецептора с дебютом ишемической болезни сердца и личностной тревожностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(1):58-68. doi:10.17116/kardio20169158-68.
- Golimbet VE, Volel BA, Korovaiceva GI, et al. The association of inflammatory factor genes with neuroticism, anxiety and depression in men with coronary heart disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(3):74-9. (In Russ.) Голибмет В.Е., Волель Б.А., Коровайцева Г.И. и др. Связь генов воспалительных факторов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишеми-

- ческой болезнью сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):74-9. doi:10.17116/jnevro20171173174-79.
21. Carmin CN, Ownby RL, Fontanella C, et al. Impact of Mental Health Treatment on Outcomes in Patients With Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(7):e031117. doi:10.1161/JAHA.123.031117.
 22. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.003.
 23. Benitez J, Cool CL, Scotti DJ. Use of combinatorial pharmacogenomic guidance in treating psychiatric disorders. *Per Med.* 2018;15(6):481-94. doi:10.2217/pme-2018-0074.
 24. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, et al. Genetic Liability to Depression and Risk of Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, and Other Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e017986. doi:10.1161/JAHA.120.017986.
 25. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al.; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study Group. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005;150(4):652-8. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.062.
 26. Kangelaris KN, Vittinghoff E, Otte C, et al. Association between a serotonin transporter gene variant and hopelessness among men in the Heart and Soul Study. *J Gen Intern Med.* 2010;25(10):1030-7. doi:10.1007/s11606-010-1403-0.
 27. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Relationship between interleukin-1 β and depressive disorder after acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;72:55-9. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.09.001.
 28. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Serotonergic genes and depressive disorder in acute coronary syndrome: The Korean depression in ACS (K-DEPACS) study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):882-8. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.02.006.
 29. Garrels E, Kainth T, Silva B, et al. Pathophysiological mechanisms of post-myocardial infarction depression: a narrative review. *Front Psychiatry.* 2023;14:1225794. doi:10.3389/fpsyt.2023.1225794.
 30. Popp S, Schmitt-Böhrer A, Langer S, et al. 5-HTT Deficiency in Male Mice Affects Healing and Behavior after Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2021;10(14):3104. doi:10.3390/jcm10143104.
 31. Golimbet VE, Volel' BA, Dolzhikov AV, et al. Association of 5-HT2A and 5-HT2C serotonin receptor gene polymorphisms with depression risk in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(5):680-3. doi:10.1007/s10517-014-2424-1.
 32. Brandt J, Warnke K, Jörgens S, et al. Association of FKBP5 genotype with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: a prospective study. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(12):1651-62. doi:10.1007/s00702-020-02243-6.
 33. Gonzales TK, Yonker JA, Chang V, et al. Myocardial infarction in the Wisconsin Longitudinal Study: the interaction among environmental, health, social, behavioural and genetic factors. *BMJ Open.* 2017;7(1):e011529. doi:10.1136/bmjopen-2016-011529.
 34. Chen M, Wang Z, Xu H, et al. Genetics of mood instability and risk of cardiovascular diseases: A univariable and multivariable Mendelian randomization study. *J Affect Disord.* 2024;347:406-13. doi:10.1016/j.jad.2023.11.052.
 35. Dai Z, Li Q, Yang G, et al. Using literature-based discovery to identify candidate genes for the interaction between myocardial infarction and depression. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):104. doi:10.1186/s12881-019-0841-8.
 36. Li GH, Cheung CL, Chung AK, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med.* 2022;52(9):1765-76. doi:10.1017/S0033291720003566.
 37. McCaffery JM, Duan QL, Frasure-Smith N, et al. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(3):381-8. doi:10.1002/ajmg.b.30824.
 38. Yanchen Zhu, Zhengbo Wu, Yahui Wang, et al. Role of Blood Lipids in the Shared Genetic Etiology Between Major Depressive Disorder and Myocardial Infarction: A Large-scale Multi-trait Association Analysis medRxiv 2024.04.08.24305481. doi:10.1101/2024.04.08.24305481.
 39. Wang M, Cheng L, Gao Z, et al. Investigation of the shared molecular mechanisms and hub genes between myocardial infarction and depression. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1203168. doi:10.3389/fcvm.2023.1203168.
 40. Peng B, Meng H, Guo L, et al. Anxiety disorder and cardiovascular disease: a two-sample Mendelian randomization study. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):1174-81. doi:10.1002/ehf2.14676.
 41. Dhaibar HA, Kamberov L, Carroll NG, et al. Exposure to Stress Alters Cardiac Gene Expression and Exacerbates Myocardial Ischemic Injury in the Female Murine Heart. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10994. doi:10.3390/ijms241310994.
 42. Zhang F, Cao H, Baranova A. Shared Genetic Liability and Causal Associations Between Major Depressive Disorder and Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:735136. doi:10.3389/fcvm.2021.735136.
 43. Frey A, Popp S, Post A, et al. Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:376. doi:10.3389/fnbeh.2014.00376.
 44. Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F, et al. The association of obesity and coronary artery disease genes with response to SSRIs treatment in major depression. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(1):35-45. doi:10.1007/s00702-018-01966-x.



Т-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор

Назаренко М.С.^{1,2}, Слепцов А.А.¹, Пузырев В.П.^{1,2}

Детальная характеристика разнообразия, клональности и антигенной специфичности репертуара Т-клеток способствует пониманию роли адаптивного иммунного ответа в широком спектре заболеваний, включая атеросклероз артерий. В статье рассматриваются вопросы дифференцировки Т-лимфоцитов и факторов, приводящих к их активации при атеросклерозе. Также обсуждаются данные, полученные в ходе анализа Т-клеточного репертуара при атеросклеротическом поражении сонных и коронарных артерий с использованием новых технологий секвенирования, таких как технология секвенирования "единичных клеток". Отдельно подчеркивается важность и особенность изучения разнообразия субфенотипов Т-лимфоцитов, их антигенной специфичности и взаимодействия с другими клетками при атеросклерозе. Цель настоящего обзора заключалась в обобщении данных исследования Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе, полученных в ходе секвенирования Т-клеточного рецептора, в т.ч. на основе технологии секвенирования "единичных клеток".

Ключевые слова: Т-лимфоциты, иммунитет, атеросклероз, секвенирование единичных клеток.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Назаренко М.С.* — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094, Слепцов А.А. — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750, Пузырев В.П. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maria.nazarenko@medgenetics.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ApoB — аполипопротеин В, CD — с англ. "cluster of differentiation", поверхностный мультипротеиновый кластер дифференцировки, CDR3 — с англ. "complementarity-determining region 3", определяющая комплементарность область 3 Т-клеточного рецептора, МНС — с англ. "major histocompatibility complex", главный комплекс гистосовместимости, PD-1 — с англ. "programmed cell death 1", клеточный рецептор программируемой клеточной смерти 1, scRNA-seq — с англ. "single-cell RNA sequencing", секвенирование "единичных клеток", scTCR-seq — с англ. "single-cell TCR sequencing", секвенирование Т-клеточного рецептора по технологии секвенирования "единичных клеток", TCR — с англ. "T-cell receptor", Т-клеточный рецептор, TCR-β — β-цепь Т-клеточного рецептора.

Рукопись получена 25.06.2024

Рецензия получена 09.09.2024

Принята к публикации 13.09.2024



Для цитирования: Назаренко М.С., Слепцов А.А., Пузырев В.П. Т-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6017. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6017. EDN DJSBZE

T-cell immune response in initiation, progression, and destabilization of atherosclerosis: a review

Nazarenko M. S.^{1,2}, Sleptsov A. A.¹, Puzyrev V. P.^{1,2}

A detailed characterization of the diversity, clonality, and antigen specificity of the T-cell repertoire contributes to the understanding of the adaptive immune response role in a wide range of diseases, including arteriosclerosis. This article discusses the differentiation of T-lymphocytes and the factors leading to their activation in atherosclerosis. Furthermore, the article discusses the data obtained during the analysis of T-cell repertoires in carotid and coronary artery atherosclerosis using new sequencing technologies, such as single-cell sequencing. The importance and peculiarity of studying the diversity of T-lymphocyte subphenotypes, their antigenic specificity, and their interaction with other cells in atherosclerosis are emphasized. The aim of this review was to synthesize data from studies examining the T-cell immune response in atherosclerosis, utilizing T-cell receptor sequencing techniques, including those based on single-cell sequencing technology.

Keywords: T-cell, immunity, atherosclerosis, single-cell sequencing.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Nazarenko M. S.* ORCID: 0000-0002-0673-4094, Sleptsov A. A. ORCID: 0000-0003-3226-1750, Puzyrev V. P. ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Corresponding author:
maria.nazarenko@medgenetics.ru

Received: 25.06.2024 **Revision Received:** 09.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Nazarenko M. S., Sleptsov A. A., Puzyrev V. P. T-cell immune response in initiation, progression, and destabilization of atherosclerosis: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6017. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6017. EDN DJSBZE

Предполагается, что воздействие на специфические изменения иммунной системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая атеросклеротическое поражение артерий, представ-

ляет собой многообещающий подход к лечению и профилактике развития сосудистых событий. Для достижения такого индивидуального подхода к терапии и профилактики актуальным является пони-

Ключевые моменты

- Современные технологий секвенирования, в особенности, выполняемые по технологии "единичных клеток", позволяют раскрыть особенности субфенотипов Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе.
- Клональная экспансия и аутореактивация Т-лимфоцитов играет важную роль в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса.
- Пространственное разнообразие субфенотипов Т-лимфоцитов, их антигенная специфичность и иммунные взаимодействия внутри атеросклеротических бляшек с использованием инновационных экспериментальных и биоинформатических подходов имеют решающее значение для внедрения знаний в клиническую практику и разработку эффективных методов лечения.

Key messages

- Modern sequencing technologies, especially those performed using single-cell technology, make it possible to reveal the features of T-cell immune response subphenotypes in atherosclerosis.
- Clonal expansion and autoreactivation of T-cells play an important role in atherosclerosis initiation and progression.
- Understanding the spatial diversity of T-cell subphenotypes, their antigen specificity and immune interactions within atherosclerotic plaques using innovative experimental and bioinformatic approaches is critical for translating knowledge into clinical practice and developing effective treatments.

мание гетерогенного клеточного состава атеросклеротического поражения артерий и расшифровки сложных структурно-функциональных изменений, которые иммунные клетки претерпевают в ходе развития и прогрессирования заболевания [1, 2].

В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение Т-клеточного иммунного ответа в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). Т-лимфоциты в норме обнаруживаются в адвентиции сосудов, однако они не превышают 20% от общего количества лейкоцитов; их число резко возрастает при атеросклерозе [3]. Исследования, проведенные с помощью транскриптомики по технологии секвенирования "единичных клеток" (scRNA-seq, single cell RNA sequencing), технология позволяющая получить транскриптом каждой клетки индивидуально, подтверждают существенное накопление Т-лимфоцитов (52,4-65%) в АСБ сонных артерий [1, 4, 5]. Более того, в проксимальной области АСБ сонных артерий — там, где часто происходит разрыв при формировании ее нестабильности — выявлено преимущественное накопление Т-лимфоцитов по сравнению с ее дистальными частями [6].

У пациентов с острым коронарным синдромом количество активированных Т-лимфоцитов в крови выше, чем при стабильной стенокардии, что предполагает их критическую роль в острых сосудистых событиях [7]. Более того, показано, что нарушение регуляции Т-хелперов (увеличение агрессивных эффекторных и уменьшение регуляторных) может привести к дестабилизации АСБ [8]. Действительно,

в результате исследования с использованием анализа единичных клеток (scRNA-seq, CyTOF и CITE-seq) выявлено, что в АСБ сонных артерий пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения содержались специфические субпопуляции CD4-позитивных Т-клеток памяти и активированных Т-лимфоцитов. Кроме того, ряд субпопуляций Т-клеток имели маркеры истощения, связанные с повышением экспрессии белка клеточной смерти PD-1 [4].

В целом, в АСБ сонных артерий Т-лимфоциты демонстрируют большое разнообразие фенотипов, тесно связанных с их активацией. В Т-лимфоцитах появление открытого хроматина в локусах генов цитокинов, включая ген интерферона-гамма, предполагает возможные межклеточные взаимодействия и классическую активацию провоспалительных макрофагов соседними Т-клетками в очаге атеросклеротического поражения [5].

Цель настоящего обзора заключалась в обобщении данных исследования Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе, полученных в ходе секвенирования Т-клеточного рецептора, в т.ч. на основе технологии секвенирования "единичных клеток".

Методология исследования

Поиск публикаций производился в информационно-поисковых и библиотечных базах данных PubMed Central, PubMed, eLibrary и Google Scholar за последние 7 лет (с 2018г) со следующими словами (и их сочетаниями) atherosclerosis, T-cell, TCR, атеросклероз, Т-клеточный рецептор, Т-лимфоцит, Т-клетка, TCR-seq, scTCR-seq, RNA-seq, scRNAseq, spatial transcriptomics, CyTOF, CITE-seq, single cell RNA sequencing. Критерии исключения: статьи в "хищнических" журналах, согласно списку Билла (Beall's List), отзыванные и обзорные статьи.

Сокращения: АПК — антиген-презентирующая клетка, CDR — определяющая комплементарность область Т-клеточного рецептора (complementarity-determining region), MHC — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex), ITAM — иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), TREC — эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора (T-cell receptor Excision Circles), TCR — Т-клеточный рецептор (T-cell receptor).

Т-лимфоциты определяются наличием кластера дифференцировки 3 (CD3, Cluster of Differentiation), мультипротеинового комплекса, который непосредственно участвует в активации Т-лимфоцитов. Комплекс CD3 состоит из четырёх различных цепей, каждая из них содержит иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив, фосфорилирование которого инициирует каскад сигнальных путей активации Т-клеток. За возникновение сигнала активации Т-лимфоцитов отвечает Т-клеточный рецептор (TCR, T-cell receptor), ассоциированный с CD3. Т-клеточный рецептор, родственный по происхождению с иммуноглобулинами, является поверхностным белковым комплексом, определяющим антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (MHC) на поверхности антиген-презентирующих клеток. Мажорная субпопуляция Т-лимфоцитов содержит TCR, состоящий из α/β -цепей, минорная субпопуляция — из γ/δ -цепей. Адекватная работа комплекса CD3-TCR обеспечи-

Во время дифференцировки ранние лимфоидные предшественники претерпевают значительные транскриптомные и, самое отличительное от других соматических клеток, геномные перестройки. В тимусе предшественники Т-лимфоцитов проходят через несколько стадий развития, главным образом "дважды-негативную" ($CD4^{neg}CD8^{neg}$) и "дважды-позитивную" стадии ($CD4^{+}CD8^{+}$). После "дважды-позитивной" стадии предшественники проходят селекцию, где становятся либо $CD4$ -позитивными ($CD4^{+}CD8^{-}$) Т-хелперами, либо $CD8$ -позитивными ($CD4^{-}CD8^{+}$) цитотоксическими Т-лимфоцитами [9]. Во время прохождения данных стадий предшественники Т-лимфоцитов подвергаются перестройке генов Т-клеточных рецепторов, известной как V(D)J-рекомбинация (рис. 1 А, Б, В), которая начинается на стадии "дважды-негативной" и продолжается во время перехода в "дважды-позитивную"

стадию". Во время перехода из "дважды-негативной" в "дважды-позитивную" стадию происходит селекция предшественников на способность вырабатывать CD4 и CD8, которые и обеспечивают связывание с МНС I или МНС II, соответственно. После происходит селекция CD4⁺CD8⁺ Т-клеток на способность распознавать антигены на представленные МНС и активироваться. Негативная селекция Т-лимфоцитов является критическим процессом, который обеспечивает развитие функционального и аутоотолерантного репертуара Т-клеток, т.к. V(D)J-рекомбинация происходит случайным образом, и сборка третьего гипервариабельного участка (CDR3) Т-клеточного рецептора, ответственного за распознавание антигенов, может привести к формированию Т-клеточного рецептора с аутореактивными свойствами [10].

Несмотря на сложный и многоэтапный механизм формирования адаптивного иммунитета, в частности, Т-лимфоцитов, обеспечить безупречную и безотказную негативную селекцию организм не способен, в связи с чем могут развиваться аутоиммунные реакции. Кроме того, активированные Т-лимфоциты обладают свойством пролиферации, что, с одной стороны, может обеспечить массивный специфический адаптивный иммунитет, с другой — поддерживать пул аутореактивных Т-лимфоцитов в случае их возникновения. Действительно, в недавнем исследовании продемонстрирована роль аутореактивных Т-клеток в формировании и развитии воспалительной реакции в АСБ сонных артерий [11]. Отдельно подчеркивается высокая степень сходства атеросклеротического поражения артерий с аутоиммунными заболеваниями. В подкрепление аутореактивной гипотезы атеросклероза, на модельных животных обнаружена дисфункция толерантности периферических Т-клеток в лимфатических узлах и в АСБ [12]. Выявлена также клональная экспансия и аутореактивация CD4⁺ Т-хелперов, цитотоксических CD8⁺ и регуляторных Т-клеток.

Аутореактивация Т-лимфоцитов при атеросклерозе

Несмотря на то, что распространено мнение об основной активации адаптивного иммунитета во вторичных лимфоидных тканях, существуют данные о том, что местная презентация антигена, активация Т-клеток и индукция регуляторных Т-клеток имеют место в сосудистой стенке и в третичных лимфоидных структурах, которые формируются в адвентиции атеросклеротически-пораженных артерий [1, 13]. В экспериментальных моделях атеросклероза многие Т-клетки в АСБ демонстрировали фенотип детерминированного иммуноцита, т.е. после контакта с антигеном. Присутствие поверхностных маркеров, таких как CD44, указывает на то, что эти Т-клетки уже подверглись воздействию аутоантигена

[14, 15]. Значительное увеличение количества CD69⁺ Т-клеток в АСБ сонных артерий человека по сравнению с мононуклеарами периферической крови также свидетельствует в пользу локального антиген-специфического Т-клеточного ответа [11]. Наконец, использование метода таргетного секвенирования Т-клеточных рецепторов (TCR-seq) акцентирует внимание исследователей на активации Т-клеток в АСБ через их клональную экспансию в ответ на появление специфических для атеросклероза антигенов [11, 16, 17].

Среди кандидатов, которые могут служить антигенами, активирующими Т-клетки, являются липопро-теиды низкой плотности (ЛНП) с их окисленными формами и аполипопротеин В (АпоВ), демонстрирующие наиболее сильную клиническую корреляцию с атеросклерозом [18]. В частности, накопление ЛНП в стенке артерии вызывает миграцию воспалительных моноцитов, которые дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки, последние служат антиген-презентирующими клетками и активируют Т-клетки, тем самым ещё больше усугубляют воспалительные реакции [19]. Исследования *in vitro* на CD4⁺ Т-лимфоцитах, выделенных из АСБ человека, показывают, что многие из этих клеток распознают окисленные ЛНП при процессинге и представлении антиген-презентирующими клетками [20].

С другой стороны, целый ряд работ подтверждает наличие CD4⁺ Т-лимфоцитов, распознающих АпоВ, основной компонент ЛНП и хиломикронов, в качестве аутоантигена при атеросклерозе [4, 21, 22]. Также установлено, что Т-клеточный рецептор связывается с пептидными эпитопами, происходящими из АпоВ, представленных молекулами МНС II на антиген-презентирующих клетках [20, 23].

Кроме ЛНП и АпоВ, в качестве аутоантигенов могут выступать белки теплового шока (HSP60 и HSP70) [24]. В активации Т-клеток при атеросклерозе принимают участие белки ко-ингибиторы и ко-стимуляторы (CD80/86-CD28, CD40-CD40L, GITR, CD27, PD-1), а также изменение метаболизма (переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз) в результате избыточного потребления жиров в рационе питания [25].

Разнообразие, клональность и аутоантигенная специфичность Т-клеточного репертуара при атеросклерозе

Исследования клеточного состава АСБ ранее выявляли Т-клетки и их субпопуляции, однако их антигенная специфичность начала проявляться только в настоящее время. TCR-seq в т.ч. и по технологии "единичных клеток" (scTCR-seq), позволяет проводить детальную оценку разнообразия репертуара Т-клеток при различных патологиях. Однако исследования, в которых используется подобная техноло-

гия для анализа Т-клеточного репертуара при атеросклерозе, ограничены.

В ранних работах показано, что в АСБ и мононуклеарах периферической крови пациентов с острыми сосудистыми событиями регистрируется низкое разнообразие TCR-β CDR3 [16, 17]. В работе Lin Z, et al. (2017) установлено, что разнообразие репертуаров TCR-β в АСБ ниже, чем в периферической крови пациентов и в контрольной группе [16]. В АСБ идентифицирован ряд клонов с высокой частотой, что подтверждает олигоклональное происхождение данных клеток [16]. Так, в АСБ обнаруживается повышенное содержание клонотипа TCR-V6, который тесно связан с распознаванием окисленных форм ЛНП, что, собственно, позволило предположить, что окисленные формы ЛНП являются аутоантигенами, вызывающими сильный локальный Т-клеточный ответ в бляшках [16, 20]. В АСБ и клетках периферической крови пациентов чаще всего регистрировались Т-лимфоцитарные клонотипы V29-1J2-1, V20-1J1-6, V6-3J2-7 и V11-2J2-2, чем в контрольной группе [16].

Во работе Liu S, et al. (2020) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС: нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда) в мононуклеарах периферической крови наблюдалась слабая степень разнообразия репертуара TCR-β CDR3 по сравнению с контрольной группой [17]. Регистрировалась также и разница в репрезентации клонотипов TCR-β, так, например, пять клонотипов TCR-β CDR3 были обнаружены только у пациентов с ОКС. Значимые различия по репертуару Т-лимфоцитов для мононуклеаров периферической крови пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой установлены в работах других исследовательских коллективов [26].

Использование scTCR-seq позволило наиболее близко подойти к решению задачи, связанной с предсказанием эпитопов, распознаваемых репертуаром Т-клеток, исходя из последовательностей Т-клеточного рецептора. В работе по изучению распределения Т-клеточных рецепторов в коронарных АСБ показана клональная экспансия CD8⁺ Т-клеток и выявлено, что некоторые из TCR оказались специфичны для распространенных вирусных антигенов, включая такие как грипп, цитомегаловирус и коронавирус SARS-CoV-2 [27].

Комбинация секвенирования транскриптома и Т-клеточных рецепторов по технологии "единичных клеток" (scRNA-seq и scTCR-seq) АСБ сонных артерий и мононуклеаров периферической крови позволила обнаружить специфичную для АСБ выраженную клональную экспансию CD4⁺ Т-лимфоцитов, которая возникла за счет недавнего взаимодействия TCR с антигеном, и, напротив, слабую экспансию регуляторных Т-клеток [11]. Выявлено, что активация

и клональная экспансия CD4⁺ Т-хелперов в АСБ была за счет TREM2-позитивных макрофагов, выступивших как антиген-презентирующие клетки.

Использование новых технологий (ATAC-Seq, CyTOF, CITE-seq, RNA-seq и TCR-seq), в особенности в их комбинации и с использованием технологии "единичных клеток" (scRNA-seq и scTCR-Seq), а также пространственной транскриптомики позволило установить разнообразие фенотипов Т-клеток с переходом от активации до истощения, охарактеризовать их антигенную специфичность и взаимодействие с другими клетками, и подтвердить клональную экспансию, нарушение контрольных точек иммунного ответа и аутореактивацию. Тем не менее, это не означает, что данные маркерные сигналы могли бы выступить в качестве точек приложения для таргетной терапии с использованием их ингибиторов, прежде необходим более тщательный и глубокий анализ получаемых результатов. Так, например, использование ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA4), которые являются высокоэффективными при лечении злокачественных новообразований, напротив, ускорило прогрессию атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых событий [28]. Предполагается, что анти-PD-1 или анти-PD-L1 высвобождают Т-клетки, обладающие антигенным опытом, для распознавания атеросклероз-специфичных эпитопов и, таким образом, потенциально усугубляют патологический процесс [12].

Существуют большие надежды, что детальное изучение пространственного разнообразия фенотипов Т-клеток и антигенной специфичности Т-клеточного репертуара в органах-мишенях атеросклероза с помощью комплексных и новых экспериментальных исследований (например, описанными в [29]) и биоинформатических подходов (например, описанными в [30]) анализа как новых, так и уже имеющихся данных сможет приблизить нас не только к пониманию молекулярных механизмов формирования атеросклероза и его клинических осложнений, но и к адекватной трансляции полученных знаний в клиническую практику.

Заключение

Понимание роли иммунной системы, где одними из ключевых участников являются Т-клетки, в формировании атеросклероза и его клинических осложнений является важным для выявления молекулярных мишеней и биомаркеров диагностики, прогноза и лечения острых сосудистых катастроф.

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

Литература/References

- Diagel AR, Zarubin AA, Nazarenko MS, Sleptcov AA. Single-cell RNA Sequencing Data Analysis Reveals Structural Diversity of T-lymphocyte and Macrophage Infiltration in Atherosclerosis. *Medical Genetics*. 2022;21:43-5. (In Russ.) Дягель А.Р., Зарубин А.А., Назаренко М.С., Слепцов А.А. Структурная гетерогенность Т-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации при атеросклерозе по данным рнк-секвенирования единичных клеток. *Медицинская генетика*. 2022;21:43-5. doi:10.25557/2073-7998.2022.07.43-45.
- Sleptcov AA, Zarubin AA, Bogaichuk PM, et al. Human exome sequence data in support of somatic mosaicism in carotid atherosclerosis. *Data In Brief*. 2021;39:107656. doi:10.1016/j.dib.2021.107656.
- Zernecke A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-Analysis of Leukocyte Diversity in Atherosclerotic Mouse Aortas. *Circ Res*. 2020;127:402-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316903.
- Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med*. 2019;25:1576-88. doi:10.1038/s41591-019-0590-4.
- Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res*. 2020;127:1437-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.
- Sun J, Singh P, Shami A, et al. Spatial Transcriptional Mapping Reveals Site-Specific Pathways Underlying Human Atherosclerotic Plaque Rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:2213-27. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.008.
- Pekayvaz K, Losert C, Knottenberg V, et al. Multiomic analyses uncover immunological signatures in acute and chronic coronary syndromes. *Nat Med*. 2024;30:1696-710. doi:10.1038/s41591-024-02953-4.
- Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, et al. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2107-17. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.036.
- Taniuchi I. CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:579-601. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053411.
- Dupage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:149-63. doi:10.1038/nri.2015.18.
- Depuydt MAC, Schaftenaar FH, Prange KHM, et al. Single-Cell T Cell Receptor Sequencing of Paired Human Atherosclerotic Plaques and Blood Reveals Autoimmune-like Features of Expanded Effector T Cells. *Nat. Cardiovasc. Res*. 2023;2:112-25. doi:10.1038/s44161-022-00208-4.
- Wang Z, Zhang X, Lu S, et al. Pairing of single-cell RNA analysis and T cell antigen receptor profiling indicates breakdown of T cell tolerance checkpoints in atherosclerosis. *Nat Cardiovasc Res*. 2023;2:290-306. doi:10.1038/s44161-023-00218-w.
- Hu D, Mohanta SK, Yin C, et al. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. *Immunity*. 2015;42:1100-15. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.015.
- Yi J, Kawabe T, Sprent J. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2020;63:14-20. doi:10.1016/j.coi.2019.10.002.
- Kawabe T, Yi J, Sprent J. Homeostasis of Naive and Memory T Lymphocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021;13:a037879. doi:10.1101/cshperspect.a037879.
- Lin Z, Qian S, Gong Y, et al. Deep Sequencing of the T Cell Receptor β Repertoire Reveals Signature Patterns and Clonal Drift in Atherosclerotic Plaques and Patients. *Oncotarget*. 2017;8:99312-22. doi:10.18632/oncotarget.19892.
- Liu S, Zhong Z, Zhong W, et al. Comprehensive Analysis of T-Cell Receptor Repertoire in Patients with Acute Coronary Syndrome by High-Throughput Sequencing. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20:253. doi:10.1186/s12872-020-01538-6.
- Sorokin AV, Hong CG, Aponte AM, et al. Association of oxidized ApoB and oxidized ApoA-I with high-risk coronary plaque features in cardiovascular disease. *JCI Insight*. 2023;8:e172893. doi:10.1172/jci.insight.172893.
- Gil-Pulido J, Zernecke A. Antigen-presenting dendritic cells in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:25-31. doi:10.1016/j.ejphar.2017.08.016.
- Cimmino G, Cirillo P, Conte S, et al. Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1125-35. doi:10.1093/cvr/cvz230.
- Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves from Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4+T-Regulatory Cells. *Circulation*. 2020;127:93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042863.
- Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4+ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation*. 2018;138:1130-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031420.
- Tse K, Gonen A, Sidney J, et al. Atheroprotective vaccination with MHC-II restricted peptides from ApoB-100. *Front Immunol*. 2013;4. doi:10.3389/fimmu.2013.00493.
- Hashikawa N, Ido M, Morita Y, et al. Effects from the Induction of Heat Shock Proteins in a Murine Model Due to Progression of Aortic Atherosclerosis. *Sci. Rep*. 2021;11:7025. doi:10.1038/s41598-021-86601-8.
- Hinkley H, Counts DA, VonCanon E, et al. T Cells in Atherosclerosis: Key Players in the Pathogenesis of Vascular Disease. *Cells*. 2023;12:2152. doi:10.3390/cells12172152.
- Zhong Z, Wu H, Zhang Q, et al. Characteristics of T cell receptor repertoires of patients with acute myocardial infarction through high-throughput sequencing. *J Transl Med*. 2019;17. doi:10.1186/s12967-019-1768-8.
- Chowdhury RR, D'Addabbo J, Huang X, et al. Human Coronary Plaque T Cells Are Clonal and Cross-React to Virus and Self. *Circ Res*. 2022;130:1510-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.320090.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142:2299-311. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.
- Engblom C, Thrane K, Lin Q, et al. Spatial transcriptomics of B cell and T cell receptors reveals lymphocyte clonal dynamics. *Science*. 2023;382(6675):eadf8486. doi:10.1126/science.adf8486.
- Peng K, Nowicki TS, Campbell K, et al. Rigorous benchmarking of T-cell receptor repertoire profiling methods for cancer RNA sequencing. *Brief Bioinform*. 2023;24:bbad220. doi:10.1093/bib/bbad220.



Инфламмасома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I

Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В.

В патогенезе многих воспалительных процессов важную роль играет каскад реакций различных видов инфламмасом. Продуктами их активации выступают провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 β и IL-18. Эти белковые молекулы могут секретироваться двумя различными способами: везикулярным транспортом либо посредством образования пор в клеточной мембране, что в дальнейшем ведет к гибели секретирующей клетки. Роль активации инфламмасом в клетках сердечной ткани на настоящее время изучена недостаточно, однако есть некоторые исследования, отражающие связь запуска инфламмасомного каскада с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, активация инфламмасом в кардиомиоцитах может приводить к электролитному дисбалансу, что впоследствии ведет к образованию эктопических очагов в сердечной ткани и нарушению сердечного ритма. Запуск инфламмасомного каскада в сердечных фибробластах способствует формированию фиброза и ремоделированию ткани миокарда, что приводит к нарушению функциональной активности сердца. Активация инфламмасы в эндотелиоцитах коронарных артерий приводит к эндотелиальной дисфункции и атерогенезу. Таким образом, активация различных видов инфламмасом в сердечной ткани приводит к формированию сердечной патологии.

Ключевые слова: инфламмасома, каспазы, кардиомиоциты, миокард, эндотелиальная дисфункция, re-entry.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Рубинштейн А. А.* — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-8493-5211, Ходот А. А. —

лаборант кафедры Факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-9391-5546, Тирикова П. В. — лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ ЦПМ, ORCID: 0000-0002-4433-1640, Головкин А. С. — д.м.н., в.н.с., руководитель группы генно-клеточной инженерии, институт молекулярной биологии и генетики; в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Кудрявцев И. В. — к.б.н., доцент, зав. лабораторией НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ; зав. лабораторией клеточной иммунологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины РАН, ORCID: 0000-0001-7204-7850, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
arrubin6@mail.ru

IL — интерлейкин.

Рукопись получена 03.06.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Рубинштейн А. А., Ходот А. А., Тирикова П. В., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Шляхто Е. В. Инфламмасома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5986. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986. EDN WTRFXO

Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases: a review. Part I

Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V.

In the pathogenesis of many inflammatory processes, an important role is played by a reaction cascade of various inflammasome types. The products of their activation are proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. These protein molecules can be secreted in two different ways as follows: by vesicular transport or by membrane pores, which subsequently leads to the secreting cell death. The role of inflammasome activation in cardiac tissue cells has not been sufficiently studied at present. However, there are some studies reflecting the association between the inflammasome cascade launch and cardiovascular diseases. Thus, inflammasome activation in cardiomyocytes can lead to electrolyte imbalance, which subsequently leads to ectopic foci in the cardiac tissue and cardiac arrhythmia. Triggering the inflammasome cascade in cardiac fibroblasts promotes fibrosis and myocardial tissue remodeling, which leads to disruption of heart functional activity. Inflammasome activation in coronary artery endothelial cells leads to endothelial dysfunction and atherogenesis. Thus, activation of various types of inflammasomes in cardiac tissue leads to cardiac pathology.

Keywords: inflammasome, caspases, cardiomyocytes, myocardium, endothelial dysfunction, re-entry.

Relations and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

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

Rubinstein A. A.* ORCID: 0000-0002-8493-5211, Khodot A. A. ORCID: 0000-0002-9391-5546, Tirikova P. V. ORCID: 0000-0002-4433-1640, Golovkin A. S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: arrubin6@mail.ru.

Received: 03.06.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Rubinstein A. A., Khodot A. A., Tirikova P. V., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Shlyakhto E. V. Inflammasome — a new look at the therapy of cardiovascular diseases: a review. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(11S):5986. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5986. EDN WTRFXO

Ключевые моменты

- В кардиомиоцитах, фибробластах сердечной ткани, а также эндотелиальных клетках коронарных артерий компоненты инфламмасомы являются индуцибельными.
- Запуск инфламмасомы в кардиомиоцитах может вызывать их гибель за счет формирования поры в клеточной мембране, необходимой для секреции IL-1 β и IL-18 во внеклеточное пространство.
- Запуск инфламмасомы в клетках миокарда может приводить к электролитному дисбалансу, нарушению сердечной проводимости, ремоделированию миокарда, а также к формированию фиброзной ткани.

Key messages

- In cardiomyocytes, cardiac fibroblasts, and coronary artery endothelial cells, the inflammasome components are inducible.
- Inflammasome triggering in cardiomyocytes can cause their death by making a membrane pore, which is necessary for the secretion of IL-1 β and IL-18 into the extracellular space.
- Inflammasome triggering in myocardial cells can lead to electrolyte imbalance, impaired cardiac conduction, myocardial remodeling, and fibrosis.

Воспаление как типовой патологический процесс является обязательным звеном патогенеза многих заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. Неконтролируемое местное воспаление, а также системный воспалительный ответ оказываются триггером каскадов реакций, приводящих к более тяжелому течению основного заболевания, развитию осложнений, неблагоприятным исходам. Важными регуляторами процессов, связанных с развитием воспаления, являются цитокины. Продукция провоспалительных цитокинов может быть инициирована как присутствием образцов чужеродности патогенов, так и появлением паттернов повреждения, связанных с молекулами собственных разрушенных клеток. В результате идентификации образцов патоген-распознающими рецепторами клеток запускается каскад внутриклеточных реакций, одним из результатов которого оказывается сборка инфламмасомы, осуществляющей продукцию провоспалительных цитокинов. Целью нашего обзора являлось выявление роли различного вида инфламмасом в сердечной ткани.

Методология исследования

Методологический подход включал в себя систематический анализ оригинальных исследований, метаанализов, а также обзорных статей, опубликованных в международных базах данных ("Medline", "PubMed", "Scopus"). Ключевые слова, которые мы использовали: "инфламмасома", "NLRP3", "AIM2", "NLRC4", "кардиомиоциты", "сердечно-сосудистые заболевания". Описательный обзор проводился в соответствии с протоколом PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), используемым для этого типа исследования (ID -423604).

Результаты**Различные виды инфламмасом и их активация**

Инфламмасома представляет собой мультибелковый комплекс, локализованный в цитозоле клетки, при активации которого запускается каскад воспалительных реакций. Этот макромолекулярный комплекс обычно включает сенсорный белок, воспалительные каспазы и в некоторых случаях связывающий их адаптерный белок [1]. Основными продуктами инфламмасомы выступают секретируемые в межклеточное пространство провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 β и IL-18, которые синтезируются в клетке в виде белков-предшественников, которые накапливаются в цитозоле и расщепляются до активных форм под действием каспазы в результате сборки инфламмасомы [2].

В качестве сенсора, в зависимости от различных видов инфламмасом, могут выступать паттерн-распознающие белки, относящиеся к семейству NOD-подобных рецепторов (NLR, от англ. Nod-like receptor), такие как: NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRC4 и NAIP, а также молекулы, принадлежащие к семейству PYHIN белков (от англ. Pyrin and HIN domain proteins) — белковые молекулы, содержащие домены пирина (PYD) и HIN200 (от англ. hematopoietic interferon-inducible nuclear antigens with 200 amino acid repeats), к которым относятся AIM2 и IFI16 [3] (рис. 1 А). Все члены семейства NLR содержат нуклеотидсвязывающий домен (NBD, от англ. nucleotide-binding domain), С-концевой богатый лейцином повтор (LRR, от англ. leucine-rich repeat) и могут содержать либо PYD, либо домен активации и рекрутирования каспазы (CARD, от англ. caspase activating and recruitment domain), хотя в некоторых инфламмасомах они могут встречаться вместе [3]. Из этого семейства выделяется белок NAIP, который помимо NBD и LRR содержит домен, подобный бакуловирусному ингибирующему повтору (BIR) [4]. Члены семейства PYHIN характеризуются еще и на-

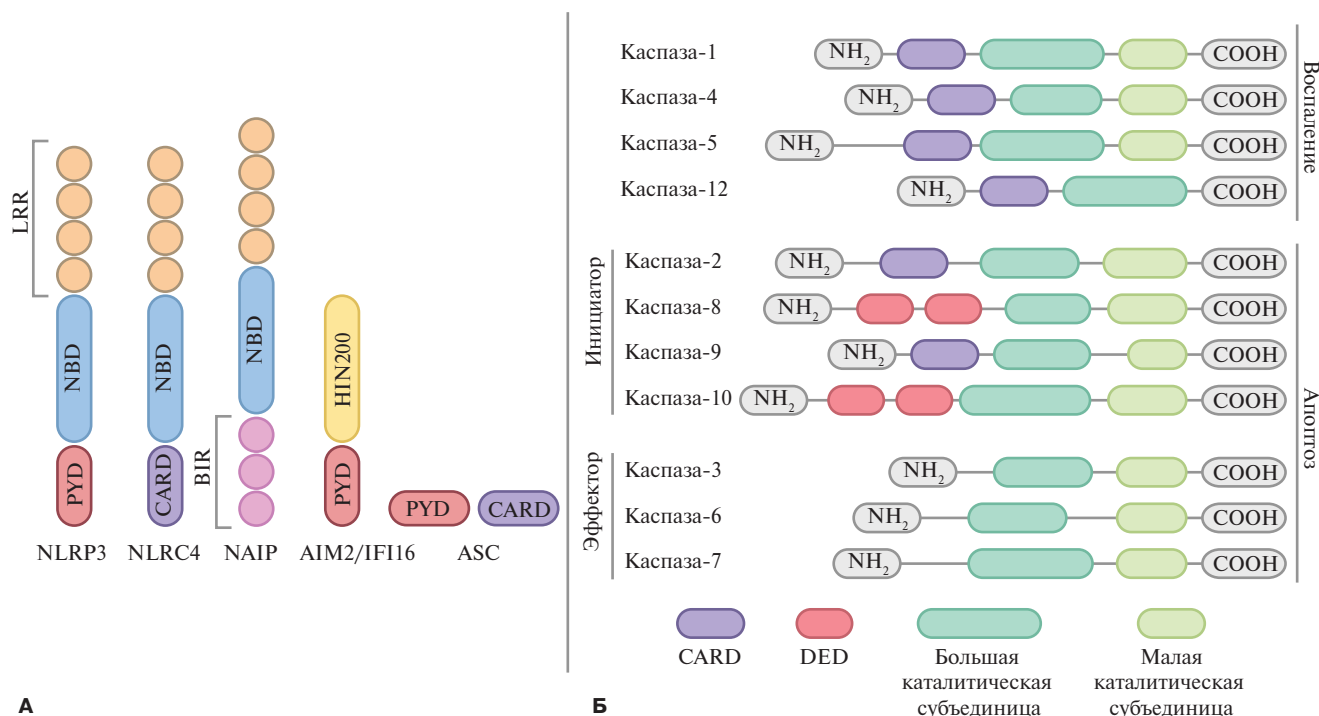


Рис. 1. А — строение белков-сенсоров: С-концевой богатый лейцином повтор (LRR); нуклеотидсвязывающий домен (NBD); белковые молекулы, содержащие домены пирина (PYD); домен активации и рекрутирования каспазы (CARD); домен, подобный бакуловирусному ингибирующему повтору (BIR); **Б** — различные виды каспаз. Воспалительные каспазы участвуют в запуске провоспалительного ответа как посредством процессинга про-IL-1 β и про-IL-18, так и при помощи регуляции транскрипции генов цитокинов. Апоптолические каспазы подразделяются на каспазы-инициаторы, расщепляющие предшественников каспаз-эффекторов и каспазы-эффекторы, непосредственно запускающие апоптоз.

личием домена HIN200, который участвует в связывании лигандов [3]. Вышеперечисленные сенсорные белки являются паттерн-распознающими рецепторами системы врожденного иммунитета (PRR, от англ. pattern recognition receptor) и экспрессируются во многих видах клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эпителиальные клетки различного происхождения [5]. Результаты последних лет показывают, что помимо клеток миелоидного ряда, PRR экспрессируются клетками различных тканей [6], в т.ч. кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками сердечной ткани [7-9].

Адаптерным белком выступает ассоциированный с апоптозом пятнышкообразный белок, содержащий CARD (ASC) [10], однако он входит в состав не всех видов инфламмасом. Например, у NLRP3/6/7, AIM2, IFI16-инфламмасом он участвует в сборке инфламматомы, тогда как для сборки NLRC4-инфламматомы его участие не требуется [11] (рис. 1 А).

Воспалительные каспазы в клетках человека представлены следующими типами — каспаза-1, каспаза-4, каспаза-5 и каспаза-12 [12]. Запуск инфламматомы, активирующий каспазу-1, считается каноническим при воспалении, а активация каспазы-4/5/12 — неканонической [1]. Эти ферменты синтезируются в клетке в виде форм-предшественников — прокаспаз, для активации которых необходимо взаимодействие

между CARD-доменом самой прокаспазы и CARD-доменом белка-адаптера (ASC) или же CARD-доменом белка-сенсора в тех инфламматомас, запуск каскада реакций которых происходит за счет ASC-независимого механизма [13]. За счет этого взаимодействия происходит саморасщепление и активация каспазы. Существуют также каспазы, вызывающие апоптоз клетки. Их условно можно подразделить на каспазы-инициаторы, которые необходимы для расщепления предшественников каспаз-эффекторов, и каспазы-эффекторы, главная функция которых заключается непосредственно в инициации апоптоза (рис. 1 Б) [14].

Запуск сборки инфламматомы осуществляется в два этапа — "праймирование" и активация [2]. Праймирование начинается с распознавания PRR различных PAMP (от англ. pathogen-associated molecular pattern), включающих эндо- и экзотоксины бактерий, грибов, паразитов и вирусов, и DAMP (от англ. damage-associated molecular pattern), представляющих собой сигналы опасности хозяина, которые высвобождаются при повреждении клеток и тканей. Поскольку конститутивный уровень экспрессии сенсорных белков, например, NLRP3, недостаточен для активации и сборки инфламматомы [15], клетка должна сначала распознать PAMP или DAMP при помощи TLRs, NLRs или других PRRs,

Таблица 1

Паттерны, распознающиеся белками-сенсорами различных видов инфламмасом

Белок-сенсор	PAMP	DAMP
NLRP3	Липополисахарид, компоненты пептидогликана, порообразующие токсины, вирусные нуклеиновые кислоты (например, у вирусов семейства <i>Picornaviridae</i> , включающие <i>Cardiovirus A</i> , семейства <i>Adenoviridae</i> , <i>Orthomyxoviridae</i> , <i>Retroviridae</i> , <i>Hepadnaviridae</i>), грибковые патогены (в частности компоненты клеточных стенок <i>Candida albicans</i> и <i>Aspergillus fumigatus</i>), паразитарные патогены (<i>Schistosoma mansoni</i> и <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Выход ионов K^+ , Cl^- , увеличение концентрации Na^+ , Ca^{2+} в цитозоле, активация P2X7, АТФ, кристаллы гидроксида алюминия, кристаллы мочевой кислоты, кристаллы холестерина, митохондриальные активные формы кислорода, митохондриальная ДНК, пептиды повреждения лизосом, кардиолипиды, гиалуронан
AIM2	Вирусные ДНК (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус коревой оспы, папилломавирус), ДНК внутриклеточных бактерий (например, <i>Francisella tularensis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>)	Цитозольная ДНК клеток (измененные или неправильно локализованные молекулы ДНК: поврежденная ДНК или геномная ДНК, высвобождаемая в цитозоль при потере целостности ядерной оболочки, секретируемая экзосомами ДНК соседних клеток)
NLRC4	Флагеллин, белки систем бактериальной секреции III и IV типов, другие компоненты клеточных стенок факультативных внутриклеточных бактерий (например, <i>Salmonella Typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia thailandensis</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i> и <i>Legionella pneumophila</i>)	Стресс-опосредованная активация p53

что приведёт к усилению трансляционной регуляции белка-сенсора (NLRP3 и других), прокаспазы-1 [16] и про-IL-1 β , про-IL-18 через активацию пути фактора транскрипции NF- κ B [17]. Таким образом, на этапе "праймирования" происходит увеличение экспрессии ключевых компонентов инфламмасы. Тогда как на этапе активации клетки PAMPs и/или DAMPs, взаимодействуя непосредственно с сенсорными белками (NLRP3, AIM2, NLRC4 и т.п.), стимулируют сборку активного комплекса инфламмасы с последующим запуском каскада её реакций. На данном этапе в качестве индукторов запуска инфламмасы могут выступать также кристаллы мочевой кислоты, изменения электролитного состава клетки (снижение цитозольных концентраций ионов K^+ , увеличение притока ионов Na^+ в клетку) [2], активные формы кислорода [18]. Также было показано, что после оттока K^+ из клетки активируется связанная с митозом серин-треониновая киназа (NEK7), вызывающая олигомеризацию и активацию NLRP3-инфламмасы [19] (табл. 1).

Активированные сенсорные белки, представляющие собой паттерн-распознающие рецепторы, объединяются в макромолекулярные комплексы в форме "колеса", которые инициируют олигомеризацию филаментов, образованных белком-адаптером ASC. CARD-субъединица ASC привлекает в состав комплекса прокаспазу-1, взаимодействуя с CARD-субъединицей последней, чем вызывает аутоактивацию каспазы [13]. Как было отмечено ранее, для некоторых видов инфламмасом белок-адаптер не требуется. Например, NLRC4-инфламмама рекрутирует прокаспазу-1 за счет взаимодействия CARD-субъединицы непосредственно белка NLRC4 с CARD-субъединицей прокаспазы [1]. Активная ка-

спаза-1 расщепляет цитокины проформы IL-1 β и IL-18 до их биологически активных форм [20]. Кроме того, активированная каспаза-1 также расщепляет газдермин D (GSDMD, от англ. Gasdermin D), что позволяет N-концевому домену GSDMD образовывать поры в цитоплазматической мембране клетки. При этом GSDMD-индуцированная пора обеспечивает высвобождение IL-1 β и IL-18, а также ведёт к "набуханию" клетки, вызывая её провоспалительную форму гибели, называемую "пироптозом" [21]. Однако стоит отметить, что секреция IL-1 β и IL-18 в клетках миелоидного происхождения осуществляется также через везикулярный транспорт, что способствует долгосрочному выделению этих цитокинов без индукции пироптоза в клетке-производителе [22, 23].

Цитокины IL-1 β и IL-18 играют важную роль в поддержании воспаления как на местном, так и на системном уровне. Например, IL-18 стимулирует продукцию IFN γ , усиливает цитолитические свойства T- и NK-клеток, усиливает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, способствует секреции других провоспалительных цитокинов, включая TNF α , IL-1 β , IL-8 и GM-CSF [24, 25]. В свою очередь, IL-1 β способствует повышению температуры тела, расширению сосудов, а также привлечению различных иммунных клеток в очаг воспаления (например, Th17) [24]. Таким образом, активация инфламмасы в клетках различного происхождения способствует секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, что может поддерживать воспалительные реакции организма и вызывать пироптоз некоторых клеток.

Роль запуска инфламмасы в миокарде

Помимо клеток врожденного иммунитета кардиомиоциты, фибробласты сердечной ткани, а также эндотелиальные клетки коронарных артерий

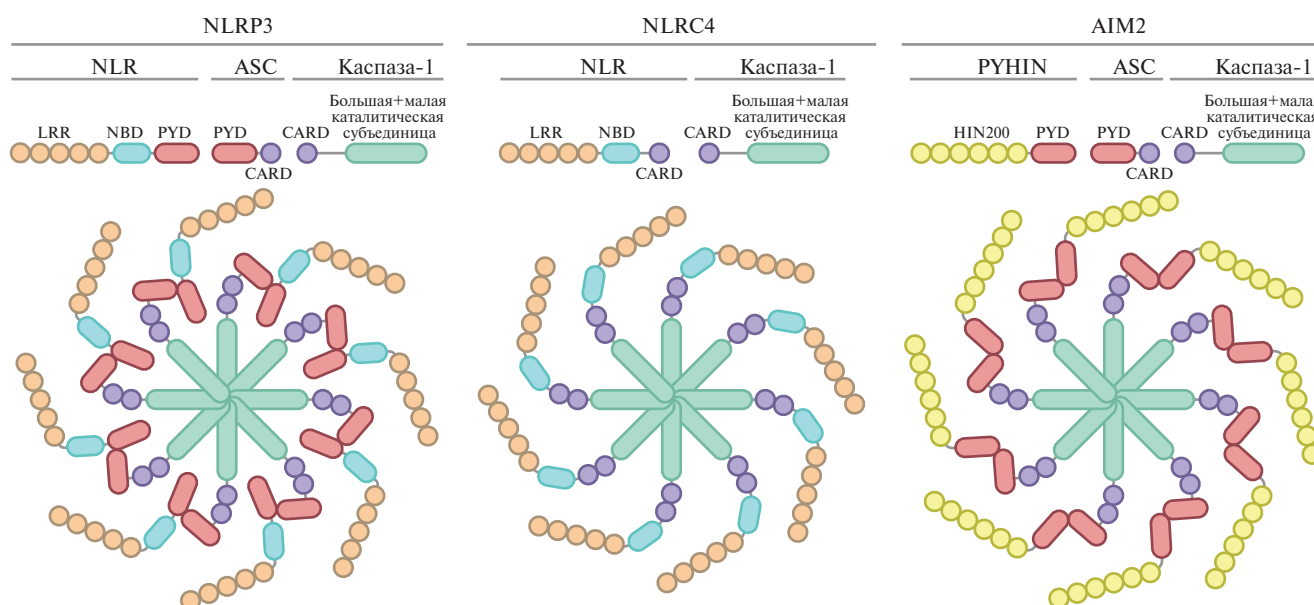


Рис. 2. Строение различных видов инфламмасом.

способны к экспрессии различных типов инфламмасом [26–28]. Как было сказано ранее, компоненты инфламмасы, за исключением цитозольных паттерн-распознающих рецепторов, в этих клетках не экспрессируются на постоянной основе, а являются индуцибельными, т.к. их синтез регулируется запуском фактора транскрипции NF-κB [1, 29, 30]. При различных патологических процессах в сердце, включая ишемию, воспаление, нарушение ритма, ремоделирование миокарда, поражение коронарных артерий, происходит активация инфламмасом в клетках сердечной ткани. Было показано, что для синтеза компонентов инфламмасы с их последующей активацией необходимо либо взаимодействие PAMPs и/или DAMPs с паттерн-распознающими рецепторами, либо нарушение электролитного баланса в кардиомиоцитах, которое проявляется в виде изменения цитозольных концентраций ионов калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), хлора (Cl^-), натрия (Na^+) [1, 2]. Для активации фактора транскрипции NF-κB необходимо взаимодействие вышеперечисленных факторов с Toll-подобными рецепторами [1]. Известно, что в сердечной ткани человека экспрессируется широкий спектр распознающих рецепторов системы врожденного иммунитета, включая TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 и TLR10 [31, 32], лигандами для которых могут выступать PAMPs различных инфекционных агентов, а также DAMPs собственных поврежденных клеток. Таким образом, при повреждении кардиомиоцитов, нарушении их электролитного состава, а также при инфекционном поражении клеток ткани сердца происходит активация Toll-подобных рецепторов с последующим запуском NF-κB, стимулирующим сборку инфламмасы,

что, по-видимому, является одной из ключевых причин развития воспалительного процесса.

В настоящее время известно, что в клетках сердечной ткани человека могут активироваться различные типы инфламмасом: NLRP3 [33], NLRP12 [34], NLRC4 [35], AIM2 [36], NOD2 и NLRC3 [37] (рис. 2). Запуск инфламмасы в кардиомиоцитах может вызвать их гибель пироптозом за счет образования поры газдермином D, которая необходима для секреции IL-1β и IL-18 во внеклеточное пространство [7, 38]. Более того, при активации NLRP3 инфламмасы в сердечных фибробластах инициируются комплексы реакций, сопровождающиеся развитием фиброза [8]. В основе этого процесса может находиться активация каспазы-1, которая приводит к усилению секреции коллагена фибробластами, а также их дифференцировка в сторону миофибробластов [39, 40]. Также активно обсуждается теория об аутокринной регуляции с формированием петли обратной усилительной связи, в основе которой находится взаимодействие рецепторов к IL-1 на поверхности фибробластов с секретируемым IL-1β, являющимся основным продуктом активации инфламмасы [41]. Данное взаимодействие помимо поддержания воспаления способствует усилению синтеза и отложению коллагена в межклеточном пространстве. Стоит также отметить, что фибробласты способны к долгосрочной продукции IL-1β в ответ на провоспалительные стимулы [8]. При этом механизм секреции фибробластами и миофибробластами цитокинов, являющихся продуктами активации инфламмасом, не связан с образованием пор газдермином D. Можно предполагать, что секреция IL-1β и IL-18 идет по механизмам, описанным для ткане-

вых макрофагов, и осуществляется при помощи везикулярного транспорта [22, 23]. Также есть сообщения об альтернативном механизме развития фиброза, посредством которого NLRP3 модулирует выход активных форм кислорода из митохондрий, усиливая передачу сигналов Smad и, как следствие, увеличивая экспрессию "профибротических" генов в сердечных фибробластах [8]. Таким образом, запуск инфламмасы в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах способствует фиброзированию миокарда и сопровождается ремоделированием ткани сердца.

При гибели кардиомиоцитов пироптозом или же посредством любых других механизмов, запускаемых ишемией или инфекционными агентами, будут высвобождаться многочисленные DAMPs в межклеточное пространство. Как уже отмечалось ранее, эти DAMPs способны запускать каскад инфламмасы как в близлежащих кардиомиоцитах, вызывая их гибель, так и в сердечных фибробластах, способствуя фиброзу и ремоделированию сердечной ткани. Активация инфламмасы в кардиомиоцитах может вызывать эктопическую активность. Так, при фибрилляции предсердий кардиомиоциты экспрессировали активированную NLRP3-инфламмасу, которая способствовала повышенному высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула и укорочению рефрактерного периода кардиомиоцитов предсердий [42]. Это может быть обусловлено аутокринным механизмом, заключающимся во взаимодействии IL-1 β со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов. Например, при стимуляции кардиомиоцитов данным цитокином повышается экспрессия Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы-II (CaMKII), канала рианодинового рецептора типа 2 (RyR2), а также катализируется CaMKII-зависимое фосфорилирование сердечного RyR2 [43]. Это может вызывать триггерную активность, индуцирующую эктопические очаги. Механизм ее основан на том, что выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула вызывает раннюю и/или отсроченную постдеполяризацию, вследствие которой происходит разрыв деполяризующей волны [44]. Также активация NLRP3-инфламмасы в кардиомиоцитах усиливает сверхбыстрые K^{+} токи замедленного выпрямления (I_{Kur}), тем самым уменьшая длительность и рефрактерность предсердного потенциала действия, что способствует поддержанию механизма re-entry [45, 46]. Как было показано ранее, NLRP3-инфламмаза может активироваться выходящими ионами калия, а значит,

имеет место аутокринный путь регуляции запуска инфламмасы K^{+} . Действительно, было показано, что повышение экспрессии Kv1.5 каналов, функцией которых является индукция сверхбыстрого выхода ионов калия из кардиомиоцита, способствует активации NLRP3-инфламмасы [47]. Таким образом, активация инфламмасы в кардиомиоцитах может вызывать электролитный дисбаланс клетки, сократительную дисфункцию и запускать аритмогенную активность. При ишемии миокарда в эндотелиальных клетках коронарных артерий повышалась экспрессия IL-1 β [48] и IL-18 [27, 28], что косвенно отражает активацию инфламмасы в этих клетках.

Также известно, что в эндотелиоцитах при ишемической болезни сердца повышается экспрессия каспазы-1 [49]. Активация NLRP3-инфламмасы в эндотелиальных клетках коронарных артерий опосредует запуск воспалительных реакций и пироптоза самих эндотелиоцитов сосудов сердца [9]. Пироптоз эндотелиоцитов коронарных артерий может сопровождаться выходом компонентов инфламмасы в межклеточное пространство, где они захватываются соседними эндотелиальными клетками, вызывая провоспалительные и атерогенные эффекты, которые могут быть обусловлены активацией NF- κ B и усилением экспрессии эндогенного NLRP3 в клетках-реципиентах без индукции их гибели [50]. Кроме этого, секреция клетками эндотелия коронарных артерий продуктов инфламмасы приводит к привлечению и экстравазации лейкоцитов периферической крови, что способствует ремоделированию цитоскелета эндотелиальных клеток и увеличивает проницаемость сосудов, разрушая межклеточные контакты между соседними клетками [9].

Заключение

Таким образом, активация различных видов инфламмасы в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках коронарных артерий и сердечных фибробластах приводит к ремоделированию сердечной ткани, нарушению ритма, образованию эктопических очагов, эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, атерогенезу, а также развитию воспаления с дальнейшим формированием фиброза.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020;6:36. doi:10.1038/s41421-020-0167-x.
- Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328.
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278-86. doi:10.1038/nature10759.
- Ting JPY, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity.* 2008;28(3):285-7. doi:10.1016/j.immuni.2008.02.005.
- Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:229-65. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
- Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291. doi:10.1038/s41392-021-00687-0.
- Liu Z, Chen Y, Mei Y, et al. Gasdermin D-Mediated Pyroptosis in Diabetic Cardiomyopathy: Molecular Mechanisms and Pharmacological Implications. *Molecules.* 2023;28(23):7813. doi:10.3390/molecules28237813.
- Brace NA, Gershkovich B, Chun J, et al. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome. *J Biol Chem.* 2014;289(28):19571-84. doi:10.1074/jbc.M114.550624.
- Bai B, Yang Y, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis.* 2020;11(9):776. doi:10.1038/s41419-020-02985-x.
- Bryan NB, Dorfleitner A, Kramer SJ, et al. Differential splicing of the apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain (ASC) regulates inflammasomes. *J Inflamm Lond Engl.* 2010;7:23. doi:10.1186/1476-9255-7-23.
- Li Y, Fu TM, Lu A, et al. Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(43):10845-52. doi:10.1073/pnas.1810524115.
- McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a008656. doi:10.1101/cshperspect.a008656.
- Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell.* 2014;156(6):1193-206. doi:10.1016/j.cell.2014.02.008.
- Van Opendenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity.* 2019;50(6):1352-64. doi:10.1016/j.immuni.2019.05.020.
- Hornung V, Latz E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation. *Eur J Immunol.* 2010;40(3):620-3. doi:10.1002/eji.200940185.
- Lee DJ, Du F, Chen SW, et al. Regulation and function of the caspase-1 in an inflammatory microenvironment. *J Invest Dermatol.* 2015;135(8):2012. doi:10.1038/jid.2015.119.
- Dai Y, Zhou J, Shi C. Inflammasome: structure, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm.* 2023;4(5):e391. doi:10.1002/mco2.391.
- Tang T, Gong T, Jiang W, et al. GPCRs in NLRP3 Inflammasome Activation, Regulation, and Therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(9):798-811. doi:10.1016/j.tips.2018.07.002.
- He Y, Zeng MY, Yang D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature.* 2016;530(7590):354-7. doi:10.1038/nature16959.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- He W, Wang H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. *Cell Res.* 2015;25(12):1285-98. doi:10.1038/cr.2015.139.
- Zhang M, Kenny SJ, Ge L, et al. Translocation of interleukin-1 β into a vesicle intermediate in autophagy-mediated secretion. *eLife.* 4:e11205. doi:10.7554/eLife.11205.
- Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human Monocytes Engage an Alternative Inflammasome Pathway. *Immunity.* 2016;44(4):833-46. doi:10.1016/j.immuni.2016.01.012.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612.
- Sahoo M, Ceballos-Olvera I, del Barrio L, et al. Role of the Inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in Bacterial Infections. *Sci World J.* 2011;11:2037-50. doi:10.1100/2011/212680.
- Chen G, Chelu MG, Dobrev D, et al. Cardiomyocyte Inflammasome Signaling in Cardiomyopathies and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Potential Therapeutic Implications. *Front Physiol.* 2018;9:1115. doi:10.3389/fphys.2018.01115.
- Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, et al. Inhibition of caspase-1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(5):2871-6. doi:10.1073/pnas.041611398.
- Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2018;315(6):H1553-H1568. doi:10.1152/ajpheart.00158.2018.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2009;183(2):787-91. doi:10.4049/jimmunol.0901363.
- Liao Y, Liu K, Zhu L. Emerging Roles of Inflammasomes in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:834289. doi:10.3389/fimmu.2022.834289.
- Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(5):886-92. doi:10.1248/bpb.28.886.
- Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9874109. doi:10.1155/2018/9874109.
- Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner. *Sci Bull.* 2021;66(16):1669-83. doi:10.1016/j.scib.2021.01.030.
- Akosile W, Voisey J, Lawford B, et al. The inflammasome NLRP12 is associated with both depression and coronary artery disease in Vietnam veterans. *Psychiatry Res.* 2018;270:775-9. doi:10.1016/j.psychres.2018.10.051.
- Johansson Å, Eriksson N, Becker RC, et al. NLRC4 Inflammasome Is an Important Regulator of Interleukin-18 Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes: Genome-Wide Association Study in the PLATelet inhibition and patient Outcomes Trial (PLATO). *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):498-506. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000724.
- Onódi Z, Ruppert M, Kucsera D, et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2639-51. doi:10.1093/cvr/cvab202.
- Wang P, Zhang W, Feng Z, et al. LDL-induced NLRC3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts contributes to cardiomyocyte dysfunction. *Mol Med Rep.* 2021;24(1):526. doi:10.3892/mmr.2021.12165.
- Shi H, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis Promotes Myocardial I/R Injury. *Circ Res.* 2021;129(3):383-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318629.
- Artlett CM. The Mechanism and Regulation of the NLRP3 Inflammasome during Fibrosis. *Biomolecules.* 2022;12(5):634. doi:10.3390/biom12050634.
- Artlett CM, Sassi-Gaha S, Rieger JL, et al. The inflammasome activating caspase 1 mediates fibrosis and myofibroblast differentiation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3563-74. doi:10.1002/art.30568.
- Artlett CM, Sassi-Gaha S, Hope JL, et al. Mir-155 is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and is required for NLRP3 inflammasome-mediated collagen synthesis during fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):144. doi:10.1186/s13075-017-1331-z.
- Yao C, Veleza T, Scott L, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2227-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
- Heijman J, Muna AP, Veleza T, et al. Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2020;127(8):1036-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316710.
- Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, et al. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol.* 2018;9:1380. doi:10.3389/fphys.2018.01380.
- Gawalko M, Saljic A, Li N, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res.* 2023;119(3):614-30. doi:10.1093/cvr/cvab093.
- Scott Jr L, Fender AC, Saljic A, et al. NLRP3 inflammasome is a key driver of obesity-induced atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1746-59. doi:10.1093/cvr/cvab024.
- Li P, Kurata Y, Taufiq F, et al. Kv1.5 channel mediates monosodium urate-induced activation of NLRP3 inflammasome in macrophages and arrhythmogenic effects of urate on cardiomyocytes. *Mol Biol Rep.* 2022;49(7):5939-52. doi:10.1007/s11033-022-07378-1.
- Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, et al. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):1000-6. doi:10.1161/01.atv.16.8.1000.
- Zheng F, Gong Z, Xing S, et al. Overexpression of caspase-1 in aorta of patients with coronary atherosclerosis. *Heart Lung Circ.* 2014;23(11):1070-4. doi:10.1016/j.hlc.2014.04.256.
- Gaul S, Schaeffer KM, Opitz L, et al. Extracellular NLRP3 inflammasome particles are internalized by human coronary artery smooth muscle cells and induce pro-atherogenic effects. *Sci Rep.* 2021;11(1):15156. doi:10.1038/s41598-021-94314-1.



Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор

Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессия характеризуются высокой коморбидностью, имеющей двусторонний характер, однако ее патогенез практически не изучен.

В последнее десятилетие стали изучаться нейрогенные механизмы воспалительной реакции и нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который может объяснить связь между депрессией и ИБС. Обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию, посвященную роли BDNF в патогенезе ИБС и депрессии, а также их коморбидного течения за период 2019–2024 гг. На основании анализа литературы нами выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний (генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, липопротеины низкой плотности и триглицериды). В обзоре подчеркивается важная роль BDNF в развитии депрессии при ИБС и необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, нейротрофический фактор головного мозга.

Отношения и деятельность: нет.

Владивостокский филиал ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия.

Кытикова О. Ю.* — д.м.н., с.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-5018-0271, Антонюк М. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-2492-3198, Новгородцева Т. П. — д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе, г.н.с. лаборатории биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-6058-

201X, Гвозденко Т. А. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-6413-9840.

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

ИБС — ишемическая или коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга, CRF — кардиореспираторная выносливость, IL — интерлейкин, JNK — Jun N-киназа, MAPK — mitogen-activated protein kinase, mTOR — mechanistic target of rapamycin, NF-κB — nuclear Factor kappa B, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PLC-γ — phospholipase C gamma, pro-BDNF — промежуточная форма BDNF, p75NTR — нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TrkB — высокоаффинный тирозинкиназный рецептор B, VO2peak — максимальное потребление кислорода, VO2@AT — потребление кислорода на анаэробном пороге.

Рукопись получена 09.05.2024

Рецензия получена 18.09.2024

Принята к публикации 30.09.2024



Для цитирования: Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5945. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5945. EDN KWSZOB

Brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of comorbid coronary artery disease and depression: a review

Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A.

Coronary artery disease (CAD) and depression are characterized by high bilateral comorbidity, but its pathogenesis is practically not studied.

In the last decade, neurogenic mechanisms of the inflammatory response and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which can explain the relationship between depression and CAD, have been studied. The review summarizes the available information on BDNF role in the pathogenesis of CAD and depression, as well as their comorbid course for the period of 2019–2024. Based on the literature review, we identified the components and systems that are most promising for studying the BDNF role in the pathogenesis of these multifactorial diseases (genetics, inflammation, neuroinflammation, endothelial dysfunction and platelet hyperactivation, hypothalamic-pituitary-adrenal system, low-density lipoproteins and triglycerides). The review emphasizes the important role of BDNF in the development of depression in CAD and the need for further research in this area.

Keywords: coronary artery disease, depression, brain-derived neurotrophic factor.

Relationships and Activities: none.

Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Therapy, Vladivostok, Russia.

Kytikova O. Yu.* ORCID: 0000-0001-5018-0271, Antonyuk M. V. ORCID: 0000-0002-2492-3198, Novgorodtseva T. P. ORCID: 0000-0002-6058-201X, Gvozdenko T. A. ORCID: 0000-0002-6413-9840.

*Corresponding author:

kytikova@yandex.ru

Received: 09.05.2024 **Revision Received:** 18.09.2024 **Accepted:** 30.09.2024

For citation: Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A. Brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of comorbid coronary artery disease and depression: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5945. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5945. EDN KWSZOB

Ключевые моменты

- Ишемическая болезнь сердца и депрессия характеризуются высокой коморбидностью, имеющей двусторонний характер.
- Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) вовлечен в патогенез ишемической болезни сердца, депрессии и их мультиморбидного течения.
- Компоненты и системы, перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний, включают в себя генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию и чрезмерную активацию тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, липопротеины низкой плотности и триглицериды.

Key messages

- Coronary artery disease and depression are characterized by high bilateral comorbidity.
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is involved in the pathogenesis of coronary artery disease, depression and their multimorbid course.
- Components and systems promising for studying the BDNF role in the pathogenesis of these multifactorial diseases include the genetic component, inflammation, neuroinflammation, endothelial dysfunction and platelet hyperactivation, the hypothalamic-pituitary-adrenal system, low-density lipoproteins and triglycerides.

Ишемическая или коронарная болезнь сердца (ИБС) и депрессия являются одними из ведущих причин глобального бремени болезней [1] и характеризуются высокой коморбидностью (10-20%) [2, 3]. Распространенность депрессии у больных с ИБС достигает 45-51% [4], что значительно выше распространенности депрессии среди населения в целом (4,4%)¹. Депрессия также связана с относительным риском развития будущих сердечных событий и смертности от всех причин больных ИБС [5-7]. Если коморбидность ИБС и депрессии очевидна и имеет двусторонний характер [1, 8], то изучение общих патогенетических путей, связывающих данные заболевания, все еще находится в начальной стадии [9, 10]. Изучение данных связей необходимо для разработки эффективных терапевтических вмешательств, направленных на повышение качества жизни пациентов и улучшение сердечно-сосудистых исходов [10].

ИБС, несмотря на улучшение образа жизни и внедрение новых терапевтических стратегий в отношении дислипидемии и артериальной гипертензии, остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире [11, 12]. В 2017г было зарегистрировано 10,6 млн случаев ИБС и 8,9 млн смертей, связанных с данной патологией, при этом глобальное количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) составило 170,3 млн¹. Исследования биомаркеров ИБС стремительно выросли за последние десятилетия [13]. Несколько связанных с воспалением факторов считаются био-

маркерами ИБС (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, белок сывороточного амилоида А, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL) 6, 8, 18 (IL-6, IL-8, IL-18), молекулы клеточной адгезии (E-selectin, P-selectin), ICAM-1, VCAM-1 и микрочастицы). Кроме того, недавно открыты новые биомаркеры ИБС — галектин-3, адипонектин, иризин, резистин и ряд других [14]. В качестве маркера ИБС внимание ученых привлек также нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [15-17].

Депрессия — распространенное, фенотипически гетерогенное аффективное расстройство, которым страдает >350 млн человек в мире¹ [18]. В 2008г депрессия занимала третье место среди всех причин глобального бремени болезней, и по прогнозам выйдет на первое место к 2030г, поэтому исследование патогенеза и стратегии лечения данного заболевания является серьезной проблемой мирового общества¹. Одна из широко известных гипотез депрессии основана на моноаминергической теории [19], хотя недавние исследования сфокусированы на нарушении регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [20], генетической предрасположенности [21], эпигенетических модификациях [22], окислительном стрессе [23], дисрегуляции нервной и иммунной систем [18, 24, 25]. Депрессия характеризуется повышением концентрации маркеров воспаления — IL 1-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, растворимого рецептора интерлейкина-2 (IL-1RA), хемокинов, СРБ, интерферона- γ , TNF- α [8, 25]. Метаболиты кинуренина, продукты окислительного и нитрозивного стресса, уровень глутамата, кортизола, гормонов щитовидной железы, общего холестерина, моноаминов, норадреналина, триптофана, эндоканнабиноидов и BDNF также рассматриваются в качестве маркеров депрессии [24-27].

¹ WHO. Depression. 2022. <https://www.who.int/health-topics/depression>.

Таблица 1

Количество литературных источников по теме исследования (2019-2024гг)

Ключевые слова	Количество литературных источников (2019-2024гг)
depression and coronary heart disease and comorbidity	277
BDNF and depression	2443
BDNF and coronary heart disease	52
BDNF and coronary heart disease and depression	16

Сокращение: BDNF — нейротрофический фактор головного мозга.

Несмотря на то, что единой точки зрения на патогенез формирования коморбидности депрессивных расстройств и ИБС не существует, в литературе обсуждается роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, эндоканнабиноидной, симпатической, иммунной и нервной систем, генетического компонента [3, 8, 28, 29]. Не отрицается роль субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушений метаболизма липидов, кишечного микробиома и роль микроРНК [30-32]. Кроме того, в патогенез мультиморбидности данных заболеваний могут быть вовлечены и другие параметры, такие как курение, ожирение, низкая физическая активность и факторы окружающей среды [10].

Антидепрессанты, психотерапия, а также их сочетание не оказали существенного влияния на исходы ИБС у пациентов с ИБС и коморбидной депрессией. Необходимы дополнительные исследования для изучения роли нейростимуляционного лечения, дополнительных и альтернативных методов лечения [5, 10, 32].

В последнее десятилетие в патогенезе кардиометаболических заболеваний пристальное внимание уделяется нейрогенным механизмам воспалительной реакции [33, 34]. Нейровоспаление вовлечено в патогенез депрессии и рассматривается в качестве ключевой терапевтической мишени для лечения данной патологии [19, 35]. Однако нейровоспалительные механизмы коморбидности ИБС и депрессии описаны в единичных работах [36]. В этой связи перспективным биологическим маркером, связанным с депрессией и ИБС, может являться BDNF [37-40].

В доступной литературе встречается достаточное количество обзорных статей, посвященных анализу уровня BDNF при ИБС и депрессии, однако патофизиологические и патогенетические механизмы взаимосвязи BDNF с этими коморбидными состояниями освещены недостаточно. Кроме того, имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы, хотя механизмы действия BDNF в нервной и сердечно-сосудистой системах делают данный нейротрофин многообещающей терапевтической целью при депрессии с сопутствующей ИБС.

Цель обзора — на основании анализа литературы выделить факторы, которые могут объяснить роль

BDNF в формировании мультиморбидного течения ИБС и депрессии.

Методология исследования

Методология исследования включала в себя анализ вторичных данных, отражающих прогресс в понимании патогенетических механизмов, связывающих ИБС с депрессией, а также механизмов действия BDNF и его функции в нервной и сердечно-сосудистой системах. Научные источники по заданной теме были получены из базы данных PubMed с ключевыми словами из темы исследования "BDNF, coronary heart disease, depression, comorbidity". Булевы операторы (AND, OR, кавычки, скобки) использовались для уточнения поиска и корректировки исследовательского подхода. Фокус поиска был сужен с помощью диапазона дат публикаций с 2019 по 2024гг. Стратегия поиска оказалась успешной, т.к. количество результатов сократилось до 16 источников для ключевых слов "BDNF and coronary heart disease and depression". Все полученные статьи соответствовали научным критериям и теме исследования. Эти статьи включали только те источники информации, которые раскрывали структуру BDNF и его функции в патогенезе ИБС, депрессии и их коморбидного течения (табл. 1).

Результаты

На основании анализа известных механизмов действия BDNF и общих факторов коморбидности депрессии и ИБС, в обзоре обсуждаются факторы, которые могут объяснить роль BDNF в формировании мультиморбидного течения ИБС и депрессии, такие как: генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, липопротеины низкой плотности (ЛНП) и триглицериды (ТГ). Нами предполагается существенная роль BDNF в развитии депрессии при ИБС и необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Данный обзор подчеркивает важность диагностических стратегий у больных с депрессией для снижения общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Таблица 2

Классификация нейротрофических факторов

Семейство	Члены семейства
Нейротрофины (NT)	нейротрофин 3 (NT3), нейротрофин 4 (4/5) (NT4), фактор роста нервных клеток (NGF), BDNF
Семейство цилиарного нейротрофического фактора, или нейрокинов (нейропозитивные цитокины) (CNTF)	CNTF, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6, кардиотрофины 1 и 2, пролактин, гормон роста, лептин, интерфероны (-α, -β, -γ) и онкостатин М
Семейство мезэнцефалического астроцитарного нейротрофического фактора (MANF)	MANF (или Arginine-Rich, Mutated in Early-stage Tumors, ARMET)
Семейство нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF)	GDNF, неутурин (NRTN), артемин (ARTN) и персефин (PSPN)
Семейство эфринов	ephrin A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, и B3
Другие семейства	эпидермальный фактор роста (EGF), нейрегулин, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α and TGF-β)
Биомолекулы, идентифицированные как нейротрофические факторы	инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 и ряд других

Сокращение: BDNF — нейротрофический фактор головного мозга.

Таблица 3

Рецепторы BDNF и их сигнальные пути

Рецепторы	Сигнальный путь
TrkB	PI3K/AKT/mTOR, ERK/MAPK, PLC-γ
p75NTR	NF-κB; JNK

Сокращения: JNK — Jun N-терминальные киназы, MAPK — mitogen-activated protein kinase, mTOR — mechanistic target of rapamycin, NF-κB — nuclear Factor kappa B, PLC-γ — phospholipase C gamma, p75NTR — нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор, TrkB — высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B.

Нейротрофический фактор головного мозга

BDNF — это белок с молекулярной массой 14 кДа, принадлежащий к классу цитокинов, семейству эндогенных нейротрофических факторов и подсемейству нейротрофинов [17, 41, 42] (табл. 2).

BDNF экспрессируется в гиппокампе, коре головного мозга, среднем мозге, таламусе, гипоталамусе, продолговатом мозге, при этом он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [43]. BDNF также обнаружен в иммунных клетках, лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, клетках печени, поджелудочной железы, мышечной и жировой тканях [42, 44, 45].

Синтез и созревание промежуточных форм BDNF (pro-BDNF) проходят в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как формирование его зрелой изоформы происходит в аппарате Гольджи [41, 46]. Секреция BDNF регулируется уровнем цитоплазматического Ca²⁺.

Как зрелый BDNF, так и pro-BDNF активируются посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными в ядре и мембране клетки. К ним относятся высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B (от англ. tropomyosin receptor kinase B, TrkB, (изоформы TrkB-FL, Trk B.T1, Trk B.T2)) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор (p75NTR) из группы TNF-рецепторов [41].

Через данные рецепторы активируются PI3K/AKT/mTOR (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase — PI3K/v-akt murine thymoma viral oncogene homologue — AKT/mechanistic target of rapamycin — mTOR) и ERK/MAPK (extracellular signal-regulated kinase — ERK, mitogen-activated protein kinase — MAPK) сигнальные пути, фосфолипаза C гамма (phospholipase C gamma — PLC-γ), а также Jun N-терминальные киназы (Jun N-terminal kinase, JNK) сигнальный каскад и провоспалительный ядерный транскрипционный фактор NF-κB (nuclear Factor kappa B) (табл. 3).

Известно, что путь BDNF-TrkB координирует многочисленные клеточные функции, такие как выживание, рост и дифференцировка нейронов, а также процессы памяти и обучения в центральной нервной системе (ЦНС). Активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой аденозинфосфокиназы, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов, обеспечивая защитный и антиапоптотический эффект [41].

MAPK пути объединяют протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5), c-JNK и семейство киназ p38. Все MAPK пути вовлечены в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей, экспрессию ряда генов, а также контроль роста,

деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответы клеток на температурные, осмотические и оксидативные воздействия. PLC- γ опосредует синаптическую пластичность и рост аксонов [47].

С другой стороны, pro-BDNF связывается с рецептором p75NTR. Рецептор p75NTR играет важную роль в выживании нейронов во время развития, но также может опосредовать гибель нервных клеток как в норме, так и при патологии. Этот рецептор на С-концевой стороне содержит один цитоплазматический домен, лишенный каталитической активности, который может способствовать активации JNK сигнального каскада, стимулирующего апоптоз. Кроме того, JNK вовлечен в регуляцию экспрессии противовоспалительных PPARs (PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) и PPAR γ (NR1C3)). Связывание pro-BDNF с p75NTR также активирует провоспалительный NF- κ B [47].

Следовательно, BDNF и pro-BDNF способны активировать различные рецепторы и опосредовать развитие противоположных эффектов, таких как выживание или гибель нейронов.

Связь BDNF с сердечно-сосудистой патологией

Роль BDNF в патогенезе ССЗ является одним из приоритетов современных исследований [16, 17, 29, 45, 48]. В литературе широко описана роль BDNF в метаболических процессах, связанных с контролем гомеостаза глюкозы, окислительным стрессом, энергетическим обменом, метаболизмом липидов, которые вовлечены в патогенез ССЗ [44, 45]. Недавно обнаружено, что BDNF проявляет модулирующую активность в отношении метаболизма холестерина [39].

Функции BDNF в сердечно-сосудистой системе прекрасно обобщены в обзоре Kermani P, et al. Хорошо известно, что BDNF влияет на механизмы выживания перикардиальных, эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток в позднем эмбриогенезе [49]. Меньше известно о влиянии BDNF на функцию сердца и сократительную способность кардиомиоцитов у взрослых. BDNF связан с ангиогенезом и ревазуляризацией [16, 17, 29]. Интересно, что локус *trkB* образует различные изоформы *trkB*, которые также экспрессируют продукт, не обладающий тирозинкиназной активностью (TrkB Δ 1). Неизвестно каким образом TrkB Δ 1 опосредует эффекты BDNF, однако кардиомиоцит является локальным источником BDNF. TrkB Δ 1 распространен в сердце взрослых мышей, тогда как изоформа TrkB экспрессируется в неонатальном сердце. Эти результаты указывают на важность локального синтеза BDNF для поддержания сердечной функции.

Рецептор BDNF — TrkB, рассматривается как фактор, влияющий на иммунные и метаболические пути патогенеза атеросклероза [50–52]. В ряде работ подтверждено, что экспрессия TrkB значительно снижается у пациентов с коронарным атеросклерозом

[34, 53, 54]. Интересно, что локально наблюдается повышенная экспрессия BDNF гладкомышечными клетками сосудов. Как упоминалось выше, BDNF хранится в основном в тромбоцитах [42, 44, 45]. Адгезия тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке в зоне атеросклероза приводит к высвобождению BDNF и созданию его высоких локальных концентраций в месте повреждения. Это опровергает атерогенные свойства BDNF и указывает на роль других активаторов TrkB в патогенезе атеросклероза. Развитие атеросклероза запускается комплексом патологических изменений сосудистого гомеостаза, процессами старения, нарушениями работы регуляторных генов, которые затрагивают ERK/MAPK и PI3K/AKT/mTOR сигнальные пути [55]. Amadio P, et al. показали, что BDNF может способствовать атерогенезу посредством индуцированного им окислительного стресса [45]. Простагландин E2 влияет на поляризацию макрофагов 2 типа и активирует сигнальный путь BDNF/TrkB, что снижает риск развития атеросклероза коронарных артерий [56].

В последнее время появляется все больше данных, подчеркивающих, что путь BDNF/TrkB тесно связан с развитием и исходом ССЗ, включая ИБС, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, гипертоническую болезнь и метаболические заболевания [15, 17]. Например, миметик BDNF 7,8-дигидроксифлавонол защищал от кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, путем активации TrkB, Akt и ингибирования ERK/MAPK [57].

На основе анализа 475 англоязычных статей Hallows S, et al. сообщают, что уровень BDNF снижается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инсультом, но повышается у пациентов с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда [16].

Так, на многих экспериментальных моделях ХСН было продемонстрировано снижение уровня BDNF [58]. Bahls M, et al. изучали связь BDNF с эхокардиографическими параметрами и маркером ХСН — N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в когорте из 2976 человек (средний возраст 48 лет, 45% мужчин). Авторы исследования выявили, что низкие значения BDNF связаны с более высокими уровнями NT-proBNP и развитием ремоделирования сердца [59]. Также было показано, что концентрации BDNF имеют прогностическое значение в отношении клинических исходов у пациентов с ХСН [60].

Клинические исследования указывают на роль BDNF в качестве биомаркера прогноза, смертности и функционального исхода среди выживших после перенесенного ишемического инсульта [61]. При ишемическом preconditionировании пациентов с ИБС запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии,

что сопровождается 6-кратным увеличением уровня BDNF [62].

Есть доказательства специфических для пола ассоциаций BDNF и физиологических исходов [63]. В настоящее время неясно, связан ли BDNF с кардиореспираторной выносливостью (CRF). Schmalhofer ML, et al. проанализировали связь уровня BDNF в сыворотке с параметрами CRF у 1607 лиц (средний возраст 48 лет): максимальным потреблением кислорода (VO₂peak), максимальным потреблением кислорода, нормализованным по массе тела (VO₂peak/кг), и потреблением кислорода на анаэробном пороге (VO₂@AT). У женщин повышение VO₂peak, VO₂peak/кг и VO₂@AT было связано с повышением концентрацией BDNF в сыворотке крови, в то время как у мужчин значимых ассоциаций обнаружено не было. Необходимы дальнейшие исследования для оценки связи между CRF и BDNF у лиц разного пола [63].

В своем обзоре Kermani P, et al. проанализировали ряд работ, оценивающих терапевтическое действие внутрисердечных инъекций BDNF при ишемии миокарда в эксперименте [49]. Были получены довольно противоречивые результаты — от положительных эффектов до увеличения размера инфаркта. Kermani P, et al. считают, что различия в результатах могут отражать вид, возраст животных, а также различия в рекрутировании гемопоэтических клеток, способных реагировать на BDNF в условиях ишемии. Например, клетки молодых животных экспрессируют TrkB, тогда как клетки старых животных экспрессируют TrkBT1, замедляющую ангиогенез [40].

В заключении стоит отметить, что участие BDNF в патогенезе ССЗ продолжает изучаться [48, 53, 59]. BDNF играет важную роль в регуляции развития сердца и крупных сосудов, в поддержании функции эндотелия, перикардиальных и кардиомиоцитов, а также функции сердца у взрослых. Эти терапевтические мишени могут быть направлены на восстановление миокарда после ишемии. Тем не менее доклинические исследования продемонстрировали способность BDNF индуцировать рекрутирование ряда клеток в области ишемии. Остаются нерешенными вопросы роли BDNF в атерогенезе. Kermani P, et al. подчеркивают, что терапевтические вмешательства, направленные на BDNF в ЦНС, будут сопряжены с последствиями для сердечно-сосудистой системы, что требует дополнительных исследований [49].

Связь BDNF с развитием депрессии

BDNF вовлечен в целый спектр психических и психоневрологических заболеваний, таких как шизофрения [64], посттравматическое стрессовое расстройство [65], расстройства аутистического спектра у детей [66], когнитивные нарушения [67], болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, тревожные расстройства [68], а также депрессия [25, 26] и ряд других патологий [69]. В связи с этим BDNF является

одной из самых изученных молекул в неврологии и психиатрии [65, 70].

Моноаминергическая теория долгое время была основой патогенеза депрессии, однако в середине 1990-х годов было установлено, что развитие данного патологического состояния основано не только на недостатке серотонина, норадреналина и дофамина в синаптической щели, но и обусловлено структурными и функциональными изменениями в синапсах [19]. В качестве основной причины уменьшения синаптической пластичности и атрофии нейронов головного мозга рассматривается нарушение выработки BDNF [70]. Сегодня достаточно активно развивается нейротрофическая теория депрессии, которая базируется на утверждении, что низкий уровень BDNF, возникающий в результате атрофии гиппокампа и амигдалы, нарушает процессы нейрогенеза и нейропластичности, тем самым иницируя развитие депрессии [70, 71]. BDNF также рассматривается в качестве маркера депрессии [24, 25].

Исследование He T, et al. представляет собой объемный анализ роли BDNF в депрессии и ее лечении, базирующийся на анализе 5300 публикаций из базы данных Web of Science [26]. Интересно, что ряд доклинических и клинических исследований показал противоречивые результаты в отношении уровня BDNF при депрессии [72].

В большинстве исследований было отмечено значительное снижение уровня BDNF у пациентов с депрессией [70-72]. При этом если пониженные уровни BDNF связаны со снижением синаптической пластичности и атрофией нейронов, то его повышенные уровни связаны с их выживанием и дифференцировкой. В работе Brattico E, et al. рассмотрены преимущества повышения эндогенного уровня BDNF и улучшения функционирования человеческого мозга [73].

Tiwari S, et al. провели метаанализ англоязычной литературы в PubMed и Web of Science, касающейся BDNF и депрессии, включая период до 1 июня 2020г [72]. Результаты продемонстрировали, что уровни BDNF значительно снижались при депрессии, в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,0001$), однако была обнаружена значительная неоднородность исследований ($p < 0,001$). Например, возраст и пол не влияли на гетерогенность данных BDNF, в отличие от приема алкоголя в анамнезе. Хотя снижение экспрессии BDNF отражает риск депрессии, он не отражает определенную связь между ними, необходимо учитывать все факторы, влияющие на BDNF, чтобы подтвердить его роль как биомаркера депрессии.

Роль BDNF в патогенезе коморбидности ИБС и депрессии

В ряде исследований изучалась роль BDNF во взаимосвязи между ССЗ и депрессией [29, 38, 71]. Tschorn M, et al. выявили связь между ИБС и концентрацией

BDNF в сыворотке крови ($p=0,02$), в то время как связей между депрессией, сопутствующими соматическими заболеваниями и концентрациями BDNF авторами обнаружено не было. Хотя концентрация BDNF у пациентов с депрессией (уровень депрессии >7 по показателю опросника по состоянию здоровья (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), используемого для выявления и оценки депрессии) была снижена ($p=0,04$), после учета искажающих факторов это не было статистически значимым ($p=0,15$). Эти данные показали, что ИБС связана с низкими концентрациями BDNF, независимо от потенциальных искажающих факторов и наличия депрессивных симптомов [29]. Tiwari S, et al. подчеркивают, что необходимо учитывать все факторы, влияющие на BDNF [72]. Из-за большого числа патологий, связанных с BDNF (воспаление, сердечно-сосудистые патологии и нейродегенеративные заболевания), очевидно, важен точный учет сопутствующей патологии.

На основании представленных выше известных механизмов действия BDNF и общих факторов коморбидности депрессии и ИБС, нами выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе коморбидности данных заболеваний.

Генетический компонент

Роль генетического компонента в развитии ИБС достаточно широко освещена. Так, исследования GWAS (genome-wide association studies) выявили наличие значимой связи между 321 хромосомным локусом и ИБС [74]. С помощью TWAS (transcriptome-wide association studies) было выявлено 114 генов предрасположенности к ИБС (из них 96 находились в пределах ранее идентифицированных локусов риска GWAS, а 18 были новыми) [75]. Выявление новых генов предполагает наличие ранее неизвестных механизмов, вызывающих данное заболевание. Например, установлено, что генетически детерминированный риск развития ИБС увеличивает риск возникновения заболевания за счет развития атеросклероза в целом, а не за счет развития бляшек с определенными особенностями или их локализации [76].

Известно, что ~30-50% случаев депрессии также имеют генетический компонент [7]. На сегодняшний день выявлено >100 генетических локусов, ассоциированных с данной патологией [7]. Howard DM, et al. проанализировали данные 807553 человек (246363 больных и 561190 здоровых из группы контроля), включенные в три крупнейших исследования депрессии [77]. Авторами было идентифицировано 269 генов, ассоциированных с депрессией, включая гены, связанные с нейротрансмиссией.

Таким образом, ИБС и депрессия имеют генетический компонент, однако, по мнению ряда авторов, это не обязательно объясняет возникновение их коморбидного течения [3, 6]. Так, по данным

Baltramonaityte V, et al., ИБС и депрессия не имели общего генетического компонента [3]. Wium-Andersen MK, et al. на основе изучения 23498 монозиготных и 39540 однополых дизиготных близнецов высказали сомнение, что одновременное возникновение депрессии и ССЗ можно объяснить общими генетическими факторами [6]. Кроме того, авторы данного исследования подчеркнули, что конкретные гены, связывающие депрессию и ИБС, неизвестны.

Интересно, что Howard DM, et al. выявили корреляции между генами депрессии и ИБС ($r_G=0,13$, $s.e.=0,02$) [77]. Hagenaars SP, et al. обнаружили значимые корреляции между депрессией и индексом массы тела, поздним началом развития депрессии и индексом массы тела, между ИБС и диабетом 2 типа, между ИБС и ранним и поздним началом развития депрессии. Авторы подчеркнули, что данные корреляции могут отражать наличие общего генетического компонента между данными патологиями [78].

По данным Torgersen K, et al., на сегодняшний день идентифицированы 79 генетических локусов, связанных с депрессией, ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска. Так, 6 генетических локусов были связаны с депрессией и ИБС, 69 — с артериальным давлением, 49 — с липидами сыворотки крови, 9 — с диабетом 2 типа и 8 — с СРБ. Эти результаты предполагают существование общих генетических механизмов между депрессией и повышенным риском развития ССЗ [37].

Ген *BDNF* представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, который заменяет валин на метионин в положении 66 в pro-BDNF (Val66Met). Было установлено, что мутация Val66Met коррелирует с возникновением депрессии, т.к. она снижает активность молекулы и изменяет соотношение BDNF/pro-BDNF [27]. У пациентов с депрессией наблюдается отрицательная связь между уровнем BDNF в сыворотке крови и уровнями miR-132/miR-182 [79].

Было продемонстрировано, что полиморфизм Val66Met, связанный с *BDNF*, также вовлечен в патогенез ИБС и связан с повышенной склонностью к артериальному тромбозу, связанному с острым инфарктом миокарда [80]. В исследовании Sandrini L, et al. обнаружено, что при полиморфизме *BDNF* Val66met замедляется репарация сердечной мышцы, что обусловлено накоплением провоспалительных (M1) макрофагов и снижением активности противовоспалительных (M2) макрофагов [80]. Носитель полиморфизма *BDNF* rs6265 (Val66Met), который связан с повышенным риском развития ССЗ, демонстрирует нарушение сократимости кардиомиоцитов [81].

Таким образом, несмотря на существующую в литературе противоречивость взглядов на роль генетического компонента в возникновении коморбидного течения ИБС и депрессии, большинство исследова-

телей сходятся во мнении, что нацеливание на генетическую составляющую данных патологий является перспективным направлением исследований.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Подтверждено, что депрессия связана с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушением регуляции вегетативной нервной системы при хроническом стрессе [38]. Закономерное повышение уровня глюкокортикоидов приводит к развитию гипергликемии, резистентности к инсулину и диабету, который является фактором риска ССЗ [82]. BDNF играет важную модулирующую роль в метаболических процессах. В исследовании Han M, et al. впервые была выявлена роль BDNF в дисбалансе энергетического гомеостаза, влияющего на предрасположенность к развитию депрессии у больных ИБС [38]. Так, у больных ИБС, не имеющих депрессии, отмечалось снижение уровней таких регуляторов энергетического обмена, как иризин ($p=0,002$), адрипин ($p<0,001$), прептин ($p<0,001$), а также BDNF ($p<0,001$). Сходные результаты получены у больных ИБС с депрессией в отношении иризина, адрипина и BDNF по сравнению с больными ИБС без депрессии ($P=0,006$; $P=0,003$; $P=0,002$, соответственно). Корреляционный анализ выявил отрицательные корреляции между показателями PHQ-9, используемого для выявления и оценки депрессии, и уровнем иризина, адрипина и BDNF, а уровень иризина положительно коррелировал с BDNF ($r=0,38$, $p<0,01$). В данном исследовании впервые выявлена роль энергетического гомеостаза в предрасположенности к депрессии у больных ИБС, при этом иризин и BDNF вовлечены в дисбаланс энергетического гомеостаза, возникающий при депрессии у больных ИБС [38].

Эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов

Коморбидность ИБС и депрессии может быть обусловлена эндотелиальной дисфункцией и гиперреактивностью тромбоцитов.

Хронический стресс при депрессии активирует рецепторы тромбоцитов, что приводит к дисфункции эндотелия и развитию ССЗ [45]. Чрезмерная активация тромбоцитов у пациентов с депрессией связана с ССЗ и повышенным риском тромботических осложнений, которые относятся к основным причинам заболеваемости и смертности пациентов. Активация тромбоцитов является одной из наиболее привлекательных мишеней для исследования коморбидности данных патологий по ряду причин [83]. Так, белок рилин, регулирующий позиционирование стволовых клеток в период нейрогенеза, также присутствует в тромбоцитах [83]. BDNF, участвующий в патофизиологии депрессии, синтезируется в мегакариоцитах и накапливается в тромбоцитах, где он вовлечен в патогенез тромбоза [45]. Amadio P, et al.

подчеркивают, что информации о влиянии BDNF на функцию тромбоцитов крайне мало, однако тот факт, что BDNF способен высвобождаться при активации тромбоцитов, заслуживает внимания [45]. Состояние гиперактивации тромбоцитов у пациентов с депрессией приводит к истощению резервуаров BDNF, отрицательно влияя на эндотелиальную функцию и стабильность тромбов.

Тромбоциты имеют сходство с нейронами в отношении поглощения, накопления, метаболизма и высвобождения нейротрансммиттера серотонина (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ) [83]. Снижение уровня 5-НТ, связанное с депрессией, усиливает вазоконстрикцию, приводя к агрегации тромбоцитов и тромбозу.

Липиды

Сообщалось о причинно-следственных связях между депрессией и маркерами кардиометаболических заболеваний, например, с уровнем холестерина, ЛНП и ТГ [8, 39, 84].

Гиперхолестеринемия является важным фактором риска ИБС [85]. С изменениями гомеостаза холестерина также связаны многие нейродегенеративные заболевания и нарушения развития нервной системы [86]. ЦНС содержит 20% холестерина всего организма, при этом большая его часть локализована в плазматической мембране нейронов и астроцитов, а также в миелиновых оболочках. Холестерин выполняет не только структурные функции, но и вовлечен в синаптогенез и высвобождение нейромедиаторов, а также является ключевым компонентом липидных рафтов, регулируя активность рецептора γ -аминомасляной кислоты и рецепторов нейротрофинов (Trk и p75NTR) [87]. Истощение холестерина в липидных рафтах нарушает функции рецепторов нейротрофинов и нижестоящие сигнальные каскады, однако роль BDNF в модуляции метаболизма холестерина заслуживает дальнейшего изучения.

В обзоре Colardo M, et al. были обобщены современные знания о роли нейротрофинов как главных регуляторов гомеостаза холестерина [39]. В совокупности эти результаты показали, что BDNF управляет сложной гомеостатической регуляцией холестерина. BDNF активирует биосинтез холестерина в различных типах клеток и подавляет его поглощение нейрональными клетками, что указывает на нейропротекторную роль BDNF при предотвращении токсичности, вызванной избыточным содержанием холестерина. Необходимо более глубокое понимание молекулярных аспектов, связывающих BDNF и метаболизм холестерина, что может быть полезным при разработке терапевтических стратегий в отношении ИБС и депрессии, характеризующихся нарушениями гомеостаза холестерина.

Wei YG, et al. показали, что повышенный уровень ТГ и сниженный уровень холестерина липопротеи-

нов высокой плотности (ЛВП) могут быть связаны с первым эпизодом депрессии [84]. По сравнению со здоровыми, у больных с первым эпизодом депрессии отмечались более высокие уровни ТГ (SMD 0,29, 95% доверительный интервал: 0,09, 0,48, $P=0,004$) и более низкие уровни холестерина ЛВП (SMD -0,54, 95% доверительный интервал: -0,86, -0,22, $p=0,001$).

Howard DM, et al. были выявлены генетические корреляции между депрессией и ТГ ($r_G=0,14$, $s.e.=0,02$) [77]. Интересно, что Mulchandani R, et al. не обнаружили статистически значимой связи между уровнем общего холестерина ($P=0,84$), холестерина ЛНП ($P=0,19$), холестерина ЛВП ($P=0,76$) и ТГ ($P=0,12$) с депрессией [88].

Воспаление

Недавние данные свидетельствуют о возможной роли иммунной дисрегуляции и системного воспаления в этиопатогенезе депрессии [30, 40]. В большом количестве исследований сообщается о связи между депрессией и высокими уровнями СРБ, воспалительными цитокинами [8, 40]. Так, у пациентов с острым эпизодом депрессии наблюдается увеличение уровней провоспалительных иммунных маркеров (СРБ, IL-3, IL-6, IL-12, IL-18, sIL-2R и TNF- α) и снижение уровня противовоспалительного IL-4. Эти результаты подтверждают, что депрессия является провоспалительным состоянием [40]. Интересно, что концентрация данных маркеров воспаления имеет тенденцию к снижению после купирования острой депрессии, однако показатели воспалительной реакции остаются повышенными у резистентных к лечению пациентов [31]. Khandaker GM, et al. считают, что с депрессией наиболее связаны СРБ и IL-6 [8]. Монотерапия антидепрессантами или психотерапией приводит к ремиссии примерно 50% ранее не леченных пациентов, однако больные с повышенным уровнем воспалительных маркеров представляют относительно резистентную к лечению популяцию [8, 31, 40]. Таким образом, на основании данных литературы можно предположить, что воспаление играет важную роль в патогенезе депрессии.

Иммунное воспаление может быть общим этиологическим фактором психических расстройств и ИБС [30]. Cai L, et al. продемонстрировали связь депрессии, качества сна, клеточно-опосредованных иммунных функций и ИБС [89]. Депрессия может приводить к нарушениям сна и нарушению клеточно-опосредованного иммунитета, что выражается в нарушении процентного содержания CD3+CD8+ Т-клеток, CD3+ Т-клеток, соотношения CD4+/CD8+ Т-клеток у пациентов с ИБС [89].

Депрессия вызывает активацию нервной системы, нарушение сердечного ритма, иммунные и воспалительные реакции, а также гиперкоагуляцию, которые влияют на функционирование сердечно-

сосудистой системы [89]. Современные исследования предполагают, что воспаление также играет важную роль в патогенезе атеросклероза, и соответственно, ИБС [90].

Провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 и IL-6 стимулируют центральную нейротрансмиссию серотонина. Они также участвуют в патогенезе и прогрессировании ИБС. Подобные биологические механизмы могут объяснить связь между депрессией и ИБС. Необходимы исследования о роли BDNF в воспалительных каскадах, объединяющих ИБС и депрессию [91].

Нейровоспаление

В последние годы как в патогенезе кардиометаболических заболеваний, так и в патогенезе депрессии пристальное внимание уделяется нейрогенным механизмам воспалительной реакции [33-35]. Интересно, что BDNF вовлечен в регуляцию нейровоспаления. Ниже будут рассмотрены механизмы запуска нейровоспаления при ИБС и депрессии, а также роль BDNF в его регуляции.

Барьерная система головного мозга (гематоэнцефалический, ликвороэнцефалический и гематоликторный барьеры) изолирует его от циркулирующих в крови клеток иммунной системы, поэтому автономную функцию иммунологической защиты в головном мозге осуществляют микроглиальные клетки. Данные резидентные макрофаги классифицируют по фенотипам: M0 — фенотип микроглии в состоянии покоя, которая при этом активно отслеживает патогены, регулирует процессы образования новых нейронов, их физиологическую активность, синаптическую пластичность и процессы апоптоза; M1 — провоспалительный фенотип, характеризующийся секрецией ФНО- α , IL-1 β , IL-6, хемокинов, и активных форм кислорода, инициирующих острый ответ; M2 — противовоспалительный фенотип, характеризующийся продукцией BDNF, IL-4, IL-10, участвующих в разрешении воспаления [92]. В здоровом мозге микроглия находится в состоянии покоя, при патологии происходит поляризация микроглии по M1 фенотипу, далее по фенотипу M2 и при восстановлении повреждения происходит возвращение микроглии в состояние M0. Благодаря такой фенотипической пластичности микроглии способна как активировать, так и блокировать воспаление. Если основной функцией микроглии в интактном мозге является поддержание баланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, то при повреждении барьерной функции мозга защитная функция микроглии трансформируется в патологическую активацию и приводит к развитию эндогенной воспалительной реакции нервной ткани (нейровоспаление). Нейровоспаление связано с истощением серотонина в головном мозге и нарушением регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники,

которые приводят к нарушению нейрогенеза в гиппокампе. Этот каскад запускается любым хроническим воспалительным процессом, включающим увеличение циркулирующих провоспалительных маркеров, которые способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию. Это также может быть следствием развития нейровоспаления головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях. Развитие атеросклеротических поражений сосудов сопряжено с развитием периферического воспаления, влияющего на реактивность эндотелия и функцию миокарда. Периферическое воспаление также влияет на ЦНС, запуская механизмы депрессивного настроения и нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [35]. Таким образом, любое хроническое воспаление приводит к увеличению циркулирующих провоспалительных маркеров, которые способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию, вызывая развитие нейровоспаления [35].

Недавние исследования показали, что дисфункция микроглии связана с нервно-психическими заболеваниями, такими как депрессия, которые получили название "микроглиопатия". Ряд блестящих обзоров суммируют последние достижения в изучении роли микроглии в физиологии и этиологии депрессии [93, 94].

Нейровоспаление также рассматривается как важный механизм ССЗ [33, 34]. Персистирующие воспалительные процессы считаются триггерами нарушений функции мозга у пациентов с ССЗ [9]. Микроглия выполняет посредническую роль между ЦНС и периферической нервной системой, поэтому может представлять потенциальную мишень лечения ССЗ, включая артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемию/реперфузию миокарда и желудочковые аритмии [36].

Так как процесс разрешения воспаления происходит при дисбалансе провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, нарушение экспрессии BDNF может рассматриваться как терапевтическая мишень нейровоспаления, объединяющего патогенез коморбидного течения ИБС и депрессии. BDNF является основным игроком в нейрогенезе, росте и выживании нейронов, важным медиатором связи между микроглией и нейронами и вносит вклад во многие функции мозга через активацию рецептора TrkB [24, 36]. BDNF активирует IL-4, IL-13, модулируя иммунный ответ за счет стимуляции Т-хелперов 2 типа и синтеза компонентов

внеклеточного матрикса. Однако стоит отметить, что гетерогенность фенотипов микроглии создает трудности в разработке терапевтических стратегий на их основе. Были предложены интересные подходы, направленные на модуляцию специфического фенотипа микроглии отличные от тотального ингибирования микроглии.

Таким образом, BDNF может рассматриваться как микроглиальный цитокин, вовлеченный в регуляцию нейровоспаления, а микроглия может представлять интересную мишень для лечения атеросклеротических ССЗ (ИБС) и депрессии, а также их коморбидного течения.

Заключение

Несмотря на доказанный факт коморбидного течения ИБС и депрессии, механизм данной патофизиологической связи остается малоизученным. Мировые публикации достаточно полно описывают механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой и нервной системах, а также его роль в патогенезе ИБС и депрессии, однако вклад данного нейротрофина в формирование их полиморбидности практически не освещен.

В данном обзоре были выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний (генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ЛНП и ТГ). Наиболее значительный интерес вызывает нейровоспаление, сопровождающее ИБС и депрессию, а также тот факт, что BDNF вовлечен в его регуляцию. Увеличение числа циркулирующих провоспалительных маркеров, сопровождающих хроническое воспаление, приводит к активации микроглии и развитию нейровоспаления. Так как разрешение воспаления зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, нарушение экспрессии BDNF может быть мишенью для купирования нейровоспаления, отвечающего за коморбидность ИБС и депрессии.

Учитывая имеющиеся данные, целесообразны дальнейшие исследования, направленные на разработку технологий терапевтического воздействия на данные мультифакторные заболевания.

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

Литература/References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Tschorn M, Rieckmann N, Arolt, et al. Diagnostic accuracy of German depression screenings in patients with coronary heart disease. *Psychiatrische Praxis*. 2019;46(1): 41-8. doi:10.1055/s-0042-123434.
- Baltramonaityte V, Pingault JB, Cecil CAM, et al. EarlyCause Consortium. A multivariate genome-wide association study of psycho-cardiometabolic multimorbidity. *PLoS Genet*. 2023;19(6). doi:10.1371/journal.pgen.1010508.
- Wu Y, Zhu B, Chen Z, et al. New Insights Into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100413. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.002.
- Cao H, Baranova A, Zhao Q, et al. Bidirectional associations between mental disorders, antidepressants and cardiovascular disease. *BMJ Ment Health*. 2024;27(1):e300975. doi:10.1136/bmjment-2023-300975.
- Nagibina YuV, Kubareva MI, Knyazeva DS. Medical and social characteristics of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):142-51. (In Russ.) Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):142-51. doi:10.15829/1728-8800-2019-1930.
- Nagibina YuV, Kubareva MI, Knyazeva DS. Gender characteristics of medical and social indicators of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2425. (In Russ.) Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2425. doi:10.15829/1728-8800-2021-2425.
- Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1477-86. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.
- Traub J, Schürmann P, Schmitt D, et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2023;370:43-50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.
- Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. *Front Psychiatry*. 2024;15:1328048. doi:10.3389/fpsy.2024.1328048.
- Ferrari R, Pavaresi R, Censi S, et al. The New ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Good and the Not So Good. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100554. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100554.
- Jurisch D, Laufs U. Chronic coronary syndrome: New classification of stable coronary artery disease. *Internist (Berl)*. 2021;62(1):47-57. doi:10.1007/s00108-020-00910-0.
- Chaturvedi S, De Marchis GM. Inflammatory Biomarkers and Stroke Subtype: An Important New Frontier. *Neurology*. 2024;102(2):208098. doi:10.1212/WNL.000000000000208098.
- Christou GA, Andriopoulou CE, Liakopoulou A, et al. Unraveling the role of resistin, retinol-binding protein 4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue in cardiac structure and function: evidence of a paracrine effect. *Hormones (Athens)*. 2023;22(2):321-30. doi:10.1007/s42000-023-00447-5.
- Atamas O, Antonyuk M, Novgorodtseva T, et al. BDNF/TrkB signalling in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5535. (In Russ.) Атамас О.В., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. и др. BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535.
- Halloway S, Jung M, Yeh AY, et al. An Integrative Review of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serious Cardiovascular Conditions. *Nurs Res*. 2020;69(5):376-90. doi:10.1097/NNR.0000000000000454.
- Hang PZ, Zhu H, Li PF, et al. The Emerging Role of BDNF/TrkB Signaling in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(1):70. doi:10.3390/life11010070.
- Sampogna G, Toni C, Catapano P, et al. New trends in personalized treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2024;37(1):3-8. doi:10.1097/YCO.0000000000000903.
- Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, et al. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377(1):107-13. doi:10.1007/s00441-018-2978-8.
- Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(5): 904-15. doi:10.2174/1570159X21666230811141557.
- Khandia R, Gurjar P, Kamal MA. Relative synonymous codon usage and codon pair analysis of depression associated genes. *Sci Rep*. 2024;14(1):3502. doi:10.1038/s41598-024-51909-8.
- Chen HS, Wang F, Chen JG. Epigenetic mechanisms in depression: Implications for pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurobiol*. 2024;85:102854. doi:10.1016/j.conb.2024.102854.
- Wei Y, Gao H, Luo Y. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord*. 2024;346:154-66. doi:10.1016/j.jad.2023.10.156.
- Murawska-Ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M. BDNF Impact on Biological Markers of Depression-Role of Physical Exercise and Training. 2021;18(14):7553. doi:10.3390/ijerph18147553.
- Burovenko IYu, Borshchev YuYu, Galagudza MM. Neuro and cardiotropic effects of brain neurotrophic factor. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(4):83-102. (In Russ.) Буровенко И.Ю., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Нейро и кардиотропные эффекты мозгового нейротрофического фактора. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(4):83-102.
- He T, Wu Z, Zhang X, et al. A Bibliometric Analysis of Research on the Role of BDNF in Depression and Treatment. *Biomolecules*. 2022;12(10):1464. doi:10.3390/biom12101464.
- Wang Y, Cai X, Ma Y, et al. Metabolomics on depression: A comparison of clinical and animal research. *J Affect Disord*. 2024;349:559-68. doi:10.1016/j.jad.2024.01.053.
- Hassan Almalki W. A study of abnormal cannabidiols system-mediated cardiovascular protection in disrupted gut/brain axis associated depression. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(12):e22930. doi:10.1002/jbt.22930.
- Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, et al. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(1):22-30. doi:10.1017/neu.2020.31.
- Caruso G, Fresta CG, Grasso M, et al. Inflammation as the Common Biological Link Between Depression and Cardiovascular Diseases: Can Carnosine Exert a Protective Role? *Curr Med Chem*. 2020;27(11):1782-800. doi:10.2174/0929867326666190712091515.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Akosisle W, Tiyatibe B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: A systematic review. *Asian J Psychiatr*. 2023;83:103534. doi:10.1016/j.ajp.2023.103534.
- Kytikova O, Novgorodtseva T, Denisenko Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor and coronary artery disease. *Russian Open Medical Journal*. 2022;11(2):202. doi:10.15275/rusomj.2022.0202.
- Zietz A, Gorey S, Kelly PJ, et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. *Int J Stroke*. 2024;19(4):379-87. doi:10.1177/17474930231207777.
- Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151-71. doi:10.1111/ejn.14720.
- Wang M, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *J Inflamm Res*. 2022;15:3083-94. doi:10.2147/JIR.S350109.
- Shpak AA, Gekht AB, Druzhkova TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in patients with depression. *Neurochemistry*. 2020;37(2):188-92. (In Russ.) Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А. и др. Нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор у пациентов с депрессией. *Нейрохимия*. 2020;37(2):188-92. doi:10.31857/S1027813320020119.
- Vyalova NM, Levchuk LA. Role of BDNF in the formation of depressive disorders. *Basic research*. 2014;10(4):771-5. (In Russ.) Вялова Н.М., Левчук Л.А. Роль BDNF в формировании депрессивных расстройств. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(4): 771-5.
- Shepeleva II, Chekhonin IV, Chernysheva AA, et al. Role of brain neurotrophic factor in the pathogenesis of depressive disorders. *Molecular medicine*. 2021;19(3):8-16. (In Russ.) Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А. и др. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. *Молекулярная медицина*. 2021;19(3):8-16.
- Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901-9. doi:10.1016/j.bbi.2020.02.010.
- Kojima M, Ishii C, Sano Y, et al. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):125-34. doi:10.1007/s00441-020-03274-x.
- Sahay A, Kale A, Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*. 2020;83:102075. doi:10.1016/j.npep.2020.102075.
- Müller P, Duderstadt Y, Lessmann V, Müller NG. Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? *J Clin Med*. 2020;9(4):1136. doi:10.3390/jcm9041136.
- Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):15-45. doi:10.1007/s00441-020-03253-2.
- Amadio P, Cosentino N, Elgini S, et al. Potential Relation between Plasma BDNF Levels and Human Coronary Plaque Morphology. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1010. doi:10.3390/diagnostics11061010.
- Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:7777. doi:10.3390/ijms21207777.

47. Britt RD Jr, Thompson MA, Wicher SA, et al. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J*. 2019;33(2):3024-34. doi:10.1096/fj.201801002R.
48. László A, Lénárt L, Illésy L, et al. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019; 126(3):265-78. doi:10.1007/s00702-019-01973-6.
49. Kermani P, Hempstead B. BDNF Actions in the Cardiovascular System: Roles in Development, Adulthood and Response to Injury. *Front Physiol*. 2019;10:455. doi:10.3389/fphys.2019.00455.
50. Mauricio D, Castelblanco E, Alonso N. Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis: An Immune-Metabolic Hypothesis. *Nutrients*. 2020;12(8):2444. doi:10.3390/nu12082444.
51. Ruscica M, Corsini A, Ferri N, et al. Clinical approach to the inflammatory etiology of cardiovascular diseases. *Pharmacol. Res.* 2020;159:104916. doi:10.1016/j.phrs.2020.104916.
52. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? *Heart*. 2020;106:80-5. doi:10.1136/heartjnl-2018-314230.
53. Monisha KG, Prabu P, Chokkalingam M, et al. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):16359. doi:10.1038/s41598-020-73296-6.
54. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2569-76. doi:10.1161/ATVBAHA.120.312470.
55. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18(1):28. doi:10.1186/s12959-020-00240-z.
56. Bi C, Fu Y, Zhang Z, et al. Prostaglandin E2 confers protection against diabetic coronary atherosclerosis by stimulating M2 macrophage polarization via the activation of the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway. *FASEB J*. 2020;34(6):7360-71. doi:10.1096/fj.201902055R.
57. Zhao J, Du J, Pan Y. Activation of cardiac TrkB receptor by its small molecular agonist 7,8-dihydroxyflavone inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation. *Free Radic Biol Med*. 2019;130:557-67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.024.
58. Lin B, Zhao H, Li L, et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF-kappaB p65/microRNA-155/BNDF signaling cascade. *Aging (Albany NY)*. 2020;12. doi:10.18632/aging.103640.
59. Bahlis M, Könnemann S, Markus MR, et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Scientific Reports*. 2018;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-51776-8.
60. Kim JM, Stewart R, Kim JW, et al. Modifying effects of depression on the association between BDNF methylation and prognosis of acute coronary syndrome. *Brain Behav Immun*. 2019;81:422-9. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.038.
61. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B, et al. Free Fatty Acids and Their Inflammatory Derivatives Affect BDNF in Stroke Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:6676247. doi:10.1155/2020/6676247.
62. Rytter N, Carter H, Piil P, et al. Ischemic Preconditioning Improves Microvascular Endothelial Function in Remote Vasculature by Enhanced Prostacyclin Production. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016017. doi:10.1161/JAHA.120.016017.
63. Schmalhofer ML, Markus MR, Gras JC, et al. Sex-Specific associations of brain-derived neurotrophic factor and cardiorespiratory fitness in the general population. *Biomolecules*. 2019;9(10):630. doi:10.3390/biom9100630.
64. Han M, Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2020;726:133870. doi:10.1016/j.neulet.2018.10.015.
65. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(10):2251-74. doi:10.1038/s41380-019-0639-2.
66. Liu YK, Gao H, Jin SB, et al. Association of neonatal blood levels of brain-derived neurotrophic factor with development of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021;17(2):164-70. doi:10.1007/s12519-021-00415-2.
67. Halloway S, Schoeny ME, Barnes LL, et al. A study protocol for MindMoves: A lifestyle physical activity and cognitive training intervention to prevent cognitive impairment in older women with cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2021;101:106254. doi:10.1016/j.cct.2020.106254.
68. Wenceslau CV, de Souza DM, Mambelli-Lisboa NC, et al. Restoration of BDNF, DARPP32, and D2R Expression Following Intravenous Infusion of Human Immature Dental Pulp Stem Cells in Huntington's Disease 3-NP Rat Model. *Cells*. 2022;11:1664. doi:10.3390/cells11101664.
69. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):7260. doi:10.1038/s41598-022-11028-8.
70. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):126-39. doi:10.1111/ejn.14630.
71. Dvojnikov A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021;105:110016. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110016.
72. Tiwari S, Qi L, Wong J, et al. Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2022;12(6):e32581. doi:10.1002/brb3.2581.
73. Brattico E, Bonetti L, Ferretti G, et al. Putting Cells in Motion: Advantages of Endogenous Boosting of BDNF Production. *Cells*. 2021;10(1):183. doi:10.3390/cells10010183.
74. Koyama S, Ito K, Terao C, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2021;52(11):1169-77. doi:10.1038/s41588-020-0705-3.
75. Li L, Chen Z, von Scheidt M, et al. Transcriptome-wide association study of coronary artery disease identifies novel susceptibility genes. *Basic Res Cardiol*. 2022;117(1):6. doi:10.1007/s00395-022-00917-8.
76. Christiansen MK, Nyegaard M, Jensen HK. Polygenic risk scores in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38(1):39-46. doi:10.1097/HCO.0000000000001007.
77. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-52. doi:10.1038/s41593-018-0326-7.
78. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, et al. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):309-30. doi:10.1002/ajmg.b.32807.
79. Arosio B, Guerini FR, Voshara RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021. doi:10.3389/fnbeh.2021.626906: 33643008.
80. Sandrini L, Castiglioni L, Amadio P, et al. Impact of BDNF Val66Met Polymorphism on Myocardial Infarction: Exploring the Macrophage Phenotype. *Cells*. 2020;9(5):1084. doi:10.3390/cells9051084.
81. Raucci FJ Jr, Singh AP, Soslow J, et al. The BDNF rs6265 Polymorphism is a Modifier of Cardiomyocyte Contractility and Dilated Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7466. doi:10.3390/ijms21207466.
82. Kim OY, Song J. The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia. *Pharmacol Res*. 2020;160:105083. doi:10.1016/j.phrs.2020.105083.
83. Canobbio I. Blood platelets: Circulating mirrors of neurons? *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):564-5. doi:10.1002/rth2.12254.
84. Wei YG, Cai DB, Liu J. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *J Affect Disord*. 2020;266:465-72. doi:10.1016/j.jad.2020.01.114.
85. Wu X, Qiu W, He H. Associations of the triglyceride-glucose index and remnant cholesterol with coronary artery disease: a retrospective study. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):45. doi:10.1186/s12944-024-02036-w.
86. de Oliveira J, Moreira ELG, de Bem AF. Beyond cardiovascular risk: Implications of Familial hypercholesterolemia on cognition and brain function. *Ageing Res Rev*. 2024; 93:102149. doi:10.1016/j.arr.2023.102149.
87. Korade Z, Anderson A, Balog M, et al. Chronic Aripiprazole and Trazodone Polypharmacy Effects on Systemic and Brain Cholesterol Biosynthesis. *Biomolecules*. 2023; 13(9):1321. doi:10.3390/biom13091321.
88. Mulchandani R, Lyngdoh T, Nangia R, et al. Relationship between serum lipids and depression: A cross sectional survey among adults in Haryana, India. *Indian J Psychiatry*. 2023;65(1):61-7. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_967_21.
89. Cai L, Wei L, Yao J, et al. Impact of depression on the quality of sleep and immune functions in patients with coronary artery disease. *Gen Psychiatr*. 2022;35(6):e100918. doi:10.1136/gpsych-2022-100918.
90. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2024;154:107255. doi:10.1016/j.vph.2023.107255.
91. Neumann J, Hofmann B, Dhein S, et al. Cardiac Roles of Serotonin (5-HT) and 5-HT-Receptors in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4765. doi:10.3390/ijms24054765.
92. Tanaka M, Sackett S, Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Front Neurol*. 2020;11:87. doi:10.3389/fneur.2020.00087.
93. Deng SL, Chen JG, Wang F. Microglia: A Central Player in Depression. *Curr Med Sci*. 2020;40(3):391-400. doi:10.1007/s11596-020-2193-1.
94. Lu W, Wen J. Neuroinflammation and Post-Stroke Depression: Focus on the Microglia and Astrocytes. *Aging Dis*. 2024. doi:10.14336/AD.2024.0214-1.



Приложения искусственного интеллекта в кардиологии: обзор

Соловьёв И. А.¹, Курочкина О. Н.^{1,2}

В обзорной статье рассмотрены ключевые приложения искусственного интеллекта (ИИ) в кардиологии. Структура обзора включает подразделы, посвященные слабому (прикладному) и сильному (общему) ИИ, применяемым в клинической практике и при организации кардиологической помощи. Описаны варианты применения ИИ в анализе данных электрокардиографии, эхокардиографии, сонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии сердца. Кратко изложены аспекты применения машинного обучения и ИИ для обработки вызовов больных с кардиологическими жалобами на станцию скорой помощи, рассмотрены приложения ИИ к проблемам превентивной кардиологии. В обзоре рассмотрены возможности применения ИИ при анализе массивов данных, полученных при проведении тонометрии, измерении скорости пульсовой волны, в биохимических исследованиях. В работе сформулированы также принципы применения общего ИИ (больших языковых моделей) при организации кардиологической медицинской помощи, выделены основные проблемы и сложности внедрения новейшей технологии, приведена концептуальная схема внедрения технологии ИИ в работу лечебно-профилактического учреждения кардиологического профиля. В работе выделены основные факторы, ограничивающие возможности внедрения технологии больших языковых моделей, такие как отсутствие стандартизированных алгоритмов сбора и оформления клинических данных, отсутствие понимания машиной контекста, невозможность моделей формировать экспертные клинические суждения, появление множества проблем этического характера при использовании больших языковых моделей.

Ключевые слова: искусственный интеллект, кардиология, машинное обучение, большие языковые модели.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар; ²ГУ Республики Коми Клинический кардиологический диспансер, Сыктывкар, Россия.

Соловьёв И. А.* — к.б.н., с.н.с., зав. научно-исследовательской лабораторией "Трансляционная биоинформатика и системная биология" медицинского института, ORCID: 0000-0002-1038-2271, Курочкина О. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии медицинского института; зав. научным отделом, ORCID: 0000-0003-1595-7692.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): i@ilyasolov.ru

БЯМ — большие языковые модели, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МО — машинное обучение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МРТС — магнитно-резонансная томография сердца, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 02.11.2023

Рецензия получена 18.01.2024

Принята к публикации 17.06.2024



Для цитирования: Соловьёв И. А., Курочкина О. Н. Приложения искусственного интеллекта в кардиологии: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5673. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5673. EDN SNQWE

Artificial intelligence applications in cardiology: a review

Soloviev I. A.¹, Kurochkina O. N.^{1,2}

The review article considers key applications of artificial intelligence (AI) in cardiology. The review includes subsections devoted to weak and strong AI used in clinical practice and cardiology health provision. The article describes the application options for AI in the analysis of electrocardiography, echocardiography, sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography of the heart data. The article briefly describes the aspects of using machine learning and artificial intelligence to process ambulance calls from patients with cardiac complaints, and considers AI applications in preventive cardiology. The review considers the potential of AI in the analysis of data arrays obtained during tonometry, pulse wave velocity measurement, and in biochemical studies. The paper also formulates the principles of strong AI (large language models) in cardiology health provision, identifies the main problems and difficulties in implementing the latest technology, and provides a conceptual scheme for implementing AI technology in a cardiology center. This paper highlights the key limitations of the large language model technology, such as the lack of standard algorithms for collecting and reviewing data, lack of understanding of the context, the inability of models to form expert conclusions, and the emergence of many problematic ethical characteristics when using large language models.

Существует две категории искусственного интеллекта (ИИ): слабый ИИ и сильный ИИ. Слабый ИИ, также называемый узким, специализированным ИИ, ориентирован на выполнение определенного на-

Keywords: artificial intelligence, cardiology, machine learning, large language models.

Relationships and Activities: none.

¹Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar; ²Clinical Cardiology Dispensary, Syktyvkar, Russia.

Soloviev I. A.* ORCID: 0000-0002-1038-2271, Kurochkina O. N. ORCID: 0000-0003-1595-7692.

*Corresponding author: i@ilyasolov.ru

Received: 02.11.2023 **Revision Received:** 18.01.2024 **Accepted:** 17.06.2024

For citation: Soloviev I. A., Kurochkina O. N. Artificial intelligence applications in cardiology: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5673. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5673. EDN SNQWE

бора задач. Специализированный ИИ сегодня является наиболее распространенной формой ИИ — это подход к исследованиям и разработкам в области ИИ, при котором учитывается, что ИИ есть имита-

Ключевые моменты

- Искусственный интеллект (ИИ) в кардиологии постепенно становится общепринятым инструментом.
- Методы машинного обучения (прикладной ИИ) уже применяются в электро- и эхокардиографии, сонографии, лучевой диагностике сердечных заболеваний, повышая их точность.
- "Общий" ИИ на базе больших языковых моделей способен произвести революцию в непрерывном медицинском образовании, составляя для специалистов дайджесты.
- Большие языковые модели в кардиологии, по мере их совершенствования, способны ускорить процесс заполнения медицинской документации и её анализа, что приведет к повышению скорости и качества оказания медицинской помощи.
- При всей футуристичности больших языковых моделей существует множество ограничений и проблем, например, этических и профессиональных, которые препятствуют внедрению этой технологии в клиническую практику.

ция и всегда будет лишь симуляцией когнитивных функций человека, и что компьютеры могут только казаться думающими, но на самом деле не обладают сознанием [1]. Специализированный ИИ просто действует и подчиняется навязанным ему правилам, и он не может выйти за рамки этих правил, установленных оператором. Хорошим примером прикладного ИИ являются герои компьютерной игры, которые действуют правдоподобно в контексте своего игрового персонажа, но не могут выполнить никаких действий, кроме прописанных разработчиком. Универсальный ИИ или общий ИИ, с другой стороны, представляет собой форму ИИ, которая очень похожа на общий интеллект человеческого разума, способна к рассуждениям и формулированию оригинальных мыслей. Пока исследователи лишь изучают универсальный ИИ, это теоретическая эталонная форма технологии, примеры которой пока неизвестны общественности, однако для удобства в обзоре варианты ИИ будут разграничены именно по силе интеллекта [2].

Связь ИИ и кардиологии в настоящее время перерастает во всестороннюю интеграцию. Дискуссии среди медицинских работников об ИИ чаще всего касаются возможных применений в принятии клинических решений. В основном, они относятся к алгоритмам, применяемым при диагностике и лечении заболеваний, которые прогнозируют определенные

Key messages

- Artificial intelligence (AI) in cardiology is gradually becoming a generally accepted tool.
- Machine learning (weak AI) is already used in electro- and echocardiography, sonography, and diagnostic radiology of heart diseases, increasing their accuracy.
- Strong AI based on large language models is capable of revolutionizing continuous medical education by compiling digests for specialists.
- Large language models in cardiology, as they improve, are capable of accelerating filling out and analyzing medical documentation, which will lead to an increase in the speed and quality of health care.
- Despite the futuristic nature of large language models, there are many limitations and problems, such as ethical and professional ones, that prevent the implementation of this technology in practice.

результаты/исходы, используя разнообразные (мультимодальные) источники данных [2, 3].

Целью обзора является установление конкретных вариантов применения специализированного и универсального ИИ в области кардиологии.

Методология исследования

Этап I: Обоснование исследования.

1.1. Выявление и анализ существующих систематических обзоров, касающихся проблемы исследования.

1.2. Определение оснований и характеристик исследуемой проблемы.

Этап II: Составление протокола проверки.

2.1. Разработка соответствующего, четкого исследовательского запроса.

Запрос: "Обзор использования ИИ в различных областях кардиологии".

2.2. Разработка стратегии для выявления первичных исследований.

Поиск упоминаний использования ИИ (специального и универсального) в кардиологических исследованиях и практике, а также организации медицинской помощи.

Источники/ресурсы: PubMed, MEDLINE, Springerlink, MedRxiv, researchgate.net.

Определены условия поиска по запросам "AI in cardiology", "Artificial intelligence in cardiology".

2.3. Определение критериев включения/исключения источников.

Определены даты выхода работ: 1990-2023гг.

Определена принадлежность изданий: без привязки к стране или континенту, журналу, издательству.

Определен язык: английский.

Определен статус публикации: статья, обзор, репринт, книга, серийная монография, глава в монографии, рецензируемые материалы конференций, включенные в международные базы данных, клиническое исследование.

Неопубликованные (необнародованные) работы не учитываются, поскольку данный тип материалов крайне труднодоступен из-за принадлежности их к содержащим коммерческую тайну.

2.4. Разработка схемы извлечения данных.

Извлечение данных происходит в результате прочтения оригинальных статей, монографий, глав монографий, обзоров и препринтов. Извлекаются факты применения ИИ в различных областях кардиологии.

2.5. Разработка стратегии обобщения.

Обобщение производится в соответствии с инструментальным подходом, например, все факты применения ИИ в электрокардиографии (ЭКГ) организуются в один раздел и обсуждаются.

Предполагается, что обзор не включает процедуры метаанализа, поскольку применение ИИ не является распространенной интервенцией в лечебный или диагностический процесс и набрать необходимое и достаточное для составления статистики количество исследований пока не представляется возможным, как и стандартизировать данные вмешательства. Затруднительным в настоящее время видится в т.ч. и контроль/отрицательный контроль результативности исследований с применением ИИ, воспроизводимость подобных исследований также пока под вопросом, поскольку чаще всего код самих моделей является закрытым.

2.6. Рассмотрение полученной информации коллективом.

Этап III: Изучение литературы, источников информации и данных.

3.1. Изучение литературных обзоров/статей/отчетов по клиническим исследованиям.

3.2. Работа с поисковой документацией.

3.3. Отбор подходящих источников, соответствующих установленным параметрам отбора, путем оценки заголовка и краткого содержания, а также полного текстового прочтения.

Результаты

Технологии машинного обучения, специализированный ИИ в кардиологии

Машинное обучение (МО) — это базовая практика использования алгоритмов для прогнозирования путем анализа данных и обучения на их основе. Модели такого рода способны самостоятельно обучаться на основе предыдущего опыта или накопленных данных. Алгоритмы могут извлекать важные задачи из команд оператора, которые необходимо

выполнить, путем обобщения примеров, предоставленных им в качестве обучающих наборов данных. В настоящее время развиты различные типы алгоритмов МО. Они сгруппированы либо по стилю обучения (т.е. обучение с учителем, обучение без учителя и полуконтролируемое обучение), либо по сходству, либо по их функционированию (т.е. классификация, регрессия, дерево решений, кластеризация, глубокое обучение и т.д.). Все алгоритмы МО состоят из трех различных компонентов, а именно [4]:

1. Представление: набор классификаторов в понятной компьютеру форме.

2. Оценка: цель, определенная для модели классификатора (алгоритма) — баллы.

3. Оптимизация: метод поиска классификатора с наибольшим количеством баллов.

Основная цель алгоритмов МО — сделать обобщение за пределами предоставленных им обучающих выборок, что предполагает успешную интерпретацию данных, которые они никогда раньше не обрабатывали. Основное различие между МО и ИИ заключается в том, что МО работает для повышения точности, а ИИ — для увеличения шансов на успех [3].

Основными тремя типами методов МО являются: обучение с учителем, обучение без учителя и полуконтролируемое обучение. Выбор алгоритма и типа обучения может осуществляться с использованием разных подходов, например, в зависимости от решаемой задачи, (или) объема задействованных данных, (или) различных типов доступных данных. МО демонстрирует динамическую роль, которая проявляется в приложениях медицинской диагностики, поскольку предполагает создание алгоритмов самообучения. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включает в себя метод обучения с учителем, поскольку для обучения модели слабого ИИ необходимы размеченные данные, например, кардиограммы [3].

ИИ в ЭКГ

Целью внедрения ИИ в ЭКГ является полная автоматизация анализа снимаемой медицинским персоналом кардиограммы для экономии времени врача функциональной диагностики и средств на оплату труда специалистов [3, 5]. Применение обучения с учителем и без учителя для анализа и интерпретации ЭКГ показало значительные перспективы [6]. Контролируемое МО, такое как искусственные нейронные сети и метод опорных векторов, можно обучить функции классификации с учетом набора размеченных данных. Напротив, неконтролируемое МО может обнаруживать потенциальные корреляции в неразмеченных данных [7]. В дополнение к МО, недавнее появление анализа ЭКГ на основе глубокого обучения может помочь врачам в различных клинических сценариях ССЗ в диагностике, определении прогноза и стратификации риска [8-11]. Вместо созданных вручную векторов, на которые опирают-

ся алгоритмы МО, подход глубокого обучения использует стратегию сквозного обучения, которая программирует систему на изучение необходимых функций из необработанных данных. Преимущество глубоких нейронных сетей заключается в их способности выявлять новые взаимозависимые отношения независимо от извлечения признаков, выбранных человеком, что открывает огромный массив не установленных и не осмысленных ранее данных [12].

ИИ в эхокардиографии

Стандартное распознавание срезов сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ) необходимо для оценки структуры сердца. Однако точное определение различных разделов может оказаться сложной задачей для неопытных врачей. Технология ИИ была разработана для улучшения этого процесса за счет использования свёрточных нейронных сетей для классификации изображений сердца. Исследования показывают, что подходы глубокого обучения могут классифицировать ЭхоКГ-изображения и достигать удовлетворительной точности распознавания. Быстрое распознавание срезов с помощью ИИ может сократить время оценки, улучшить возможности обнаружения и повысить точность. Эта технология имеет потенциал для применения в регионах с ограниченными кадровыми ресурсами врачей [13]. Функциональная оценка левого желудочка (ЛЖ) имеет решающее значение в ЭхоКГ-диагностике [14]. Коммерческие пакеты программного обеспечения поддерживают точные измерения и хорошую корреляцию с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (МРТС). Новые алгоритмы, основанные на ИИ, могут быстро выполнять оценку ЛЖ, например, определять стандартные апикальные проекции и измерять глобальную продольную деформацию [15]. ИИ также может улучшить навыки диагностической визуализации молодых специалистов и служить лучшим предиктором смертности по сравнению с ручными измерениями. Точная сегментация камер сердца важна для клинической диагностики. Программное обеспечение для автоматической сегментации уменьшает ручную работу и субъективность полученных данных. ИИ используется для распознавания стенки эндокарда и точного измерения размера камер сердца [16]. Сегментация ЛЖ обычно используется для измерения фракции выброса (ФВ) и оценки движения миокарда. Ручная сегментация требует много времени, в то время как автоматические методы сталкиваются с проблемами из-за быстрых движений, дыхательных помех и шума/артефактов на ультразвуковых изображениях. Были предложены различные методы для уточнения границы эндокарда и повышения точности сегментации [17].

Сегментация правого желудочка (ПЖ) является более сложной задачей из-за его сложной структуры, более тонких стенок и худшего качества изображения.

Точная оценка функции ПЖ важна для клинического анализа. Для решения этих проблем были разработаны методы автоматической сегментации, такие как использование преобразования разреженной матрицы и ограничений толщины стенок [18]. Также были представлены многокамерные модели для повышения точности сегментации за счет учета взаимодействия камер сердца. В случаях плохого качества изображения точность сегментации ПЖ зависит от ранее полученной информации и корреляции с другими структурами сердца. В целом технология ИИ потенциально может улучшить распознавание срезов, функциональную оценку и сегментацию при ЭхоКГ, что приведет к более быстрой и точной постановке диагноза [19].

Кардиосонография и аускультация, анализ шумов сердца при помощи ИИ

ИИ используется для оптимизации диагностического потенциала ЭхоКГ. Ниже представлено несколько способов использования ИИ в ЭхоКГ [20]: ИИ может ускорить оценку состояния пациентов за счет автоматизации подсчетов деформации эхосигнала, ФВ и других измерений. Этот тип автоматизации может увеличить пропускную способность кабинета ультразвукового исследования. Слепое рандомизированное исследование оценки функции сердца с помощью ЭхоКГ и ИИ показало, что рабочий процесс под руководством ИИ для первоначальной оценки сердечной функции при ЭхоКГ не уступал и даже превосходил первоначальную оценку, проводимую специалистом [21]. Значительно возрос интерес к использованию технологии ИИ для аускультации сердца для выявления ишемической болезни сердца (ИБС). Алгоритмы ИИ добились большого прогресса в обнаружении шумов в сердце [22]. Однако для подтверждения их точности необходимы многочисленные клинические исследования, прежде чем допустимо будет рекомендовать их клиническое использование. Предыдущие исследования подтвердили точность диагнозов, предполагаемых ИИ. Однако размер их выборки был небольшим. В самом крупном исследовании были записаны тоны сердца 1362 пациентов, что, насколько нам известно, является самым большим размером выборки. Авторы сравнили аускультацию с помощью ИИ с аускультацией опытными кардиологами и обнаружили, что аускультация с помощью ИИ правильно идентифицирует изменения тонов сердца с чувствительностью 97% и специфичностью 89%. Аускультация ИИ обладает высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения аномальных тонов сердца, аналогичных уровням, определяемым при аускультации врачом. Это делает аускультацию ИИ потенциально полезным инструментом скрининга ИБС. По сравнению с традиционными алгоритмами, метод использует свёрточные нейронные сети для изучения представления признаков [23].

ИИ-анализ результатов компьютерной томографии и МРТС

Для прогнозирования дебюта, течения и исходов ССЗ очень важна точная диагностика, что, в свою очередь, снижает связанные с ней риски. Наиболее распространенные и жизненно важные диагностические тесты включают МРТ и компьютерную томографию (КТ) [13]. Высококачественные изображения сердца создаются с помощью МРТ и КТ, однако они имеют длительное время получения, ограниченную доступность и предполагают использование излучений.

ИИ в расшифровке МРТС

МРТС является жизненно важным не инвазивным инструментом для оценки заболеваний сердца. Однако это занимает много времени из-за необходимости получения высококачественных изображений и учета движений сердца и дыхания. Такие методы, как параллельное получение изображений и сжатое зондирование, ускорили МРТС за счет сбора меньшего количества данных и использования предварительных знаний. Сейчас ИИ, в частности, глубокое обучение, исследуется для дальнейшего ускорения МРТС.

Прежде чем ИИ сможет широко использоваться, необходимо преодолеть технические проблемы. В работе Bustin A, et al. [24] представлен развернутый обзор последних достижений в области ИИ, ассистирующего при МРТС. В нем обобщаются общепринятые методы, и основное внимание уделяется и глубокому обучению для двух- и трехмерных изображений. В статье также обсуждаются ограничения, проблемы и потенциальные будущие направления этих методов. Особенный интерес для кардиологов представляет МРТ-фенотипирование сердечной недостаточности и ИБС [25].

ИИ при проведении КТ

Применение ИИ при КТ сердца [26, 27], вероятно, сыграет ключевую роль в будущем для уменьшения времени предоставления отчетности [28], предоставления информации о коронарных атеросклеротических бляшках [29], и выявление ишемии миокарда посредством оценки перфузии [30].

ИИ для анализа позитронно-эмиссионной томографии сердца

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) дает абсолютную количественную оценку перфузии миокарда. Результаты обычно обобщаются в топологических представлениях, известных как полярные карты. В настоящее время глубокое обучение повышает производительность классификации за счет итеративного обучения сложных многомерных шаблонов¹.

В настоящее время ПЭТ может помочь в выявлении ССЗ на фоне в т.ч. атеросклероза. ПЭТ-визуа-

лизация с фтордезоксиглюкозой является хорошим инструментальным решением для обнаружения атеросклеротических бляшек, поскольку в патогенетических механизмах участвуют легко регистрируемые метаболически активные макрофаги. Исследования показали, что ПЭТ всего тела при атеросклерозе является многообещающим методом. ИИ может улучшить выявляемость атеросклероза при визуализации с коррекцией затухания. Хотя КТ-сканы с коррекцией затухания обычно создаются для ПЭТ, новые методы ИИ (современные сверточные нейронные сети) могут преобразовывать магнитно-резонансные изображения в КТ-изображения, которые полезны для коррекции затухания для ПЭТ-сканирований¹ [31].

Прочие подходы (тонометрия, измерения скорости пульсовой волны)

Стоит заметить, что специализированный ИИ и МО внедрены в методы диагностики, контроля и предотвращения артериальной гипертензии, а именно, нейронные сети обрабатывают разноплановые данные и формируют интегральную оценку риска развития гипертонической болезни, либо способны предсказать риски неблагоприятного исхода по данным анализа динамики клинических, лабораторных и других показателей [32].

Специализированный ИИ уточняет данные измерений скорости пульсовой волны, делая более доступными исследования этого показателя [33].

ИИ в организации специализированной кардиологической медицинской помощи и в превентивной кардиологии

ИИ способен анализировать поступившие на станцию скорой помощи звонки на предмет голосовых биомаркеров инфаркта миокарда [34].

Также в исследовании клиники Мэйо методы ИИ были применены к новому инструменту скрининга людей с определенным типом ССЗ, не имеющей явных симптомов. В фокусе оказалась дисфункция ЛЖ. Инструмент скрининга с помощью ИИ выявлял людей, подверженных риску этого заболевания, в 93% случаев. Для сравнения: маммография точна лишь в 85% случаев. ИИ, разработанный в клинике Мэйо в сотрудничестве с Северным государственным медицинским университетом (Российская Федерация предоставляла обучающий массив данных по результатам исследования "Узнай своё сердце", полученных совместно с Университетом Трёмсо, Норвегия), был интегрирован в программное обеспечение смарт-часов "Apple Watch", для обнаружения низкой ФВ желудочков [35, 36].

ИИ играет фундаментальную роль в открытии новых терапевтических агентов для кардиологии, точной стратификации ССЗ, интеграции мультимодальных постгеномных данных, повышении эффективности и результативности врачей, непрерывном удаленном мониторинге и диагностике, а также

¹ Liu K, Werner T, Revheim M, Alavi A. Potential of Artificial Intelligence Cardiovascular PET imaging. J Nucl Med. 2022, 63 (supplement 2): 2753.

Таблица 1
Процессы, которые может автоматизировать ИИ
в кардиологических учреждениях [43]

Автоматизируемые процессы	Детализация активностей
Анализ медицинской литературы	Анализ и обобщение последних исследований в области кардиологических методов лечения и терапии. Поддержание кардиологов в курсе последних актуальных исследований
Помощь в постановке диагноза и планировании лечения	Предложение потенциальных диагнозов (дифференциальная диагностика) и вариантов лечения на основе симптомов пациента и истории болезни
Обеспечение индивидуального обучения пациентов	Создание индивидуальных обучающих материалов для пациентов по распространенным заболеваниям, таким как сердечные приступы и сердечная недостаточность
Прогнозирование риска и прогрессирования заболевания по текстовым результатам осмотра	Прогнозирование индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогнозирование прогрессирования этих состояний
Формирование отчетов и документов	Создание отчетов и документов, таких как переписные эпикризы, выписные, переводные эпикризы, направления
Выявление закономерностей в данных электронной истории болезни пациентов	Выявление закономерностей в данных пациентов, таких как показания артериального давления и уровень холестерина, для принятия обоснованных решений о лечении
Обеспечение языкового перевода в режиме реального времени	Обеспечение языкового перевода в режиме реального времени во время консультаций с пациентами-иностранцами. Синхронный перевод при консультировании иностранных коллег в рамках телемедицинских консилиумов
Создание автоматизированных сводок консультаций пациентов	Создание автоматизированных сводок консультаций пациентов для заметок врачей, включая ключевые моменты и следующие шаги
Рекомендация индивидуального образа жизни и схем приема лекарств	Рекомендация индивидуального образа жизни и схем лечения для пациентов на основе их истории болезни и текущего состояния, а также международного опыта назначения вмешательств, связанных с образом жизни

оптимизированном распределении ресурсов в области профилактики ССЗ [37, 38].

Универсальный ИИ, его приложения в кардиологии

Хотя существует множество примеров моделей ИИ, разработанных для медицинского использования, в последние несколько месяцев наблюдается рост осведомленности общественности о больших языковых моделях (БЯМ), таких как генеративные предварительно обученные преобразователи, например, "ChatGPT", который был выпущен в ноябре 2022г [39]. "ChatGPT" был провозглашен революцией [39] в области ИИ. Обученные на большом массиве текстов, размещенных в Интернете, такие ИИ, как БЯМ, похоже, дают ответы высокого уровня. Этот тип ИИ может демонстрировать медицин-

ские знания и генерировать рекомендации [40]. Благодаря расширенным возможностям глубокого обучения и обработки естественного языка, такие как ChatGPT и последующие, более продвинутые версии, такие как генеративный предварительно обученный преобразователь-4, "GPT-4", генерируют разговорные вопросы и ответы, подобные человеческим, и могут быть использованы в опросе для клинического использования [41]. При этом важно, чтобы пользователи, включая врачей и пациентов, знали, как критически оценивать такие БЯМ, понимали нормативную среду и в целом осознавали потенциальные слабые стороны и скрытую от неспециалиста опасность использования [42].

БЯМ в организации кардиологической помощи

В здравоохранении кардиологического профиля имеется множество административных приложений ИИ. Использование ИИ в этой области несколько менее революционно по сравнению с применением в диагностике и уходе, но оно может обеспечить существенную эффективность лечебно-профилактического учреждения (табл. 1). В среднем, медсестра в смену тратит 25% рабочего времени на нормативную и административную деятельность. Технология, которая, скорее всего, будет иметь отношение к этой цели, — это универсальный ИИ и чат-боты. Их можно использовать для различных приложений в здравоохранении, включая обработку претензий, ведения клинической документации, управления экономической деятельностью лечебно-профилактического учреждения и ведения автоматизированной системы медицинских записей, записи на прием [43, 44].

Некоторые организации использовали чат-боты для взаимодействия с пациентами в рамках телемедицины. Эти приложения на основе моделей естественного языка могут быть полезны для простых процедур, таких как обновление рецептов или запись на прием. Однако в ходе опроса 500 американских пользователей пяти наиболее популярных чат-ботов, используемых в здравоохранении, пациенты выразили обеспокоенность по поводу раскрытия конфиденциальной информации, обсуждения сложных состояний здоровья и низкого удобства использования [2, 43, 44].

Внедрение ИИ чат-ботов в практику организации оказания кардиологической помощи

В качестве стратегических инвестиций ИИ может потребовать реконфигурации существующих моделей оказания медицинской помощи или разработки новых моделей предоставления медицинских услуг. Внедрение ИИ может оказаться весьма дорогостоящим, например, из-за потенциальных дополнительных затрат на переподготовку персонала и переоснащение больниц и поликлиник в дополнение к первоначальным затратам на внедрение ИИ в клиническую практику. Поскольку расходы на здравооох-

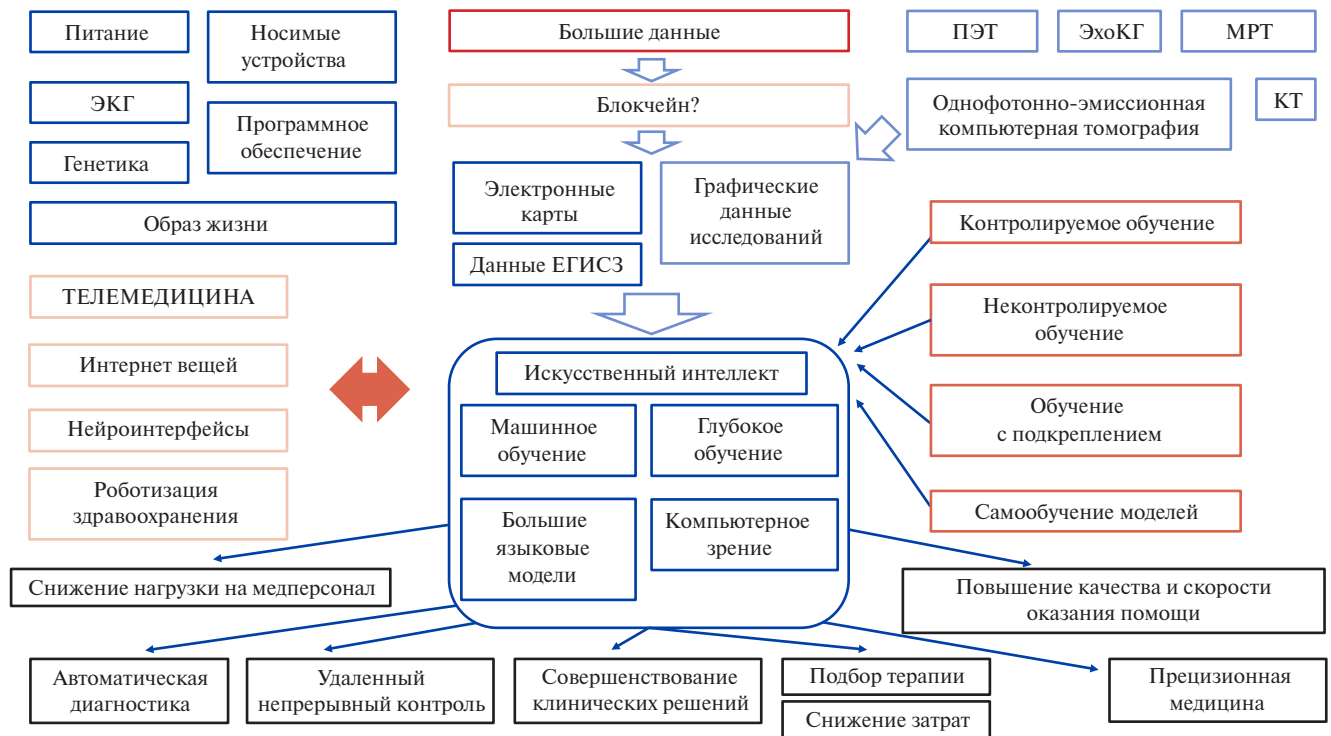


Рис. 1. Модель интеграции ИИ в учреждения здравоохранения, оказывающие кардиологическую помощь.

Сокращения: ЕГИСЗ — единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ранение продолжают поглощать все большую долю национального валового внутреннего продукта, становится все более важным, чтобы новые технологии здравоохранения демонстрировали свою эффективность. То есть в контексте ограниченных ресурсов здравоохранения при оценке ценности дополнительные затраты, связанные с новой технологией, сопоставляются с потенциальными клиническими преимуществами, такими как улучшение качества жизни или увеличение продолжительности жизни. Эти затраты затем сравниваются с социальными пороговыми значениями стоимости медицинской помощи. Однако имеется мало доступных экономических оценок сердечно-сосудистых технологий ИИ [45, 46].

Ускоренное развитие и прогрессирование технологий ИИ могут потребовать новых рамок для оценки полезности такого подхода к усовершенствованию здравоохранения по сравнению с традиционной оценкой технологий, новая модель представлена на рисунке 1.

Заключение

Следует отметить, что специализированный ИИ на базе нейронных сетей уже вошел в обиход кардиологов, специалистов по функциональной и лучевой диагностике по всему миру, все более распространенными становятся алгоритмы, включающие МО, но

все еще слишком редки клинически одобренные методы ИИ-прогноза и диагностики; рандомизированные исследования этих подходов лишь планируются.

При всей инновационности ИИ и алгоритмов использования "сильного" ИИ в клинической практике, а также в организации здравоохранения остается множество ограничений, в т.ч. технического и этического характера, для БЯМ это:

1. Отсутствие точной настройки алгоритмов сбора и форматов записи медицинских данных может привести к получению неточной или нерелевантной клинической информации.

2. БЯМ не могут полностью отразить нюансы и контекстно-зависимую природу человеческого общения, поскольку им не хватает способности передавать тонкости и сложности языка.

3. Хотя БЯМ могут помочь в составлении клинических обзоров или обучении пациентов, они не могут заменить суждения и опыт специалистов в области здравоохранения.

4. Могут возникнуть этические проблемы в отношении использования ИИ в исследованиях, особенно в научных статьях или заявках на получение грантов. Крайне важно, чтобы эксперты в области человеческой деятельности проверяли информацию, генерируемую БЯМ, при помощи специально разработанных для этого алгоритмов.

Несмотря на необходимость учитывать ограничения и риски, связанные с ИИ, мы твердо верим в их потенциал для совершения прорыва в медицинской коммуникации.

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

Литература/References

- Fjelland R. Why General Artificial Intelligence will not be realized. *Humanities and Social Sciences Communications*. 2020;7(1). doi:10.1057/s41599-020-0494-4.
- Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare J*. 2019;6(2):94-8. doi:10.7861/futurehosp.6-2-94.
- Seetharam K, Balla S, Bianco C, et al. Applications of machine learning in cardiology. *Cardiology and Therapy*. 2022;11(3):355-68. doi:10.1007/s40119-022-00273-7.
- Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, et al. Current applications of big data and machine learning in cardiology. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):601-7. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002.
- Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):465-78. doi:10.1038/s41569-020-00503-2.
- Mincholé A, Camps J, Lyon A, Rodríguez B. Machine learning in the electrocardiogram. *Journal of electrocardiology*. 2019;57:S61-4. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.08.008.
- Krittawong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2657-64. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.571.
- Yao X, Rushlow DR, Inselman JW, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. *Nat Med*. 2021;27(5):815-9. doi:10.1038/s41591-021-01335-4.
- Tse G, Lee S, Zhou J, et al. Territory-Wide Chinese Cohort of Long QT Syndrome: Random Survival Forest and Cox Analyses. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:608592. doi:10.3389/fcvm.2021.608592.
- Chung CT, Bazoukis G, Lee S, et al. Machine learning techniques for arrhythmic risk stratification: a review of the literature. *Int J Arrhythmia*. 2022;23:10. doi:10.1186/s42444-022-00062-2.
- Lee S, Zhou J, Jeevaratnam K, et al. Paediatric/young versus adult patients with long QT syndrome. *Open Heart*. 2021;8(2):e001671. doi:10.1136/openhrt-2021-001671.
- Kwon JM, Jo YY, Lee SY, Kim KH. Artificial intelligence using electrocardiography: strengths and pitfalls. *Eur Heart J*. 2021;42(30):2896-8. doi:10.1093/eurheartj/ehab090.
- Swathy M, Saruladha K. A comparative study of classification and prediction of Cardiovascular Diseases (CVD) using Machine Learning and Deep Learning techniques. *ICT Express*. 2022;8(1):109-16. doi:10.1016/j.icte.2021.08.021.
- Salte IM, Østvik A, Smistad E, et al. Artificial Intelligence for Automatic Measurement of Left Ventricular Strain in Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(10):1918-28. doi:10.1016/j.jcmg.2021.04.018.
- Mamalakos M, Garg P, Nelson T, et al. Artificial Intelligence framework with traditional computer vision and deep learning approaches for optimal automatic segmentation of left ventricle with scar. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2023;102610. doi:10.1016/j.artmed.2023.102610.
- Sun ZY, Li Q, Li J, et al. Echocardiographic evaluation of the right atrial size and function: Relevance for clinical practice. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2023;100274. doi:10.1016/j.ahjplus.2023.100274.
- Sveric KM, Ulbrich S, Dindane Z, et al. Improved assessment of left ventricular ejection fraction using artificial intelligence in echocardiography: A comparative analysis with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2023. doi:10.1016/j.ijcard.2023.131383.
- Wang S, Chauhan D, Patel H, et al. Assessment of right ventricular size and function from cardiovascular magnetic resonance images using artificial intelligence. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24(1):27. doi:10.1186/s12968-022-00861-5.
- Chen C, Qin C, Qiu H, et al. Deep Learning for Cardiac Image Segmentation: A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:25. doi:10.3389/fcvm.2020.00025.
- Jani V, Danford DA, Thompson WR, et al. The discerning ear: cardiac auscultation in the era of artificial intelligence and telemedicine. *Eur Heart J Digit Health*. 2021;2(3):456-66. doi:10.1093/ehjdh/ztab059.
- Kang S, Doroshov R, McConaughy J, Shekhar R. Automated Identification of Innocent Still's Murmur in Children. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(6):1326-34. doi:10.1109/tbme.2016.2603787.
- Grgic-Mustafic R, Baik-Schneditz N, Schwaberg B, et al. Novel algorithm to screen for heart murmurs using computer-aided auscultation in neonates: a prospective single center pilot observational study. *Minerva Pediatr*. 2019;71(3):221-8. doi:10.23736/s0026-4946.18.04974-5.
- Lv J, Dong B, Lei H, et al. Artificial intelligence-assisted auscultation in detecting congenital heart disease. *Eur Heart J Digit Health*. 2021;2(1):119-24. doi:10.1093/ehjdh/ztad017.
- Bustin A, Fuin N, Botnar RM, Prieto C. From Compressed-Sensing to Artificial Intelligence-Based Cardiac MRI Reconstruction. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:17. doi:10.3389/fcvm.2020.00017.
- Pan J, Ng SM, Neubauer S, Rider OJ. Phenotyping heart failure by cardiac magnetic resonance imaging of cardiac macro- and microscopic structure: state of the art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(10):1302-17. doi:10.1093/ehjci/jead124.
- van Assen M, Muscogiuri G, Caruso D, et al. Artificial intelligence in cardiac radiology. *Radiol Med*. 2020;125(11):1186-99. doi:10.1007/s11547-020-01277-w.
- Monti CB, Codari M, van Assen M, et al. Machine Learning and Deep Neural Networks Applications in Computed Tomography for Coronary Artery Disease and Myocardial Perfusion. *J Thorac Imaging*. 2020;35 Suppl 1:S58-S65. doi:10.1097/rti.0000000000000490.
- Fischer AM, Eid M, De Cecco CN, et al. Accuracy of an Artificial Intelligence Deep Learning Algorithm Implementing a Recurrent Neural Network With Long Short-term Memory for the Automated Detection of Calcified Plaques From Coronary Computed Tomography Angiography. *J Thorac Imaging*. 2020;35 Suppl 1:S49-S57. doi:10.1097/rti.0000000000000491.
- Cau R, Flanders A, Mannelli L, et al. Artificial intelligence in computed tomography plaque characterization: A review. *Eur J Radiol*. 2021;140:109767. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109767.
- Muscogiuri G, Chiesa M, Baggiano A, et al. Diagnostic performance of deep learning algorithm for analysis of computed tomography myocardial perfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(9):3119-28. doi:10.1007/s00259-022-05732-w.
- Popescu C, Laudicella R, Baldari S, et al. PET-based artificial intelligence applications in cardiac nuclear medicine. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30123. doi:10.4414/smw.2022.w30123.
- Visco V, Izzo C, Mancusi C, et al. Artificial Intelligence in Hypertension Management: An Ace up Your Sleeve. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(2):74. doi:10.3390/jcdd10020074.
- Vargas JM, Bahloul MA, Laleg-Kirati TM. A learning-based image processing approach for pulse wave velocity estimation using spectrogram from peripheral pulse wave signals: An in silico study. *Front Physiol*. 2023;14:1100570. doi:10.3389/fphys.2023.1100570.
- Blomberg SN, Folke F, Ersbøll AK, et al. Machine learning as a supportive tool to recognize cardiac arrest in emergency calls. *Resuscitation*. 2019;138:322-9. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.01.015.
- Attia ZI, Harmon DM, Dugan J, et al. Prospective evaluation of smartwatch-enabled detection of left ventricular dysfunction. *Nat Med*. 2022;28(12):2497-503. doi:10.1038/s41591-022-02053-1.
- Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM, et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *Lancet*. 2022;400(10359):1206-12. doi:10.1016/S0140-6736(22)01637-3.
- Ciccarelli M, Giallauria F, Carrizzo A, et al. Artificial intelligence in cardiovascular prevention: new ways will open new doors. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24(Suppl 2):e106-e115. doi:10.2459/JCM.0000000000001431.
- Ledziński Ł, Grześk G. Artificial Intelligence Technologies in Cardiology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(5):202. doi:10.3390/jcdd10050202.
- Sarraj A, Ouyang D, Itchhaporia D. The Opportunities and Challenges of Large Language Models in Cardiology. *JACC: Advances*. 2023;2(7):100438. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100438.
- Sarraj A, Bruemmer D, Van Iterson E, et al. Appropriateness of cardiovascular disease prevention recommendations obtained from a popular online chat-based artificial intelligence model. *JAMA*. 2023;329:842-4. doi:10.1001/jama.2023.1044.
- Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, limits, and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med*. 2023;388:1233-9. doi:10.1056/NEJMs2214184.
- Wu E, Wu K, Daneshjou R, et al. How medical AI devices are evaluated: limitations and recommendations from an analysis of FDA approvals. *Nat Med*. 2021;27:582-4. doi:10.1038/s41591-021-01312-x.
- Skalidis I, Cagnina A, Fournier S. Use of large language models for evidence-based cardiovascular medicine. *Eur Heart J Digit Health*. 2023;4(5):368-9. doi:10.1093/ehjdh/ztad041.
- Klang E, Cohen-Shelly M, Lopez-Jimenez F. Leveraging Large Language Models to Enhance Digital Health in Cardiology: A Preview of a Cutting-Edge Language Generation Model. *Mayo Clin Proc: Digital Health*. 2023;1(2):105-8. doi:10.1016/j.mcpg.2023.03.003.
- Smith M, Sattler A, Hong G, Lin S. From code to bedside: implementing artificial intelligence using quality improvement methods. *Journal of General Internal Medicine*. 2021;36(4):1061-6. doi:10.1007/s11606-020-06394-w.
- Petersson L, Larsson I, Nygren JM, et al. Challenges to implementing artificial intelligence in healthcare: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden. *BMC Health Services Research*. 2022;22(1):850.



Реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом коронарных артерий: систематический обзор и метаанализ

Пашаев Р. А., Ширяев А. А., Миронов В. М., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Ганаев К. Г., Курбанов Г. М., Андреев А. В., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Акчурин Р. С.

Цель. Анализ и обобщение госпитальных результатов реваскуляризации миокарда у больных с кальцинозом коронарных артерий.

Материал и методы. При первичном отборе найдено 470 публикаций, среди которых 354 из базы Pubmed на английском языке и 116 из базы E-library на русском языке. Отобрано 13 исследований, соответствующих критериям поиска. Среди них 5 исследований для коронарного шунтирования (n=932) и 8 для эндоваскулярного вмешательства (n=5758). В качестве конечных точек изучена 30-дневная смертность и периперационный инфаркт миокарда (ПИМ).

Результаты. Встречаемость ПИМ у больных с кальцинозом коронарных артерий при проведении чрескожного коронарного вмешательства с использованием методик атерэктомии составляет 4,4%, госпитальная смертность — 0,9%. Встречаемость ПИМ при коронарном шунтировании с использованием сложных коронарных реконструкций в этой группе больных составляет 2,6%, госпитальная смертность — 0,7%.

Заключение. Реваскуляризация миокарда больных с коронарным кальцинозом может быть выполнена эндоваскулярным и открытым способом с использованием расширенных методик коронарной реконструкции. Госпитальные результаты представляются удовлетворительными, выводы о преимуществах того или иного метода требуют проведения сравнительных исследований.

Ключевые слова: кальциноз коронарных артерий, реконструкция коронарных артерий.

Отношения и деятельность: нет.

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

Пашаев Р. А.* — аспирант OCCX, ORCID: 0000-0003-0737-7698, Ширяев А. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов OCCX, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Миронов В. М. — к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-2323-4059, Курбанов С. К. — к.м.н., врач кардиолог,

м.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Власова Э. Е. — к.м.н., врач кардиолог, с.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов OCCX, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Ганаев К. Г. — к.м.н., врач кардиолог, м.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов OCCX, ORCID: 0000-0002-8438-2450, Курбанов Г. М. — аспирант OCCX, ORCID: 0009-0006-4727-4959, Андреев А. В. — к.м.н., зав. операционным блоком, врач сердечно-сосудистый хирург OCCX, ORCID: 0000-0001-7759-049X, Васильев В. П. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов, врач сердечно-сосудистый хирург, зав. OCCX, ORCID: 0000-0002-2297-6026, Галаяутдинов Д. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения, врач сердечно-сосудистый хирург OCCX, ORCID: 0000-0002-0257-1398, [Акчурин Р. С.] — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по хирургии и руководитель отдела OCCX, ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rasul.568@mail.ru

КА — коронарная артерия, ККА — кальциноз коронарных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ПИМ — периперационный инфаркт миокарда, СО — систематическая ошибка, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 02.05.2024

Принята к публикации 08.07.2024



Для цитирования: Пашаев Р. А., Ширяев А. А., Миронов В. М., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Ганаев К. Г., Курбанов Г. М., Андреев А. В., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Акчурин Р. С. Реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом коронарных артерий: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5694. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5694. EDN ZEBDJY

Myocardial revascularization in patients with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis

Pashayev R. A., Shiryayev A. A., Mironov V. M., Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Ganayev K. G., Kurbanov G. M., Andreyev A. V., Vasilyev V. P., Galyautdinov D. M., Akchurin R. S.

Aim. To analyze and generalize in-hospital outcomes of myocardial revascularization in patients with coronary artery calcification.

Material and methods. The primary selection yielded 470 publications, including 354 from the Pubmed database in English and 116 from the E-library database in Russian. Thirteen studies were selected that met the search criteria. Among them, 5 studies were for coronary artery bypass grafting (n=932) and 8 for endovascular intervention (n=5758). The endpoints were 30-day mortality and perioperative myocardial infarction (PMI).

Results. PMI incidence in patients with coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention using atherectomy techniques is 4,4%, while in-hospital mortality — 0,9%. PMI incidence in coronary artery bypass grafting using complex coronary interventions in this group of patients is 2,6%, while in-hospital mortality — 0,7%.

Conclusion. Myocardial revascularization in patients with coronary calcification can be performed by endovascular and open approaches using advanced coronary surgery techniques. In-hospital outcomes seem satisfactory. Conclusions about the advantages of one method or another require comparative studies.

Keywords: coronary artery calcification, coronary artery reconstruction.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Pashayev R. A.* ORCID: 0000-0003-0737-7698, Shiryayev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Mironov V. M. ORCID: 0000-0002-2323-4059, Kurbanov S. K.

ORCID: 0000-0001-7767-1695, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Ganayev K. G. ORCID: 0000-0002-8438-2450, Kurbanov G. M. ORCID: 0009-0006-4727-4959, Andreyev A. V. ORCID: 0000-0001-7759-049X, Vasilyev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Galyautdinov D. M. ORCID: 0000-0002-0257-1398, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-2105-8258.

*Corresponding author: rasul.568@mail.ru

Received: 15.11.2023 Revision Received: 02.05.2024 Accepted: 08.07.2024

For citation: Pashayev R. A., Shiryayev A. A., Mironov V. M., Kurbanov S. K., Vlasova E. E., Ganayev K. G., Kurbanov G. M., Andreyev A. V., Vasilyev V. P., Galyautdinov D. M., Akchurin R. S. Myocardial revascularization in patients with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5694. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5694. EDN ZEBDYU

Ключевые моменты

- Впервые выполнено обобщение результатов исследований, изучавших результаты реваскуляризации миокарда у больных с кальцинозом коронарных артерий.
- Наличие кальциноза коронарных артерий не следует рассматривать в качестве критерия отказа от эндоваскулярной или открытой реваскуляризации миокарда.

Key messages

- For the first time, the results of studies on myocardial revascularization in patients with coronary artery calcification have been summarized.
- Coronary artery calcification should not be considered as a criterion for refusing endovascular or open myocardial revascularization.

Кальциноз коронарных артерий (ККА) у больных ишемической болезнью сердца связан с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными исходами, включая повышенную смертность у пациентов, перенёвших реваскуляризацию миокарда [1, 2]. Определение распространенности и степени тяжести ККА затруднительно, что связано с отсутствием общепринятого определения. Наиболее широко распространенная шкала оценки тяжести коронарного атеросклероза, включающего определение кальциноза — Syntax Score. Она является вспомогательным инструментом для консилиума врачей, т.к. отражает характер непосредственно атеросклеротического поражения и рисков развития осложнений в отдаленном периоде при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ). Но дистальное русло, важное сердечно-сосудистым хирургам для формирования дистального анастомоза, не учитывается в шкале Syntax.

По некоторым данным встречаемость ККА умеренной и тяжелой степени достигает 18-26% [3]. Стандартное хирургическое лечение пациентов с ККА практически невозможно. Ограничения ЧКВ у пациентов с ККА заключаются в высоком риске развития диссекции и разрыва коронарной артерии (КА), недораскрытия стента, тромбоза и дистальной эмболии в месте ЧКВ кальцинированными компонентами атеросклеротической бляшки [4]. При наличии тяжелого ККА для оптимальной подготовки стеноза для установки стента используют ротационную атерэктомию [5] и орбитальную атерэктомию [6], которые также не лишены риска развития пе-

рипроцедурных осложнений (дистальная эмболизация компонентами разрушенной кальцинированной бляшки, сосудистый спазм и перфорация). Наиболее часто встречающимся осложнением является периоперационный инфаркт миокарда (ПИМ) [7]. Наличие кальциноза в дистальном сегменте КА ограничивает выполнение стандартного анастомоза во время КШ и сопровождается неполной реваскуляризацией миокарда с худшими клиническими результатами. Попытка реваскуляризации миокарда требует использования сложных коронарных реконструкций, в частности коронарной эндартерэктомии — независимого предиктора развития ПИМ [8].

Отсутствие общепринятых критериев ККА, а также четких показаний к проведению атерэктомии при ЧКВ и эндартерэктомии при КШ создает трудности для интерпретации опубликованных работ и проведения унифицированных исследований. В большинстве случаев за маской изучения хирургического лечения при ККА скрывается оценка эффективности и безопасности реконструктивных методик, упомянутых выше. Целью обзора был анализ и обобщение данных литературы, посвященных реваскуляризации миокарда при ККА, включая использование ротационной и орбитальной атерэктомии и коронарной эндартерэктомии.

Материал и методы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов PRISMA [9]. Исследование не зарегистрировано в международных базах систематических обзоров.

Выполнен поиск публикаций в базе данных Pubmed и E-library на английском языке и русском

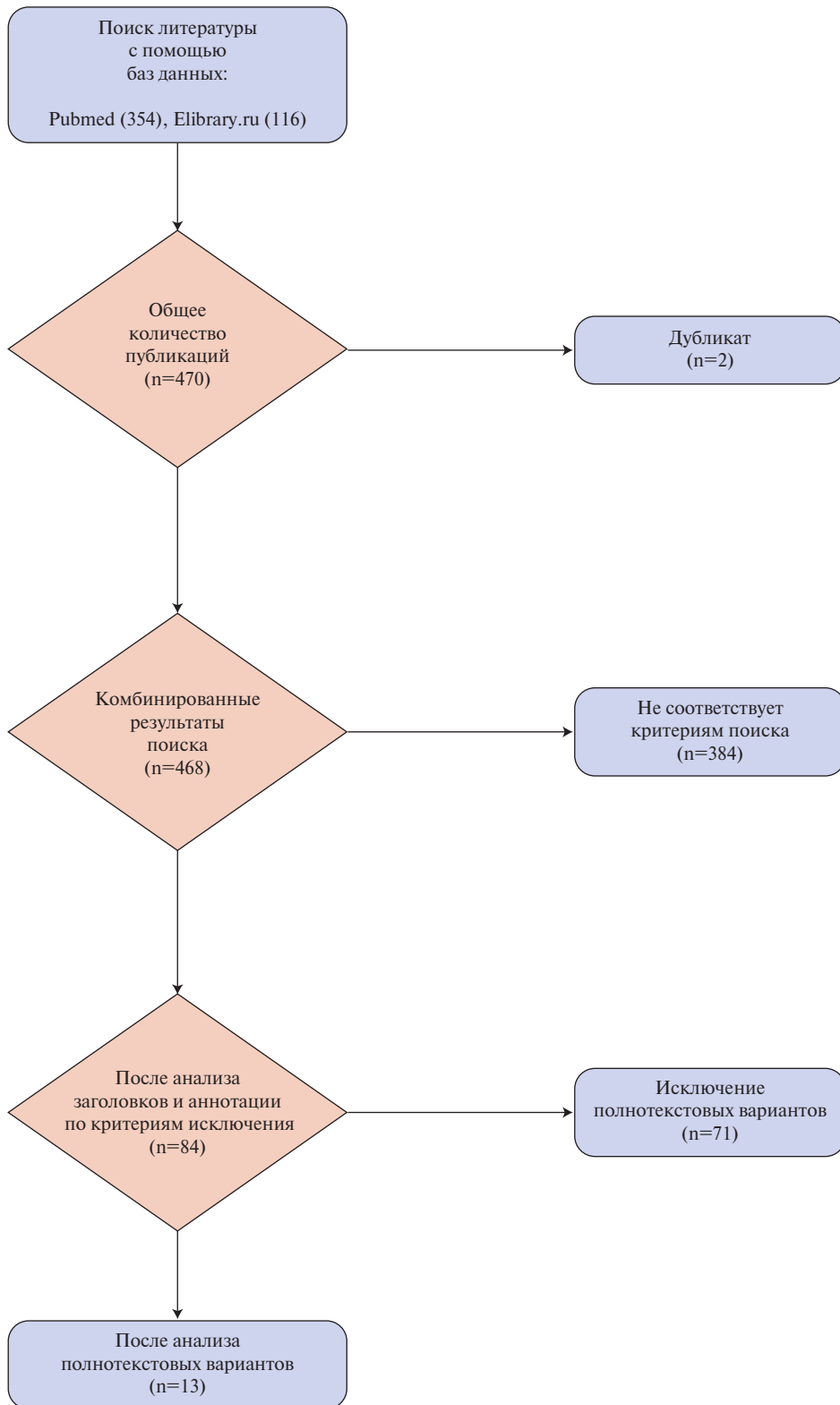


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

языке с использованием поисковых запросов, ключевых слов. В базе данных Pubmed использован следующий запрос: (coronary artery calcification) AND

(CABG) и ((coronary endarterectomy) AND (coronary artery)) NOT (carotid) и ((rotational atherectomy) AND (orbital atherectomy)) AND (coronary artery

Таблица 1

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Автор, год	N	Метод диагностики ККА	Критерий ПИМ	Наблюдение	Метод лечения	Тип стента	Риск СО
ORBIT II, 2014 [10]	443	коронарография (ВСУЗИ)	3 ВГН КК-МВ	30 сут.	ОАЭ	СЛП (90,3%)	низкий
Sareen N, et al., 2017 [11]	998	коронарография	1-е УОИМ [12]	6 мес.	РАЭ и ОАЭ	СЛП (97,6%)	низкий
Shlofmitz E, et al., 2017 [13]	438	коронарография	*	30 сут.	ОАЭ	СЛП (92,5%)	низкий
Lee MS, et al., 2018 [14]	548	коронарография	*	30 сут.	ОАЭ	—	низкий
Meraj PM, et al., 2018 [15]	907	—	3 ВГН КК-МВ или новый Q-зубец на ЭКГ	30 сут.	РАЭ и ОАЭ	—	низкий
Chambers JW, et al., 2019 [16]	177	—	—	30 сут.	РАЭ и ОАЭ	—	низкий
Barrett C, et al., 2020 [17]	1091	—	—	30 сут.	РАЭ и ОАЭ	СЛП (93,4%)	низкий
Sturm R, et al., 2020 [18]	1156	коронарография (ВСУЗИ)	*	30 сут.	ОАЭ	СЛП (100%)	низкий
Qiu Z, et al., 2018 [19]	238	—	—	3 года	КЭЭ	—	умеренный
Акчурин Р. С. и др., 2021 [20]	212	МСКТ-коронарография	4-е УОИМ [21]	1 год	КЭЭ	—	низкий
Tiemuyniyazi X, et al., 2021 [22]	198	—	4-е УОИМ [21]	35 мес.	КЭЭ	—	низкий
Ellouze M, et al., 2021 [23]	147	—	ЭКГ, Эхо-критерии или 5 ВГН КК-МВ	2 года	КЭЭ	—	низкий
Nishigawa K, et al., 2022 [24]	233	—	не изучался	5 лет	КЭЭ	—	низкий

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, КК МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы, ККА — кальциноз коронарных артерий, КЭЭ — коронарная эндартерэктомия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОАЭ — орбитальная атерэктомия, ПИМ — периперационный (послеоперационный) инфаркт миокарда, СЛП — стент с лекарственным покрытием, СО — систематическая ошибка, РАЭ — ротационная атерэктомия, УОИМ — универсальное определение инфаркта миокарда, ЭКГ — электрокардиограмма.

calcification). Поиск в базе данных E-library выполнен с использованием расширенного поиска по ключевым словам: "кальциноз коронарных артерий" и "коронарная эндартерэктомия" и "орбитальная атерэктомия" и "ротационная атерэктомия". В работу включались только полнотекстовые статьи в свободном доступе с упоминанием в тексте публикаций ККА. С целью поиска дополнительных источников информации использовался список литературы найденных публикаций, а также рекомендации базы данных Pubmed в разделе "similar articles". Поиск осуществлялся за последние 10 лет, с минимальным количеством включенных пациентов 100 (2013–2023).

Критерии соответствия. В систематический обзор включены когортные исследования, в которых изучались госпитальные результаты КШ и ЧКВ у пациентов с ККА. Включены исследования, посвященные изучению госпитальных результатов ЧКВ с использованием ротационной и орбитальной атерэктомии. Также включены работы, направленные на изучение результатов коронарной эндартерэктомии при ККА. В качестве конечной точки выполнена оценка 30-дневной смертности и/или ПИМ. Клинические случаи или серия случаев, исследования случай-контроль, а также тезисы и обзорные работы были исключены из анализа.

Извлечение данных. Первичный поиск проводился двумя авторами независимо друг от друга. При первичном отборе с использованием вышеописанных алгоритмов поиска было получено 354 публика-

ции в базе Pubmed и 116 публикаций в базе E-library. После анализа заголовков и их аннотаций было удалено 384 публикации. Из оставшихся 84 публикаций на основании анализа полнотекстового варианта было отобрано 13 статей (0,03%). Полученные публикации были обработаны с помощью статистического анализа. Результаты отбора изображены на рисунке 1.

Риск систематической ошибки. Оценка систематической ошибки (СО) проводилась по адаптированной шкале Ньюкасл-Оттава¹, в которой учтено 9 вопросов в следующих разделах: (1) формирование когорт, (2) сопоставимость когорт, (3) оценка исходов для когортных исследований. Риск СО расценивался как низкий для исследований с 8–9 баллами, умеренный для исследований с 6–7 баллами, для исследований с ≤5 баллами риск СО расценивался как высокий. Для односторонних исследований сопоставимость когорт не оценивалась. Во всех исследованиях экспонированные и неэкспонированные когорты были репрезентативны и представлены из одной популяции, факт воздействия (хирургическое вмешательство) был четко установленным. В отдельных работах группы были не сопоставимы по ряду ключевых параметров, что явилось основным фактором, снижающим качество исследования. Критерии

¹ Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. 2016;(3):14–9.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика больных в исследованиях

Автор, год	N	Операция	Возраст, M±SD	Мужской пол, n (%)	ПИКС, n (%)	ХСН, n (%)	ХПН, n (%)	СД, n (%)	ЧКВ в анамнезе, n (%)	Syntax Score, M±SD
ORBIT II, 2014 [10]	443	ОАЭ	71,4	286 (64,6)	99 (22,3)	—	—	160 (36,1)	—	—
Sareen N, et al., 2017 [11]	151	ОАЭ	71,0±10,8	115 (73,2)	34 (21,7)	—	51 (34,2)	60 (38,2)	—	16,6±11,6
	841	РАЭ	71,1±10,4	604 (71,8)	218 (25,9)	—	336 (42,5)	414 (49,2)	—	17,2±13,0
Shlofmitz E, et al., 2017 [13]	ФВ >40%, N=369	ОАЭ	73,6±9,5	249 (67,5)	47 (12,7)	—	58 (15,8)	147 (39,8)	133 (36,0)	—
	ФВ ≤40%, N=69	ОАЭ	73,8±12,3	49 (71,0)	22 (31,9)	—	25 (36,8)	35 (50,7)	25 (36,2)	—
Lee MS, et al., 2018 [14]	устевой стеноз, N=59	ОАЭ	78,5±8,2	39 (66,1)	11 (18,6)	—	18 (30,5)	20 (33,9)	25 (42,4)	—
	неустевой стеноз, N=489	ОАЭ	73,3±9,9	342 (70,0)	70 (18,0)	—	100 (20,4)	231 (47,2)	166 (33,9)	—
Meraj PM, et al., 2018 [15]	433	ОАЭ	71,0±11,2	277 (64,0)	151 (34,9)	6 (2,2)	31 (7,2)	224 (51,7)	194 (44,8)	—
	474	РАЭ	73,5±9,9	315 (66,5)	167 (35,2)	12 (4,7)	33 (7)	252 (53,2)	224 (47,3)	—
Chambers JW, et al., 2019 [16]	бифуркационный стеноз, N=72	ОАЭ, n=33	69,5±8,9	26 (78,8)	15 (45,5)	6 (18,2)	0	12 (36,4)	20 (60,6)	—
		РАЭ, n=39	71,6±8,3	28 (71,8)	10 (25,6)	8 (20,5)	2 (5,1)	20 (51,3)	27 (69,2)	—
	небифуркационный стеноз, N=105	ОАЭ, n=45	69,6±9,7	33 (73,3)	8 (17,8)	6 (13,3)	0	22 (48,9)	19 (42,2)	—
		РАЭ, n=60	72,2±9,8	33 (55)	17 (28,3)	10 (16,7)	5 (8,3)	21 (35)	27 (45)	—
Barrett C, et al., 2020 [17]	451	ОАЭ	70,9±8,1	445 (98,7)	214 (47,5)	198 (43,9)	143 (31,7)	—	—	—
	640	РАЭ	69,8±8,0	632 (98,8)	301 (47,0)	265 (41,4)	208 (32,5)	—	—	—
Sturm R, et al., 2020 [18]	бифуркационный стеноз, N=363	ОАЭ	70,7±10,5	274 (75,5)	99 (27,3)	72 (19,8)	100 (27,5)	158 (43,5)	151 (41,6)	—
	небифуркационный стеноз, N=793	ОАЭ	70,9±9,9	584 (73,6)	176 (22,2)	144 (18,2)	179 (22,6)	394 (49,7)	331 (41,7)	—
Qiu Z, et al., 2018 [19]	146	КШ on-pump	65,0±8,0	121 (82,9)	93 (63,7)	—	8 (5,5)	122 (83,6)	23 (15,8)	—
	92	КШ off-pump	63,0±9,0	80 (87,0)	55 (62,2)	—	4 (4,3)	76 (82,6)	15 (16,3)	—
Акчурин Р. С. и др., 2021 [20]	106	КШ с ККА	65,5±8,4	78 (73,5)	53 (50,0)	—	6 (5,5)	34 (33)	23 (21,7)	—
	106	КШ без ККА	64,8±7,4	71 (66,9)	58 (54,7)	—	3 (2,8)	25 (23,6)	22 (20,7)	—
Tiemuerniyazi X, et al., 2021 [22]	198	КШ	60,3±9,3	152 (75,4)	77 (38,9)	10 (5,1)	5 (2,5)	77 (38,9)	31 (15,7)	—
Elouze M, et al., 2021 [23]	147	КШ	67,0±10,0	120 (81,6)	—	—	4 (2,7)	76 (51,7)	32 (21,8)	—
Nishigawa K, et al., 2022 [24]	233	КШ	65,9±9,5	200 (85,8)	—	—	—	—	—	—

Сокращения: ККА — кальциноз коронарных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ОАЭ — орбитальная атерэктомия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РАЭ — ротационная атерэктомия, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

оценки исхода в большинстве работ были убедительны, выбывания пациентов на момент достижения интересующего исхода не отмечалось. Таким образом, исследований высокого риска нет.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнялась в OpenMeta[Analyst] (Meta-Analyst software). Использована модель случайных эффектов, выполнена оценка размера эффекта и 95% доверительного интервала. Результаты метаанализа представлялись в виде блочнограммы (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I^2 .

Результаты

Выполнен анализ 470 исследований из баз данных Pubmed и E-library, из них 386 работ были исключены по критериям поиска. Выполнен анализ оставшихся 84 работ, по результатам которого в исследование включено 13 публикаций, в 5 из которых изучали результаты КШ у пациентов с ККА в сочетании с использованием коронарной эндалтерэктомии или без неё, другие 8 — публикации, посвященные ЧКВ у пациентов с ККА с применением ротационной и/или орбитальной атерэктомии. Характеристика включенных исследований представлена в таблице 1.

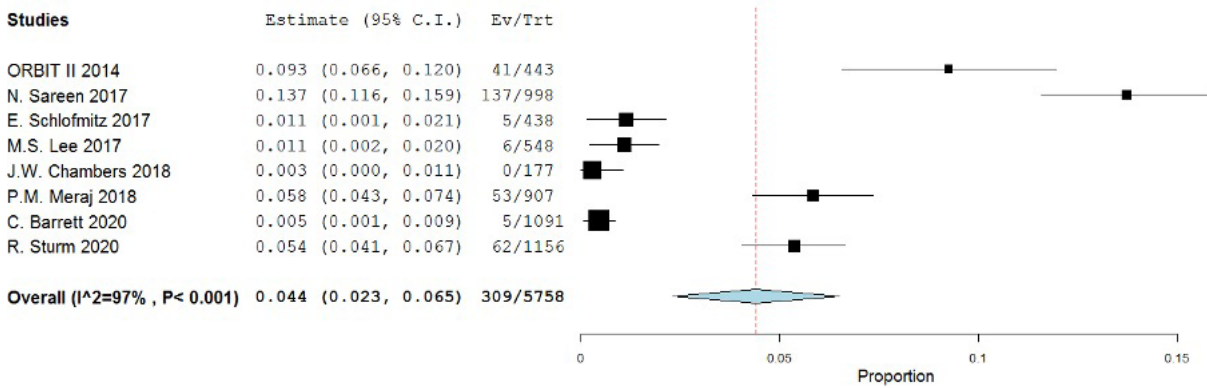


Рис. 2. Блобограмма ПИМ при ЧКВ.

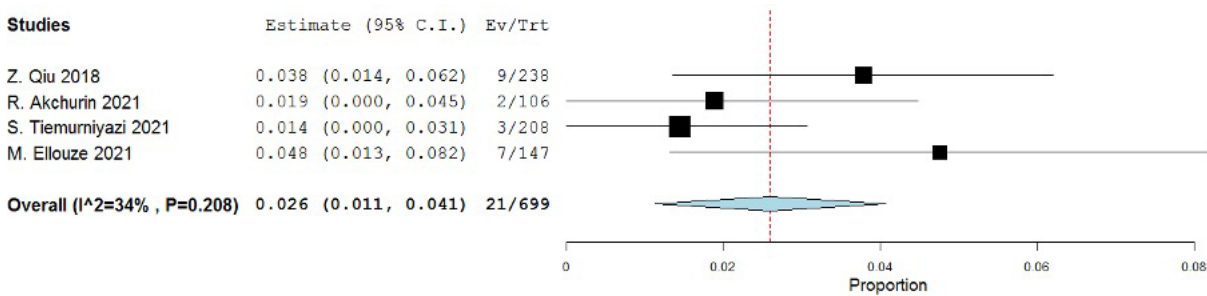


Рис. 3. Блобограмма ПИМ при КШ.

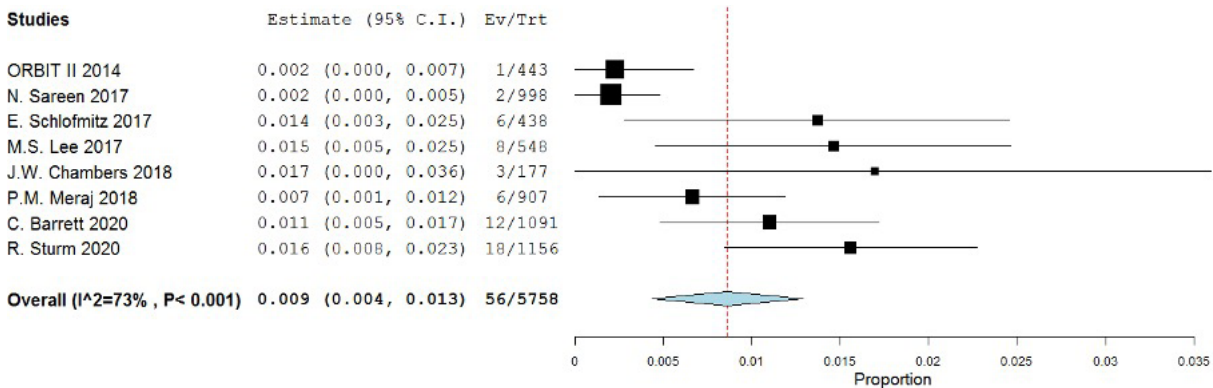


Рис. 4. Блобограмма 30-дневной смертности при ЧКВ.

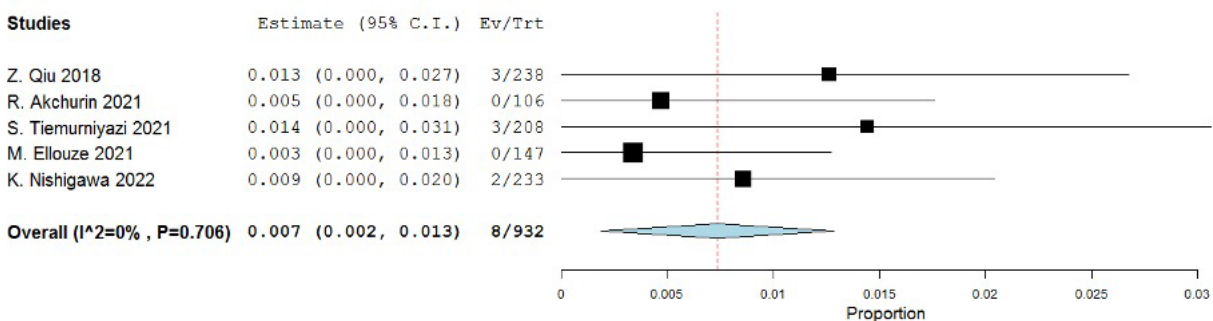


Рис. 5. Блобограмма 30-дневной смертности при КШ.

Анализ количества выборки пациентов 5 исследований посвященных КШ у больных с ККА показал, что число включенных пациентов в исследования составило от 106 до 238 (всего 932 пациента). Исследования, изучающие ЧКВ с ККА, включали более обширное количество пациентов — количество при анализе 8 работ составило от 177 до 1156 (всего 5758 пациентов). Прямой сравнительный анализ исходных клиничко-демографических характеристик больных и результатов хирургического лечения представляется не целесообразным, поскольку унифицированная характеристика ККА отсутствует, а гетерогенность групп представляется крайне высокой. В то же время наличие ККА, требующего использования дополнительных хирургических методик, является минимальным фундаментом, позволяющим соотнести результаты лечения с предварительной оценкой исходных параметров больных в каждой из групп.

Средний возраст в исследованиях КШ с ККА варьировался в пределах 60–67 лет, а в работах, посвященных ЧКВ с применением двух вариантов атерэктомии, средний возраст составлял 70–78 лет. В подавляющем большинстве работ КШ с ККА были мужчины (73–83%), данная закономерность наблюдалась и у больных, оперированных эндоваскулярным способом (64–98%). Предоперационная оценка КА преимущественно проводилась на основании коронарной ангиографии. Стволовое поражение левой КА и многососудистое поражение были ожидаемо выше у кандидатов на КШ (15,7–19,3% и 62,6–98,1%) в сравнении с ЧКВ (2,2–12,4% и 11,8–40,7%). Описанные параметры представлены в таблице 2.

Оценка степени коморбидности — наличия тяжелой сопутствующей патологии была затруднена, т.к. в части исследований не были широко продемонстрированы исходные клиничко-демографические параметры. Имеющиеся данные работ продемонстрировали, что встречаемость инфаркта миокарда в анамнезе несколько чаще отмечалась в работах, посвященных КШ (38,9–62,1%) в сравнении с ЧКВ (15,8–47,2%). У кандидатов на ЧКВ по сравнению с пациентами, подвергнутыми КШ, чаще встречались хроническая почечная недостаточность (16,9–42,4% и 2,5–5,5%, соответственно) и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (8,8–17,6% и 6,7–10,2%, соответственно). Распространенность хронической сердечной недостаточности имела широкий диапазон: встречаемость у пациентов с КШ достигала 34%, а при ЧКВ — 42,4%.

Частота развития ПИМ во многом зависит от критериев верификации инфаркта (табл. 2). При изучении результатов эндоваскулярного лечения часть исследователей (ORBIT II, N. Sareen, P. M. Meraj) выставляли диагноз при повышении кардиоспецифиче-

ских показателей в ≥ 3 раз в течение 24 ч. Полученные результаты продемонстрировали встречаемость ПИМ в пределах 5,8–13,7%. В остальных исследованиях критерий ПИМ не указан и в части работ учтен вкупе с послеоперационным ИМ в течение госпитального периода. Встречаемость инфаркта миокарда в этих работах была существенно ниже. Усредненное значение ПИМ в исследованиях, посвященных ЧКВ с использованием атерэктомии, составило 4,4% (309/5758) (рис. 2).

Схожие результаты получены при анализе частоты ПИМ при открытом оперативном вмешательстве. Использование универсального определения инфаркта миокарда в исследовании Tiemuerniyazi S, et al., а также в работе нашего отдела, опубликованной в 2021г, показало более низкую частоту ПИМ (1,4–1,9%) в сравнении с другими работами (3,8–4,8%), где критерии ПИМ были или не озвучены (Z. Qiu), или менее жесткими (M. Ellouze). Усредненное значение ПИМ в исследованиях, посвященных КШ, составило 2,6% (21/699) (рис. 3).

Важнейший критерий успешности хирургического лечения — 30-дневная смертность в настоящий момент, по-видимому, является единственным возможным вариантом универсального обобщения результатов операции больных с ККА, поскольку является жесткой конечной точкой, не требующей диагностических критериев. Госпитальная смертность у больных, перенесших ЧКВ с использованием атерэктомии, составила 0,9% (56/5758) (рис. 4). Практически во всех работах, за исключением первых двух (ORBIT II, N. Sareen), доверительный интервал встречаемости летального исхода на госпитальном этапе был в пределах среднего значения, что свидетельствует о сбалансированном количестве исходов.

Госпитальная смертность у больных, перенесших открытое оперативное вмешательство, составила 0,7% (8/932) (рис. 5). В 2 исследованиях (P. C. Акчурун, M. Ellouze) летальных исходов на госпитальном этапе не зарегистрировано, важно отметить, что в этих работах было наименьшее количество исследуемых.

Обсуждение

Реваскуляризация миокарда при коронарном кальцинозе сопровождается повышенным риском ишемических событий в периоперационном периоде. Считается, что оптимальным методом хирургического лечения является открытое оперативное вмешательство [25]. КШ позволяет восстановить коронарную перфузию в обход пораженных сегментов КА. Таким образом, предполагается, что КШ будет одинаково эффективным при поражениях с простой или сложной анатомией в месте стеноза при адекватном состоянии дистального русла. Вывод о преимуществах КШ над ЧКВ у больных с тяжелым и диффузным поражением КА был сделан на основании

ранних результатов исследования SYNTAX [26, 27]. В недавно опубликованной работе Kawashima H, et al. впервые продемонстрированы 10-летние результаты лечения после КШ и ЧКВ у больных с ККА. Авторы выполнили ретроспективный анализ результатов исследования SYNTAX, в качестве конечной точки была выполнена оценка смертности от всех причин. ККА определяли как рентген-позитивный сосудистый контур с обеих сторон в нативную фазу при коронарографии в зоне атеросклеротического поражения. Согласно полученным результатам, наличие ККА сопровождается увеличением смертности в течение 10 лет (36,4% vs 22,3%, $p < 0,001$), статистически значимые различия сохранялись после коррекции групп с учетом исходных клинических параметров и метода хирургического лечения. Неожиданным было отсутствие различий в смертности у больных с ККА при сравнении групп ЧКВ и КШ (34,0% vs 39,0%, $p = 0,26$). При этом худший прогноз был зарегистрирован в группе больных с ККА двух и более сосудов, перенесших КШ, их смертность в течение 10 лет составила 44,1%. Важно отметить, что в дизайне исследования пациенты, не подходящие под проведение ЧКВ, были исключены и не учитывались. Группы сравнения формировались из пациентов, подходящих для обоих вариантов реваскуляризации миокарда, полная реваскуляризация была достигнута у относительно малого количества пациентов, перенесших КШ (59,8%). При интерпретации результатов этого исследования следует учитывать его дизайн (*post-hoc* анализ) и связанные с ним ограничения.

В нашей работе впервые предпринята попытка обобщения результатов исследований хирургического лечения больных с коронарным кальцинозом. При оценке ожидаемой госпитальной летальности после КШ по шкалам Euroscore II и STS и реальных результатов было отмечено, что полученные результаты соответствовали прогнозируемым значениям. В исследованиях, посвященных эндоваскулярным вмешательствам, ожидаемая смертность и частота ишемических кардиальных осложнений были выше. Результаты исследования ORBIT II определили смену взгляда на возможности ЧКВ при ККА. Исследование ORBIT II было фактически первым крупным исследованием по изучению результатов эндоваскулярного лечения у больных с ККА, при этом важно отметить, что из него были исключены пациенты с устьевым и бифуркационным поражением КА. Позже результаты лечения в этих группах пациентов были продемонстрированы в других работах (Lee MS, 2018; Chambers JW, 2018): 30-дневная смертность оказалась существенно выше, но не превышала таковую в контрольных группах с линейным поражением [14, 16]. В недавно опубликованной работе Sturm R, et al. результаты ЧКВ при бифуркационном поражении в клинических сопоставимых группах

оказались хуже: 30-дневная смертность (10,1% vs 6,2%, $p = 0,077$) и частота развития ПИМ (8,4% vs 4,9%, $p = 0,075$) были выше [18].

Мы получили удовлетворительные результаты как эндоваскулярных, так и открытых оперативных вмешательств, что является главным выводом метаанализа. Мы считаем, что хирургическое лечение больных с ККА требует в первую очередь изменения парадигмы неоперабельности этой категории больных. Другая важная проблема, требующая решения — это определение оптимального метода оперативного вмешательства. Вероятно, особенности анатомии КА в месте атеросклеротического поражения с ККА могут иметь ключевое значение при выборе варианта хирургического вмешательства. На основании результатов нашего метаанализа судить о преимуществах того или иного метода не целесообразно. Накопление данных литературы сравнительных исследований может позволить решить эту задачу в будущем. Требуется проведение крупных проспективных сравнительных исследований с использованием четких критериев ККА и особенностей анатомии поражения КА.

Ограничения исследования. Главным ограничением работы, по нашему мнению, явилось отсутствие прямого сравнительного анализа результатов, который не проводился по причинам, упомянутым выше. Следует отметить, что такой шаг был вынужденным в связи с отсутствием данных рандомизированных клинических исследований. Все работы, включенные в текущий обзор, следует относить к нерандомизированным. Другим фактором, ограничивающим интерпретацию полученных результатов, явилась высокая гетерогенность данных в разных исследованиях, посвященных ЧКВ.

Заключение

Реваскуляризация миокарда у больных с ККА может быть выполнена с удовлетворительными клиническими результатами, госпитальная летальность в среднем не превышает 1,0% как при эндоваскулярном, так и при открытом оперативном вмешательстве. Выбор оптимального варианта хирургического лечения требует проведения крупных проспективных исследований. Результаты нашего систематического обзора и метаанализа могут лечь в основу будущих работ. До получения новых данных оптимальную стратегию лечения следует выбирать исходя из традиционного определения тяжести поражения коронарного русла и с учетом опыта хирургов, а также технической возможности того или иного варианта коронарной реконструкции.

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

Литература/References

- Ertelt K, Génèreux P, Mintz GS, et al. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1730-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.
- Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: an analysis of the SYNTAX study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(2):199-206. doi:10.1002/ccd.25545.
- Kawashima H, Serruys PW, Hara H, et al.; SYNTAX Extended Survival Investigators. 10-Year All-Cause Mortality Following Percutaneous or Surgical Revascularization in Patients With Heavy Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(2):193-204. doi:10.1016/j.jcin.2021.10.026.
- Bangalore S, Vlachos HA, Selzer F, et al. Percutaneous coronary intervention of moderate to severe calcified coronary lesions: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(1):22-8. doi:10.1002/ccd.22613.
- Tian W, Lhermusier T, Minha S, et al. Rational use of rotational atherectomy in calcified lesions in the drug-eluting stent era: Review of the evidence and current practice. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(2):78-83. doi:10.1016/j.carrev.2014.12.011.
- Bulluck H, McEntegart M. Contemporary tools and devices for coronary calcium modification. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2022;11:20480040221089760. doi:10.1177/20480040221089760.
- Villanueva EV, Wasiak J, Petherick ES. Percutaneous transluminal rotational atherectomy for coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003334. doi:10.1002/14651858.CD003334.
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, et al. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(3):462-73. doi:10.1093/icvts/ivu157.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, et al. Pivotal trial to evaluate the safety and efficacy of the orbital atherectomy system in treating de novo, severely calcified coronary lesions (ORBIT II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):510-8. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.158.
- Sareen N, Baber U, Aquino M, et al. Mid-term outcomes of consecutive 998 cases of coronary atherectomy in contemporary clinical practice. *J Interv Cardiol*. 2017;30(4):331-7. doi:10.1111/joic.12398.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187397.
- Shlofmitz E, Meraj P, Jauhar R, et al. Safety of orbital atherectomy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Interv Cardiol*. 2017;30(5):415-20. doi:10.1111/joic.12405.
- Lee MS, Shlofmitz E, Kong J, et al. Outcomes of patients with severely calcified aorto-ostial coronary lesions who underwent orbital atherectomy. *J Interv Cardiol*. 2018;31(1):15-20. doi:10.1111/joic.12432.
- Meraj PM, Shlofmitz E, Kaplan B, et al. Clinical outcomes of atherectomy prior to percutaneous coronary intervention: A comparison of outcomes following rotational versus orbital atherectomy (COAP-PCI study). *J Interv Cardiol*. 2018;31(4):478-85. doi:10.1111/joic.12511.
- Chambers JW, Warner C, Cortez J, et al. Outcomes after Atherectomy Treatment of Severely Calcified Coronary Bifurcation Lesions: A Single Center Experience. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(7):569-72. doi:10.1016/j.carrev.2018.08.017.
- Barrett C, Warsavage T, Kovach C, et al. Comparison of rotational and orbital atherectomy for the treatment of calcific coronary lesions: Insights from the VA clinical assessment reporting and tracking (CART) program. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(2):E219-E226. doi:10.1002/ccd.28971.
- Sturm R, Armstrong EJ, Benhuri B, et al. Orbital Atherectomy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Bifurcation Lesions: A Multicenter Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;26:34-8. doi:10.1016/j.carrev.2020.10.023.
- Qiu Z, Auchyobur Merveesh L, Xu Y, et al. The midterm results of coronary endarterectomy in patients with diffuse coronary artery disease. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):90. doi:10.1186/s13019-018-0776-8.
- Akchurin RS, Shiryayev AA, Galayutdinov DM, et al. 1-year outcomes results of coronary artery bypass grafting in patients with target artery distal calcinosis. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2022;26(1):55-65. (In Russ.) Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галаяудинов Д.М. и др. Годичные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(1):55-65. doi:10.21688/1681-3472-2022-1-55-65.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Tiemuiniyazi X, Yan H, Song Y, et al. Mid-term outcomes of coronary endarterectomy combined with coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;32(2):188-95. doi:10.1093/icvts/ivaa252.
- Ellouze M, Bouchard D, Pham M, et al. Coronary endarterectomy in patients with diffuse coronary artery disease: assessment of graft patency with computed tomography angiography. *Can J Surg*. 2022;65(5):E635-E641. doi:10.1503/cjs.011121.
- Nishigawa K, Fukui T, Takaki J, et al. Coronary endarterectomy for diffusely diseased coronary artery: An ace in the hole in coronary artery surgery. *JTCVS Tech*. 2021;10:133-7. doi:10.1016/j.jtc.2021.03.018.
- Baber U. Coronary Artery Calcification and Mortality After Revascularization: Look Beyond the Heart. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(2):205-7. doi:10.1016/j.jcin.2021.11.008.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. SYNTAX Extended Survival Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325-34. doi:10.1016/S0140-6736(19)31997-X.

