

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

**Дрень Елена Владимировна
ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ И ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПАЦИЕНТОВ,
ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКА
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Барбараш Ольга Леонидовна

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиологические аспекты приобретенных пороков сердца	13
1.2 Этиологические аспекты современного приобретенного порока сердца	21
1.3 Актуальность кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с приобретенными пороками сердца	24
1.4 Современные тенденции в подходах к кардиохирургической коррекции приобретенных пороков сердца	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования	31
2.1.1 Ретроспективная часть исследования	31
2.1.2 Одномоментная часть исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1 Мультиспиральная компьютерная томография	38
2.2.2 Биоимпедансный анализ	39
2.2.3 Трансторакальная эхокардиография	40
2.2.4 Оценка деформации желудочков сердца (strain).....	40
2.2.5 Оценка качества жизни и эмоционального состояния с помощью опросников SF-36 и HADS	41
2.2.6 Оценка уровня маркеров миокардиального напряжения и фиброза миокарда.....	41
2.2.7 Оценка маркеров адипокинового статуса пациентов	42
2.2.8 Генетические методы исследования	42
2.2.9 Статистические методы	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1 Десятилетняя динамика фенотипа пациента с приобретенными пороками сердца, требующих хирургической коррекции по данным ретроспективного исследования	46
3.2 Связь эпикардиального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	54

3.2.1 Связь висцерального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	55
3.2.2 Связь эпикардального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	68
3.2.3 Связь показателей компонентов состава тела, оцененных с помощью биоимпедансометрии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана.....	80
3.2.4 Связь висцерального и эпикардального ожирения с показателями качества жизни у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана .	91
3.2.5 Оценка уровней биомаркеров миокардального напряжения в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	96
3.3 Адипокиновый статус и уровень экспрессии генов жировой ткани у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	97
3.3.1 Связь выраженности эпикардального и висцерального ожирения с адипокиновым статусом пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	98
3.3.2 Связь выраженности эпикардального и висцерального ожирения с уровнем экспрессии генов адипонектина и лептина у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана.....	101
3.3.3 Связь адипокинового статуса и уровня экспрессии генов адипокинов с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	103
3.3.4 Связь адипокинов в сыворотке крови и уровня экспрессии генов с маркерами миокардального напряжения у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Приобретенные пороки сердца (ППС) – заболевания, характеризующиеся поражением структуры клапанного аппарата сердца с последующим нарушением его функции и, как следствие, внутрисердечной гемодинамики. Распространенность ППС в общей популяции колеблется от 1–5 % с закономерным увеличением частоты их выявления с возрастом [51, 202]. Средний возраст манифестации симптомов приходится на 50–60 лет. Выживаемость пациентов с пороком митрального клапана (МК) во многом зависит от нарушения внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования сердца, характера коморбидной патологии, своевременности проведения хирургического вмешательства и его объема, полноценной послеоперационной реабилитации пациентов [9, 33, 37, 73].

Коморбидность (полиморбидность) – важная характеристика пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, особенно в когорте пожилых. Особое внимание уделяется ожирению – одному из главных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [184, 107]. В настоящее время ожирение затрагивает более 1 млрд человек в мире [211]. Доказана ассоциация индекса массы тела (ИМТ) с риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [128]. У пациентов после кардиохирургического вмешательства продемонстрирована ассоциация ИМТ с госпитальной смертностью [107]. Вместе с тем, данные многочисленных исследований свидетельствуют об ограниченной диагностической и прогностической ценности такого критерия ожирения как ИМТ, отдавая предпочтение диагностике висцерального ожирения.

Именно абдоминальная и эктопическая висцеральная жировая ткань (ВЖТ) является главным предиктором в развитии ремоделирования и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), в то время как связь именно величины ИМТ с характером

ремоделирования ЛЖ отсутствует [177, 201]. У пациентов с коронарной патологией размер абдоминальной ВЖТ ассоциирован с ремоделированием миокарда ЛЖ, а также снижением сердечного выброса и повышением сосудистого сопротивления [38].

Особое внимание исследователей привлекает эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ). Расположение ЭЖТ в непосредственной близости к сердцу особенно интересно с позиции ее влияния на развитие структурно-функциональных нарушений сердца как напрямую, так и посредством выделяемых биологически активных веществ [38, 68]. Существует ряд работ, демонстрирующих связь размера ЭЖТ с увеличением размера и ремоделированием левого предсердия (ЛП), гипертрофией миокарда, ухудшением функции ЛЖ (как систолической, так и диастолической), а также с возникновением фибрилляции предсердий (ФП) и увеличением артериальной жесткости у пациентов с метаболическим синдромом, коронарной патологией [84, 63, 61]. Работа Schulz A. и соавторов (2024) [186] продемонстрировала данные о связи ЭЖТ с признаками неблагоприятного ремоделирования миокарда в виде нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ, левого и правого предсердия у лиц с сердечной недостаточностью (СН) и сохраненной фракцией выброса (ФВ).

Однако вклад различных составляющих ожирения, характеризующихся не только величиной ИМТ, но и его висцеральными проявлениями, требует детального изучения в особенности течения заболевания и характер ремоделирования сердца у кардиохирургических пациентов с ППС. В рамках комплексного анализа компонентов ожирения важно оценить их влияние на ремоделирование не только левых, но и правых отделов сердца.

Изучение взаимосвязи выраженности эпикардального и висцерального ожирения с маркерами миокардиального напряжения, маркерами воспаления и адипокиновым статусом у пациентов, требующих хирургической коррекции порока сердца, является перспективным с позиции оценки периоперационного прогноза.

Степень разработанности темы исследования

Отечественные и зарубежные авторы внесли существенный вклад в изучение роли висцерального и эпикардального ожирения в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (Груздева О. В., Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Ионин В. А., Дружилов М. А., Van der Heijden C.A.J., Schulz A, Guler S.). Висцеральное и эпикардальное ожирение рассматривается связующим звеном между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования (Van der Heijden C. A. J., Мустафина И. А., Ионин В. А., Schulz A., Nakamura K.) у пациентов с атеросклерозом. При этом, когорта пациентов с ППС не включалась в исследования или выступала в качестве группы контроля, существующие же исследования ограничивались данными о корреляционной связи ЭЖТ с кальцинозом клапанного аппарата (Alnabelsi T. S., Guler S.). С учетом высокой распространенности ожирения среди лиц с ППС, а также данных о вкладе висцеральных проявлений ожирения в характер структурно-функциональных изменений сердца у лиц с сердечно-сосудистой патологией, изучение влияния эпикардального и висцерального ожирения на характер ремоделирования миокарда у лиц с приобретенным пороком МК является актуальным.

Гипотеза исследования

Висцеральное и эпикардальное ожирение может выступать в качестве фактора, влияющего на характер ремоделирования камер сердца и их структурно-функциональное нарушение у пациентов с показаниями к хирургической коррекции порока митрального клапана.

Цель исследования

Изучить влияние эпикардального и висцерального ожирения на течение заболевания и ремоделирование сердца у пациентов, имеющих показания для хирургической коррекции порока митрального клапана.

Задачи исследования

1. Оценить десятилетнюю динамику фенотипа пациентов с приобретенными пороками сердца, госпитализированных для хирургической коррекции.
2. Определить особенности фенотипа пациентов с приобретенными пороками сердца с наличием эпикардального и висцерального ожирения.
3. Провести анализ связи висцерального и эпикардального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенными пороками сердца.
4. Оценить различия в показателях качества жизни пациентов с приобретенными пороками сердца в зависимости от наличия висцерального и эпикардального ожирения.
5. Представить особенности адипокинового статуса у пациентов с приобретенными пороками сердца в зависимости от выраженности висцерального и эпикардального ожирения.

Научная новизна исследования

В рамках ретроспективного исследования представлены доказательства высокой актуальности оценки ожирения как коморбидного заболевания у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана. Оценка 10-летней динамики фенотипа пациентов, госпитализируемых для проведения хирургического вмешательства, позволила доказать увеличение среднего возраста пациентов на 6 лет, увеличение доли пациентов с поражением аортального клапана дегенеративного генеза и большей частотой выявления таких факторов риска как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение.

Комплексная оценка ожирения с определением не только индекса массы тела, но и висцерального и эпикардального ожирения впервые позволила прийти к выводу о том, что использование для диагностики ожирения индекса массы тела не во всех клинических ситуациях у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана имеет высокую диагностическую ценность. Вместе с тем, использование критериев мультиспиральной компьютерной томографии

висцерального и абдоминального ожирения позволяет сформировать специфический фенотип пациента с приобретенным пороком митрального клапана и ожирением с преобладанием лиц женского пола, ревматическим генезом порока, имеющих фибрилляцию предсердий, а также желудочковые нарушения ритма, характеризующиеся более тяжелым функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

Впервые показано, что пациенты с висцеральным и эпикардиальным ожирением, оцененные с использованием критериев мультиспиральной компьютерной томографии (а не критерия по индексу массы тела) имеют менее благоприятные характеристики ремоделирования левых отделов сердца (объем левого предсердия, масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, конечный систолический и диастолический размер левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка, а также глобальная продольная деформация левого желудочка) и правых отделов сердца (фракция выброса правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана), и более низкие значения качества жизни.

Впервые продемонстрировано нарушение баланса между лептином и адипонектином у категории пациентов с приобретенным пороком митрального клапана и с признаками висцерального и эпикардиального ожирения. Выявлено, что повышение уровня лептина и адипонектина в крови ассоциируется с ухудшением систолической функции правого желудочка и со структурными изменениями левого и правого предсердия.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования были получены новые данные, уточняющие и дополняющие имеющуюся информацию о портрете пациента с приобретенным пороком сердца. Описан современный фенотип пациента с висцеральным и эпикардиальным ожирением, имеющего показания для хирургической коррекции порока МК. Представлены доказательства патологического воздействия

эпикардального и висцерального ожирения на ремоделирование левых и правых отделов сердца и характер течения заболевания у пациентов с приобретенным пороком МК, что определяет необходимость активной диагностики висцеральных проявлений ожирения с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и биоимпедансометрии в виду их преимущества по сравнению с традиционными антропометрическими показателями. Обосновано неблагоприятное влияние адипокинов (лептина и адипонектина) на структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с приобретенным пороком МК.

Оценка висцеральных проявлений ожирения с помощью биоимпедансометрии и МСКТ у пациентов с приобретенным пороком МК позволит спрогнозировать выраженность ремоделирования миокарда и функциональный статус для использования мер вторичной профилактики.

Методология и методы исследования

Для выполнения задач были использованы различные современные методы на основании работ отечественных и зарубежных авторов, изучающих клапанную патологию. В настоящем исследовании были применены клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, с оценкой биомаркеров крови, а также адипокинового статуса и уровня экспрессии генов адипокинов, эхокардиография в режим 2D и 3D, МСКТ и биоимпедансометрия, кроме того, проводилась оценка качества жизни и эмоционального статуса пациентов с использованием анкет. Статистическая обработка результатов проводилась посредством программы MedCalc Version 19.8 фирмы Softwa (Бельгия).

Положения, выносимые на защиту

1. За 10-летний период изменился фенотип пациента с приобретенными пороками сердца, что проявилось увеличением медианы возраста на 6 лет (с 60 до 66 лет), усилением преобладания пороков аортального клапана, увеличением доли пациентов с дегенеративным поражением клапанного аппарата, изменением

коморбидного фона в виде увеличения доли пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

2. Висцеральное и эпикардальное ожирение, оцененное с помощью критериев мультиспиральной компьютерной томографии, а также биоимпедансометрия являются методами с высокой клинической ценностью, поскольку позволяют выделить фенотип пациента с приобретенным пороком сердца высокого сердечно-сосудистого риска: с большей частотой фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма, более высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности. А также большими проявлениями патологического ремоделирования левых и правых отделов сердца. При этом оценка ожирения с использованием индекса массы тела не обладает высокой клинической ценностью.

3. Для пациентов с висцеральным и эпикардальным ожирением характерен адипокиновый дисбаланс в виде увеличения уровня лептина и уменьшения уровня адипонектина в сыворотке крови. А также выявлена ассоциация уровня адипокинов в крови со структурно-функциональными параметрами сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Настоящая диссертационная работа была выполнена по плану научно-исследовательской работы в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик российской академии наук Барбараш О. Л., № гос. регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022). Инструментальные и лабораторные исследования в диссертационной работе проведены при поддержке грантов: грант Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук № 2022/6 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, определяющий

ремоделирование миокарда пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана», и при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031 «Эпикардальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца».

В настоящей работе использованы современные методы диагностики, адекватно сформулированы и поставлены цель и задачи, достоверность результатов подтверждается достаточным объемом выборки и использованием современных методов статистической обработки данных.

Результаты диссертационного исследования доложены на зарубежном XV конгрессе кардиологов Республики Казахстан (Алматы, 2024), международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Кемерово, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023), всероссийском форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), всероссийской конференции «Традиции и инновации в кардиологии» (Красноярск, 2023), на всероссийской конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2024), X съезде кардиологов Сибирского Федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023), X форум молодых кардиологов российского кардиологического общества (Кемерово, 2023), региональном конвенте «Кузбасс: образование, наука, инновации, молодежный вклад в развитие научно-образовательного центра «Кузбасс»» (Кемерово, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертаций, 7 работ являются материалами научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 155 страницах машинописного текста, содержит 12 рисунков и 23 таблицы, включает введение, 3 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список с 211 источниками.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы являются: патология клапанов сердца (пороки) (п.2); возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы (п.12); современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией (п.13). Указанная область соответствует направлениям исследования паспорта специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем автором определены цели, задачи, направления исследования. Автором лично выполнен сбор первичного материала, создана база данных, выполнена статистическая обработка и проведен анализ полученных данных, написаны главы диссертационной работы, статьи и тезисы.

Автор выражает благодарность к.м.н., старшему научному сотруднику лаборатории реабилитации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Ляпиной И. Н. за совместную работу в ходе диссертационного исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты приобретенных пороков сердца

Приобретенные пороки сердца – заболевания, характеризующиеся поражением структуры клапанного аппарата сердца с последующим нарушением его функции и, как следствие, внутрисердечной гемодинамики. В последнее время отмечается рост сердечно-сосудистой заболеваемости, в структуре которой ППС занимают одно из ведущих мест [115]. За последние 10 лет заболеваемость ППС заметно увеличилась в старших возрастных группах: на 4,4 % – в группе 65–75 лет и на 11,7 % – у лиц старше 75 лет [144]. По оценкам и прогнозам экспертов, число пациентов с ППС еще более увеличится в ближайшие десятилетия [202].

По данным российских исследований 2015 года распространенность ППС в популяции составляла 5–10 случаев на 1000 населения [30]. Для сравнения, в 2003 году распространенность ППС по отчету министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) составляла 240 000 человек, то есть 1,6 случаев на 1000 населения [23]. Вместе с тем, показатели распространенности ППС в общей популяции колеблются от 1 до 5 % [202, 51]. Безусловно, рост заболеваемости во многом связан с успехами в диагностике ППС. В настоящее время использование трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) является наиболее перспективным методом выявления и дифференциальной диагностики клапанной патологии [121]. Активное внедрение методов ЭхоКГ является одним из условий ранней диагностики клапанного поражения [31]. Так, в РФ в 1993 году по данным официальных отчетов в лечебно-профилактических учреждениях РФ ежегодно проводилось около 60 млн лучевых исследований [49], в 2014 году уже 318 млн исследований, с преобладанием ультразвуковых исследований (43 %), а в 2016 – 326 млн [71]. Кроме того, только за период с 2012 по 2016 год [43] в РФ отмечается погодовой темп прироста показателя обеспеченности амбулаторными врачами

функциональной и лучевой диагностики от 2,0 % до 5,3 %, что способствует более активному выявлению ППС.

Анализировать данные о распространенности ППС можно и на основании проведенных оперативных вмешательств. Увеличение заболеваемости ППС сопровождается закономерным ростом числа выполняемых хирургических вмешательств. Этому способствует активное освоение альтернативных открытой хирургии технологий миниинвазивной коррекции ППС с использованием транскатетрных технологий. Число проведенных операций по поводу ППС достаточно высокое в развитых странах Европы (в Германии 39,8 на 100 000 человек [104]) и в Соединенных Штатах Америки (США) (45,0 на 100 000 человек [41]). По данным европейских исследователей, например, в Италии в период с 2017 по 2021 год увеличилось число проведенных миниинвазивных вмешательств на АК и МК (данные из реестра Gruppo Italiano Studi Emodinamici): в 2017 году транскатетерная имплантация АК (TAVI) выполнена 5528 в год, а к 2021 году уже 10103 вмешательства; транскатетерная имплантация МК выполнена с 2017 году – 1070 пациентам, а в 2021 году – 1325 [193]. Американские исследователи также опубликовали данные о тенденциях в миниинвазивных вмешательствах у пациентов с ППС. Так, в исследовании Sharma Т. и соавторов (2022) [168] приводятся данные об изменении структуры выполняемых вмешательств. За период с 2015 до 2021 год у пациентов с изолированным стенозом АК использование технологии TAVI выросло с 44,9 % до 88 % (142 953 пациентов). Технология TAVI активно выполняется не только в группе пациентов в возрасте от 80 лет и старше (коэффициент использования превысил 98 % к 2021 году), но и у пациентов в возрасте до 65 лет (в период с 2015 до 2021 гг. увеличение в 2,7 раза), почти достигнув по частоте выполнения «открытую» хирургическую коррекцию порока – 47,5 % TAVI против 52,5 % открытой хирургической коррекции.

Рост выполняемых оперативных вмешательств по поводу ППС характерен и для отечественной сердечно-сосудистой хирургии. Так, к 2021 году по данным отчета национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева с 2015 по 2021 гг. наблюдается тенденция

к увеличению частоты проведенных операций по поводу коррекции ППС – на 12,1 % [18].

Выживаемость пациентов с ППС определяется тяжестью порока, наличием коморбидной патологии и своевременностью его хирургической коррекции. По данным 2015 года [48] в США суммарная смертность от ППС митрального и аортального клапанов среди умерших от болезней кровообращения в возрастной группе старше 50 лет составила 4,7 % (26,5 на 100 000 населения для мужчин, 23,4 на 100 000 населения для женщин), а в группе 30–49 лет – 0,6 на 100 000 населения для мужчин и 0,5 на 100 000 населения для женщин. По данным европейских исследований на примере стеноза АК наибольшая смертность – в Северной Америке – 3,6 на 100 000 человек (95 % ДИ 3,0–4,0), в Западной Европе – 4,0, (95% ДИ 3,4–4,5) и в Австралии 3,2 (95% ДИ 2,6–3,6) на 100 000 человек [137]. Уровень смертности при наличии трикуспидальной недостаточности в США в период с 2013 по 2018 год увеличился на 25% [191]. В РФ по данным исследования Семенова и соавторов [48] от 2015 года суммарная смертность от ППС митрального и аортального клапанов среди умерших от болезней кровообращения в возрастной группе старше 50 лет составляет 0,65 % (9,9 на 100 000 населения у мужчин, 10,9 на 100 000 у женщин), что значительно ниже, чем в США. Однако, в возрасте 30–49 лет коэффициент смертности выше в России 1,8 у мужчин и 0,9 у женщин на 100 000. Такие различия в уровне смертности от ППС между РФ и США авторы объясняют более низким уровнем выявляемости пороков в России, связанным с более поздним, по сравнению с Америкой, оснащением современной ультразвуковой аппаратурой и специалистами в этой области, с неправильным заполнением медицинских свидетельств о смерти в РФ, где в качестве первопричины в старших возрастных группах чаще устанавливается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и национальной спецификой определения показаний к операции [161].

По данным российских исследователей, 10-летняя выживаемость пациентов с малосимптомным течением ППС МК превышает 80 %, тогда как при прогрессировании симптомов составляет около 60 %. При бессимптомном течении

митральной недостаточности 5-летняя смертность составляет 33 % [2]. При пороках аортального клапана (АК) 5-летняя выживаемость при отсутствии хирургического лечения составляет 31 % (что на 35 % ниже, чем при проведении хирургического вмешательства) [152].

В настоящее время сложно проводить сравнительный анализ госпитальной летальности при ППС в кардиохирургических клиниках мира, поскольку эти показатели определяются тяжестью ППС, коморбидным фоном, характером вмешательств, опытом клиники, что не всегда указывается в отчетах официальной статистики и клинических исследований. В Китае от 2021 года [110] среди лиц, которым проводилась коррекция клапанной патологии, летальность зарегистрирована у 1,4 %. В США исследователи сообщили о госпитальной летальности при клапанной хирургии примерно от 8 до 20 % в группе лиц старше 80 лет, с более высокой – при митральном пороке сердца [203]. По данным европейского регистра от 2019 года госпитальная летальность от ППС составляет 1,3 % [115]. Госпитальная летальность при ППС по данным японских исследователей в период с 2017 по 2019 гг. составляет 9 % среди пациентов, госпитализированных с СН [154]. Результаты американского регистра от 2014 года представляют данные по летальности при коррекции тяжелой митральной недостаточности 17 % [190]. По данным австралийских исследователей [93] госпитальная летальность при протезировании МК составляла 11 %. Госпитальная летальность в испанских клиниках у пациентов с пороком АК составляет 8 % [114], в Канаде – 10,4 % [198]. Периоперационная летальность при миниинвазивной коррекции порока АК составляет 6–8 % по данным американского исследования [133]. Госпитальная летальность при хирургической коррекции изолированного порока трикуспидального клапана (ТК) составляет 10 % в США [200].

По данным официального отчета за 2021 год в РФ госпитальная летальность в общей популяции пациентов после коррекции ППС составила 3,51 % [18]. В группе пациентов старше 75 лет госпитальная летальность достигает 15,7 % [42]. Уровень послеоперационной летальности пациентов со стенозом АК при выполнении открытых кардиохирургических вмешательств в 2021 году составил

3,17 % [18], после коррекции приобретенного порока МК – 3,9 % [18], при коррекции ППС с помощью рентгенэндоваскулярных операций – 1,83 % [18]. Показатели госпитальной летальности при коррекции многоклапанных ППС в 2,8 раза выше, по сравнению с изолированной коррекцией ППС [24]. На территории России средние показатели летальности в 2021 году при 2-3-клапанном протезировании повысились, в динамике достигли 9,35 % [18].

Данные эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют географические и этнические различия по распространенности определенных типов порока сердца. Очевидно, что истинная распространенность клапанной патологии значительно выше, чем представлена в литературе [112]. Ограниченный доступ к экспертной ЭхоКГ, особенно в развивающихся странах и бедном населении развитых стран, вероятно, приводит к занижению показателей клапанных заболеваний [122]. Однако, бремя ППС будет расти по мере того, как экспертная ЭхоКГ станет более доступной в развивающихся странах.

Самой распространенной клапанной патологией в настоящее время во всем мире является патология АК, число таких пациентов растет с увеличением распространенности атеросклероза и дегенеративного поражения АК [115], заболеваемость коррелирует с возрастом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, распространенность аортальных пороков сердца среди лиц пожилого и старческого возраста составляет около 10,7 % [166].

Заболевания АК составляют 61 % всех смертей среди пациентов с клапанными заболеваниями сердца по всему миру [137]. Самые высокие показатели распространенности и смертности от аортального стеноза достигаются в Северной Америке, Европе и Австралии. Это вероятно, связано с распространенностью на этих территориях артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, ожирения, а также большей продолжительности жизни, чем в странах развивающегося мира [137].

Результаты исследования «Euro Heart Survey on VHD» от 2005 и 2019 [116, 115] гг. свидетельствуют о том, что среди ППС наиболее часто выявляется поражение аортального клапана – 44,3 % и 46,5 %, соответственно. Очевидны

возрастные различия в распространенности аортального стеноза: 0,2 % – в возрасте 50–59 лет, 1,3 % – в возрасте 60–69 лет, 3,9 % – в возрасте 70–79 лет и 9,8 % – в возрасте 80–89 лет [101]. По данным норвежского исследования у лиц в возрасте старше 65 лет аортальный стеноз встречается до 10,7 % [192]. Частота распространенности аортального стеноза в популяции пациентов старше 75 лет в Европе, США и Тайване составляет 12,4 %, а тяжелого аортального стеноза – 3,4 % [97]. В российской популяции среди лиц старше 70 лет распространенность аортального стеноза составляет 13,4 % случаев, а частота встречаемости аортального стеноза в общей популяции составляет около 3-4 % [4].

Аортальная недостаточность тоже находится в числе наиболее распространенных ППС, с увеличением ее распространенности с возрастом [3]. У лиц старше 65 лет распространенность данной патологии в Великобритании составляет 1,6 % [157], в Швеции – 1,8 % [59], обнаруживается у 1,1 % китайских граждан старше 60 лет [179]. Чаще аортальная недостаточность развивается в результате атеросклеротического поражения, при двустворчатом клапане, ревматическом поражении, инфекционном поражении или в результате дисплазии соединительной ткани [87].

Протезирование аортального клапана является наиболее часто выполняемой операцией на клапане сердца в мире [91]. Так, по данным испанского регистра, операция по замене аортального клапана является наиболее частой в 2014 году ($n = 4862$), с ежегодным приростом количества выполняемых процедур на 18,44 % [109]. В Америке проводится более 50000 протезирования ежегодно по поводу аортального стеноза [74]. В России протезирование АК также является самой часто выполняемой процедурой среди пациентов с ППС в кардиохирургических клиниках страны: в период с 2019 по 2021 гг. – 7318 операций (60,9 %) и 6383 операции (59,3 %), соответственно [18].

Доля митральных пороков в период с 2003 по 2019 гг., согласно данным Европейского регистра (Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease) практически не изменилась 24,3 % и 25,8 %, соответственно заняв второе место по распространенности [95, 115]. Заболевания митрального клапана составляют около

15 % смертей среди болезней клапанов сердца по данным американских исследователей [115, 137]. Распространенность митрального стеноза снизилась в 21 веке, особенно в развитых странах, однако, она по-прежнему является важной причиной заболеваемости и смертности. На нее приходится около 10 % заболеваний клапанов, особенно часто затрагивающих молодых иммигрантов и пожилых людей [102].

Митральная недостаточность выявляется у около 24 миллионов человек во всем мире [202]. Распространенность митральной недостаточности увеличилась на 70 % с 1990 по 2017 гг., а смертность снизилась примерно на 32 % [160, 185]. В Китае по данным исследования Huang X. и соавторов на 2021 год [110] самым распространенным типом ППС является митральная недостаточность (79,1 %). По данным российских исследователей в 2019 году пороки МК занимали второе место по распространенности (34,3 % среди пациентов с ППС) [51]. В кардиохирургических клиниках РФ протезирование МК среди протезирования других клапанов в период с 2019 по 2021 гг. составило от 35,2 до 36,9 % [18]. По данным других российских исследователей доля пластики МК при митральном пороке среди других видов коррекции порока МК увеличилась с 50 % до 75 % с 2015 по 2020 гг. [46]. Согласно европейским данным от 2019 года хирургическая пластика клапана выполнена у 55,7 % пациентов с недостаточностью МК [115].

Недостаточность ТК является наименее распространенной клапанной патологией, хотя она связана со значительно возросшей смертностью (до 42 % за 3 года в одном из исследований [120]). Так, в Великобритании около 2,7 % пожилых людей имеют умеренную ТК [157], и только 1,1 % пациентов пожилого возраста в Китае [179], в США распространенность недостаточности ТК составляет около 0,55 % [108]. По данным российских исследователей распространенность тяжелой трикуспидальной регургитации увеличивается с возрастом и достигает 4 % у пациентов 75 лет и старше, причем несколько чаще выявляется у женщин [26]. Наблюдается тенденция и к более частому протезированию ТК за последние годы: в 2019 году – 3,1 %, в 2020 году – 3,3 %, в 2021 году – 3,6 % [18]. Вероятно, трикуспидальная регургитация стала более распространенной в развитых странах

из-за более широкого использования внутрисердечных кардиостимуляторов [174].

Наиболее частой комбинацией ППС по данным 2021 года [110] была митральная недостаточность в сочетании с трикуспидальной недостаточностью, за которой следовали аортальная недостаточность в сочетании с трикуспидальной недостаточностью и митральная недостаточность в сочетании с аортальной недостаточностью.

Характерная черта современного пациента с ППС: увеличение возраста [30], что, вероятно, обусловлено старением населения и более активным использованием трансторакальной ЭхоКГ. В большом регистровом исследовании с включением 7247 пациентов с ППС из 28 европейских стран [115], показано, что в период с 2001 по 2017 год средний возраст пациентов с пороками увеличился с 64 до 71 года. При этом возраст пациентов с ППС определялся регионом проживания: пациенты Восточной Европы были моложе, Северной и Западной Европы – старше. В США за 35 лет наблюдения возраст оперируемых мужчин с ППС увеличился с 50 ± 10 до 71 ± 11 лет, женщин – с 53 ± 7 до 70 ± 12 лет [172]. Закономерно, доля пациентов с дегенеративным генезом порока увеличивается с возрастом с 6,1 % среди пациентов моложе 45 лет до 56,6 % у лиц старше 75 лет [110].

Постарение популяции пациентов с ППС и присущая пожилым пациентам коморбидная патология является характерной чертой современного портрета пациента с ППС [115], определяя тяжесть клинических и морфологических проявлений порока. Летальность пациентов более возрастной группы, подвергающихся хирургической коррекции порока, как правило, выше, чем у молодых пациентов. Так, в исследовании Brown J. M. и соавторов [156] провели анализ результатов более 100 000 операций. Выяснилось, что летальность при изолированном протезировании АК у больных старше 70 лет составляет 4–9 %, в то время как у пациентов моложе 70 лет – 1–3 %. Возраст пациента с ППС является важной характеристикой, определяющей риск осложненного течения послеоперационного периода при коррекции порока.

Однако, не все исследователи утверждают о наличии различий в летальности в возрастных группах. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании Bonnet V. и соавторов от 2016 года [195] изучался вклад возраста в особенности течения послеоперационного периода у пациентов с ППС МК ($n = 308$). Группа пациентов старше 80 лет чаще характеризовалась наличием дополнительной сердечно-сосудистой патологии (ФП, ИБС, АГ, более тяжелым функциональным классом (ФК) СН по New York Heart Association (NYHA) ≥ 2 , наличием легочной гипертензии (для всех $p < 0,05$), в рамках коморбидной патологии у пациентов старше 80 лет чаще присутствовала хроническая болезнь почек (ХБП). Однако в частоте летальных исходов между группами значимых различий не было обнаружено (9,1 % у лиц старше 80 лет против 5,7 % у лиц младше 80 лет, $p = 0,282$), несмотря на более высокий уровень баллов по шкале Euroscore II в группе пациентов старшего возраста ($12,4 \pm 7,8$ против $5,9 \pm 6,2$; $p < 0,001$).

1.2 Этиологические аспекты современного приобретенного порока сердца

Изменение структуры ППС во многом определяется тенденциями в изменении основных причин пороков. В последние годы основными причинами ППС являются дегенеративное поражение клапанов с кальцинозом, тогда как ревматическая болезнь сердца (РБС) отходит на второй план. Подобная тенденция характерна в большей степени для развитых стран мира, в то время как в развивающихся странах преобладающей причиной остается РБС [202, 144].

Около 33 миллионов человек имеют РБС, причем около 80 % из них проживают именно в развивающихся странах [136]. По данным от 2015 года каждый год на РБС приходилось около 275 000 смертей, 95 % из которых в странах с низким уровнем дохода [136]. Хотя в развивающихся странах наблюдается рост заболеваемости РБС, смертность снижается благодаря постепенному увеличению доступности антибиотиков, микробиологического тестирования и экспертной

эхокардиографии [202]. РБС также распространена среди бедного населения развитых стран, что требует перемен в области здравоохранения для устранения подобных различий среди населения [8]. По данным Шухнабиева Т. З. с соавторами (2018) [80], в Кыргызской республике преобладающей причиной ППС у большинства больных (81,2 %) до сих пор является РБС.

По данным исследования Watkins D. A. и соавторов пятая часть всех людей с РБС в период 2015 г. проживала в Китае, РБС стала причиной более 319 400 смертей в мире и около 70 000 смертей в Китае [138]. В дальнейшем, по данным Huang X. и соавторов за 2021 год [110] среди 9363 пациентов с ППС, госпитализированных в Китае, преобладающей этиологией явилось уже дегенеративное заболевание клапана, в то время как распространенность РБС значительно снизилась. Вероятно, это связано с улучшением профилактики и лечения острой ревматической лихорадки за последние десятилетия за счет улучшения социально-экономического положения и условий жизни в Китае. Старение населения Китая предполагает, что распространенность дегенеративной ППС будет продолжать расти в будущем [167, 131].

Сравнивая распространенность РБС как генеза порока МК на момент анализа в 2003 году по данным европейского регистра Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, митральный стеноз в 85,4 % случаях имел ревматическую этиологию [95]. По данным европейского регистра от 2019 года ревматизм в качестве генеза митрального стеноза встречался в 80 % случаев [115]. Ревматизм как генез в общей популяции пациентов с ППС к 2019 году, составлял 11,5 % [115], а в 2003 году в популяции пациентов с ППС он составлял 21,6 % [95]. Таким образом, за последние десятилетия дегенеративный ППС сменил РБС в качестве основной причины ППС [210].

В развитых странах причиной ППС как митрального, так и аортального клапанов в большинстве случаев является дегенеративное поражение, особенно у пожилых людей [87]. По данным американского исследования, включавшего 5176 пациентов старше 65 лет, дегенеративные изменения АК были выявлены в 26 % случаев, а у больных старше 85 лет в 48 % случаев [111]. Авторы другого

исследования утверждают, что по мере увеличения возраста и присоединения сердечно-сосудистых факторов риска дегенеративное поражение МК встречается от 8 % до 15 % [183, 162]. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона также возросло количество дегенеративных ППС [202, 144]. Говоря о других странах, по данным исследований, опубликованных в 2023 году [193] наибольшая распространенность неревматического порока МК регистрируется в Японии, США, Норвегии (более 1000 человек на 100 000 населения), в странах восточной Европы и Канаде около 500–1000 на 100 000 населения, наименьшие показатели в Африке, Западной Европе (менее 500 на 100 000). Неревматический генез порока АК преобладает в Румынии, Словении, Эстонии (более 1000 на 100 000 населения), наименьшие показатели – также в Африке, Новой Зеландии.

Следует заметить, что в РФ в период с 2017 по 2021 гг. [18] общая заболеваемость хронической РБС значительно снизилась – с 159,7 до 95,4 случаев на 100 000 взрослого населения, в том числе связанное с РБС поражение сердечных клапанов – с 8,3 до 4,9 на 100 000 взрослых. Кроме этого, с 2017 по 2020 гг. среди взрослых на 41 % реже регистрируются новые случаи РБС. В исследовании Сазоненкова М. А. и соавторов от 2020 года [46] в качестве ведущего генеза развития порока МК представлен дегенеративный генез, второе место принадлежало преимущественно ревматическому пороку МК, на третьем месте выступал инфекционный эндокардит. Среди оперированных пациентов с ППС число вмешательств, связанных с РБС, снизилось с 3079 – в 2018 году до 2711 операций в 2021 году [18].

В нашей стране по данным официального отчета за 2021 год основная причина клапанной патологии – дегенеративное поражение, и к 2021 году прооперировано на 9,6 % больше пациентов (7911 пациентов) с данным генезом ППС, чем годом ранее (7214), в сравнении с 2018 годом доля пациентов, прооперированных по поводу дегенеративного поражения клапанного аппарата, в 2021 году больше на 9,7 %, а в сравнении с 2015 годом – на 22,4 % [18].

Распространенность инфекционного эндокардита в последнее время выросла в развитых странах, вероятно, из-за более широкого использования инвазивных

лечебно-диагностических процедур [160]. В 2019 году в мире было зарегистрировано 1,1 миллион случаев инфекционного эндокардита, со смертностью около 66 000 человек. Распространенность данного заболевания в развитых странах варьируется от 5,7 случаев на 100 000 населения до 35,8 случаев на 100 000 населения. При этом к 2019 году заболеваемость инфекционным эндокардитом увеличилась на 44 %, по сравнению с 1990 г., а уровень смертности достиг 0,9 случаев на 100 000 населения [160]. В США за последние 10 лет также повысился уровень заболеваемости инфекционным эндокардитом, что связывается с эпидемией опиоидной зависимости и с более высокими показателями диагностики заболевания [113].

По данным российских исследователей доля больных с инфекционным поражением МК, требующего хирургической коррекции, в период с 2015 по 2020 гг. увеличилась в 2 раза [46].

В настоящее время в целом большую часть случаев клапанной патологии во всем мире приходится на женский пол [188], при этом существуют половые особенности причин формирования ППС. В исследовании Huang X. и соавторов [110] представлены данные, свидетельствующие о превалировании ревматической этиологии ППС у женщин, в то время как дегенеративный порок в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин.

1.3 Актуальность кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с приобретенными пороками сердца

Одной из главных фенотипических характеристик современного пациента с ППС – высокая «нагрузка» коморбидной патологией [37]. Главная причина – постарение пациентов с ППС. Увеличение возраста пациентов с ППС ассоциируется с присоединением традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Коморбидность для пациента с ППС – фактор, определяющий тяжесть заболевания, прогноз, в том числе при проведении кардиохирургических вмешательств. В связи с этим, анализ коморбидности у пациента с ППС является важным этапом в определении лечебной стратегии, а также в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов.

Прежде всего, дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, более тяжелое состояние пациентов с ППС ассоциирован с ФП. У больных с пороками МК ФП встречается в 30–84 % случаев [10], она нередко осложняет течение ППС, ухудшая состояние пациента как минимум на один функциональный класс, с увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений в 5 раз [27]. Наличие у пациента сопутствующей ФП при бессимптомном пороке сердца увеличивает потребность выполнения хирургической коррекции порока [89]. И в послеоперационном периоде, при наличии ФП у пациентов до вмешательства, в 8 раз увеличивается риск ее сохранения и в отдаленном периоде после операции, определяя функциональный статус и качество жизни пациентов [177]. Около 60–80 % пациентов после коррекции порока МК продолжают иметь ФП [56].

В ряде публикаций продемонстрирована роль отдельных компонентов метаболического синдрома в течение заболевания пациентов с ППС [54, 175]. Метаболический синдром значительно утяжеляет клиническое течение ППС, способствует развитию сочетанных атеросклеротических поражений, особенно коронарных артерий, тем самым усиливая факторы риска хирургического лечения [54]. В 94 % случаях у пациентов с приобретенным пороком МК встречаются как минимум две составляющих метаболического синдрома: избыточная масса тела или ожирение, АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [175].

Наиболее часто у пациентов с ППС с увеличением возраста выявляется АГ с ее характерными осложнениями, поражающими органы мишени, способствуя прогрессированию атеросклероза, развитию ИБС. Так, в публикации Никищенковой Ю. В. и соавторов [50] у пациентов с ППС и со средним возрастом 74 ± 14 года, сопутствующая АГ была у 92,3 %, а атеросклероз различной

локализации был выявлен у 37,4 % пациентов. Известно, что АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД), дислипидемией и абдоминальным ожирением является фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [54]. По данным Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов 40 % пациентов с поражением клапанов сердца имеют сопутствующую патологию коронарных артерий [88]. Частота сопутствующего атеросклероза коронарных артерий тесно связана с локализацией клапанного поражения – 26,4 % при митральном стенозе и 57,7 % при аортальном стенозе [47]. У лиц с митральной и аортальной недостаточностью коронарный атеросклероз встречается в 41,9 % и 44,4 %, соответственно [132]. Есть данные о том, что у пациентов с аортальным стенозом утолщение комплекса «интима-медиа», как атрибут существующего или формирующегося атеросклероза, встречается в 95,5 % случаев, против 66,6 % исследуемых без поражения клапана [47]. Дисфункция эндотелия является «спутником» и СД, ХБП, нарушений липидного обмена и по мнению ряда исследователей может выступать в качестве интегрального маркера высокого риска летального исхода и пациентов с ХСН [205].

Артериальная гипертензия также ассоциируется и с нарушением функции почек, что усугубляет течение заболевания ППС. Так, по данным исследования Караськова А. М. и соавторов [6], включающего 140 пожилых пациентов с ППС, имеющих АГ, у 17,9 % после операции развилась острая почечная недостаточность, в отличие от пациентов с ППС, не имеющих в анамнезе АГ (4,6 %) ($p = 0,025$). В этом же исследовании пожилой возраст и АГ являлись основными предикторами развития стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Сахарный диабет выявляется у 18 % лиц в возрасте 65–70 лет, а после 80 лет этот показатель достигает 40 %. Более половины больных с СД имеют сопутствующую АГ, а 80 % – ожирение различной степени [69]. СД во многих исследованиях определяется как фактор риска прогрессирования ХСН у больных с ППС [75, 70]. По данным работы Бараховская Т. В. и соавторов [70] среди всех пациентов с ППС нарушение углеводного обмена имеет место у 41,6 % в группе пациентов с дегенеративным пороком сердца, в группе с ревматическим пороком

сердца – 17,6 % ($p < 0,05$). Это, вероятно, связано с большим возрастом пациентов, имеющих дегенеративный генез клапанной патологии.

Известно, что нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза являются одной из причин дегенеративного гемодинамически значимого поражения клапанов сердца, особенно пороков АК [21]. Коморбидным фоном при данном патологическом процессе выступают остеопения и остеопороз, кальцификация коронарных и брахиоцефальных артерий [94]. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена в каскаде аутовоспалительных реакций являются одним из участниками патологического процесса при формировании и прогрессировании ППС [21].

Избыточная масса тела и ожирение является еще одним фактором коморбидности у пациентов с ППС. В современное время около трети населения планеты страдает ожирением или имеет избыточный вес [170]. Вклад ожирения в ремоделирование сердца и клапанного аппарата представляется актуальным на настоящий момент в связи с высокой распространенностью избыточной массы тела у пациентов с ППС. В исследовании Семеновой Е. И. и соавторов [54] среди 204 больных с ППС в возрасте старше 60 лет у 19,1 % больных было ожирение свыше II степени. Доказано, что ожирение, наряду с такими факторами как возраст, АГ, СД является факторами риска кальциноза клапанного аппарата [163].

Известно, что ЭЖТ является активным эндокринным органом, секретирующим ряд биологически активных веществ, которые по мере увеличения объема жировой ткани оказывают влияние на ремоделирование и функциональное изменение сердца, приводя к фиброзу, гипертрофии, диастолической СН, что также вносит свой вклад в течение заболевания пациентов с ППС [38, 171].

Так, по результатам исследования Guler S. и соавторов от 2019 года [139] группа пациентов с кальцинозом МК по данным ЭхоКГ имела значительно большую толщину ЭЖТ, по сравнению с контрольной группой ($5,7 \pm 0,9$ против $4,4 \pm 0,6$ мм, $p < 0,001$), ЭЖТ положительно коррелировала с наличием кальциноза МК ($p < 0,001$, $r = 0,597$). Толщина ЭЖТ также положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,390$, $p < 0,001$) и окружностью талии ($r = 0,237$, $p = 0,008$). В более раннем исследовании Alnabelsi T. S. и соавторов (2016) [181] тоже

продемонстрирована корреляция между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью компьютерной томографии, и отложениями кальция на митральном и аортальном клапанах.

Существующие данные о влиянии ВЖТ на клапанный аппарат в большинстве своем экспериментальные, поэтому требуется проведение дальнейших исследований по анализу вклада различных составляющих ожирения в современный портрет пациента с ППС [177, 79].

1.4 Современные тенденции в подходах к кардиохирургической коррекции приобретенных пороков сердца

Эффективность лечения ППС зависит от своевременности проведенного хирургического вмешательства [91]. Современные тенденции кардиохирургии диктуют выбор как открытой операции в условиях искусственного кровообращения, так и эндоваскулярных стратегий лечения. Выбор обусловлен возрастными характеристиками, объемом поражения клапанного аппарата, коморбидным статусом, решением самого пациента. В настоящее время возраст старше 80 лет не является противопоказанием к кардиохирургическому лечению ППС [76]. Однако, для возрастных пациентов, имеющих тяжелый коморбидный фон предпочтительно использование эндоваскулярных технологий [12]. TAVI признана альтернативой хирургической замены АК у пациентов с высоким и средним операционным риском с тяжёлым аортальным стенозом. К 2015 году появились 5-летние результаты испытаний, продемонстрировавшие значительно сниженный риск смертности от всех причин в группе TAVI по сравнению со хирургической коррекцией АК в условиях искусственного кровообращения (71,8 % против 93,6 %, $p < 0,0001$) [92]. Однако у пациентов, имеющих риск от низкого до промежуточного, в возрасте до 70 лет в настоящее время отдают предпочтение операции в условиях искусственного кровообращения, пока не будут

опубликованы более надежные данные о долговечности транскатеторных протезов [199].

«Открытая» хирургическая коррекция порока митрального клапана в условиях искусственного кровообращения невыполнима почти у 50 % пациентов с пороком митрального клапана ввиду наличия у них сопутствующих заболеваний, обуславливающих высокий риск [208, 164]. В настоящее время свое развитие и распространение у пациентов из группы высокого риска получила транскатетерная имплантация МК [165, 178, 197]. Также актуальна у пациентов высокого риска при тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности, в пожилом возрасте или при беременности баллонная вальвулопластика для лечения тяжелого стеноза МК при подходящей анатомии порока [18, 142, 196]. И все же открытая хирургическая коррекция пороков сердца в настоящий момент остается основным и безопасным методом лечения для большинства пациентов умеренного и низкого риска. Для пациентов с ППС созданы различные модификации механических протезов клапанов сердца и произошло смещение акцента в сторону более широкого применения биологических протезов клапанов сердца [12]. Выбор протеза обусловлен фенотипом пациента, его возрастными особенностями, социальным статусом. Для пациентов моложе 65 лет рекомендовано использовать механические протезы в связи с их большей долговечностью, а для пациентов старше 65 лет – биологические протезы [90]. Наличие сопутствующей ФП у пациентов с пороками, принимающих варфарин, влияет на выбор протеза в пользу механического [53]. Важно понимать социальный статус пациента для понимания приверженности к контролю показателей коагулограммы, степень его отдаленности от медицинских центров, что важно с позиции профилактики тромбоза механического протеза и оказания экстренной помощи. В случае репродуктивного возраста женщины отдается предпочтение биологическому клапану в связи с отсутствием необходимости пожизненного приема антикоагулянтной терапии [173]. Важно учитывать мнение пациента в выборе, так как участие в выборе типа протеза улучшает качество жизни пациента после операции [8].

В настоящее время наблюдается тенденция в стремлении сохранить собственный клапан или избежать его полного удаления и протезирования, что позволяет восстановить гемодинамическую функцию клапанов. Выполняют замещение элементов клапана: протезирование фиброзного кольца, отдельных хорд, отдельных створок или их части при декальцинации [34, 206]. В клиниках, располагающих многотысячными результатами, демонстрируют преимущество реконструктивных операций почти в 3 раза [25].

Дальнейшее развитие эндоваскулярных рентгентехнологий позволит в будущем сократить срок пребывания пациента в стационаре, улучшить их качество жизни и скорость возвращения статуса трудоспособности пациента, влияя на его прогноз.

Заболевания клапанного аппарата сердца являются растущей причиной глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности с различными географическими и этническими особенностями. Изменение современного фенотипа пациента с ППС, представленное увеличением возраста на момент хирургической коррекции и полиморбидностью, диктует необходимость принятия мер, направленных на коррекцию еще в дооперационном периоде модифицируемых кардиоваскулярных факторов риска, компенсацию сопутствующей патологии, своевременность послеоперационной реабилитации, что несомненно может повлиять на периоперационное течение заболевания, эффективность кардиохирургического вмешательства, прогноз пациента, что является залогом улучшения качества жизни (КЖ) пациента.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования

2.1.1 Ретроспективная часть исследования

В рамках ретроспективной части исследования было включено 1542 пациента (798 (51,8 %) женщин и 744 (48,2 %) мужчины, $p > 0,05$) в возрасте от 18 до 80 лет (медиана возраста 62,0 [61,0; 62,0] года), госпитализированных для хирургической коррекции приобретенного порока в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2012 по 2022 гг. Указанный временной отрезок был разделен на 3 периода: с 2012 по 2015 гг. (1-й период), с 2016 по 2019 гг. (2-й период) и с 2020 по 2022 гг. (3-й период). Пациентам проводилась оценка динамики фенотипа с позиции возраста, типа порока и коморбидного фона в течение 10-летнего периода.

2.1.2 Одномоментная часть исследования

В одномоментную часть исследования был включен 51 пациент, госпитализированный для кардиохирургической коррекции приобретенного порока МК в условиях искусственного кровообращения в период с октября 2022 по декабрь 2024 гг.

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний по стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинской Декларации.

Протокол научной работы одобрен локальным этическим комитетом Научного исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (заседание № 8/1 от 24.10.2022 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали письменное добровольное согласие на участие.

Критерии включения в одномоментную часть исследования:

- Возрастной диапазон от 35 до 75 лет;
- Наличие приобретенного порока митрального клапана, обусловленного РБС, синдромом соединительно-тканной дисплазии (ССТД), дегенеративным поражением и его планируемая хирургическая коррекция изолированно или в сочетании с коррекцией порока АК или ТК в условиях искусственного кровообращения;
- подписанное письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения в одномоментную часть исследования:

- генез порока МК, связанный с инфекционным эндокардитом;
- гемодинамически значимые стенозы коронарных и периферических артерий, требующие реваскуляризации;
- масса тела более 120 кг;
- тахиформа ФП/трепетания предсердий (ТП) на момент осмотра, препятствующие проведению МСКТ;
- наличие имплантированного электрокардиостимулятора;
- абсолютные противопоказания к проведению МСКТ;
- выраженная дыхательная недостаточность II-III ст.;
- беременность или лактация;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс C);
- потребность в гемодиализе;
- нарушение опорно-двигательной функции, препятствующее выполнению теста шестиминутной ходьбы (ТШХ);

- наличие в анамнезе в течение полугода до госпитализации для хирургической коррекции порока инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочной артерии;
- грубый неврологический дефицит, психические заболевания.

Выполнен анализ клинических и анамнестических данных, результатов физикального осмотра, оценка КЖ (опросник «SF-36 health status survey» (SF-36)) и эмоционального статуса (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)) всех пациентов. Проведена оценка результатов лабораторных исследований (концентрации N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2); галектина-3).

Помимо стандартного протокола трансторакальной ЭхоКГ (ультразвуковой прибор экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США)) выполнена оценка систолической функции правого желудочка (ПЖ) в виде систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), фракционного изменения площади (ФИП) ПЖ по данным 2D ЭхоКГ (датчик M5S-D) и ФВ ПЖ по данным 3D ЭхоКГ (датчик 4V-D), а также оценка деформации желудочков сердца (speckle-tracking) по данным 2D ЭхоКГ, с переносом изображений с прибора на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США) для обработки данных.

Функциональный статус оценивался с помощью ТШХ. Всем пациентам одномоментной части исследования выполнялась МСКТ органов брюшной полости (64-срезовый компьютерный томограф Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия)) для измерения площади ВЖТ и подкожной жировой ткани (ПЖТ). А также выполнено МСКТ сердца с электрокардиографической синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе GE LightSpeed VC XT с целью измерения объема ЭЖТ. Оценка компонентного состава тела проводилась с помощью биоимпедансного анализа. Проводилась оценка адипокинового статуса. Кроме того, у всех пациентов интраоперационно были взяты образцы жировой ткани с последующей оценкой в них экспрессии генов адипокинов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В одномоментную часть исследования было включено 26 (51 %) женщин и 25 (49 %) мужчин с медианой возраста 65,0 [53,5; 67,75] лет.

Из включенных в исследование пациентов у 30 (58,8 %) имелась недостаточность МК, у 2 (3,9 %) стеноз МК и у 19 (37,3 %) сочетанный порок МК. Чаще всего в качестве генеза порока выступал ССТД (n = 22, 43,1 %), на втором месте была РБС (n = 20, 39,2 %), остальные 9 пациентов (17,6 %) имели дегенеративные изменения клапанного аппарата. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Показатель	Значение n = 51
Пол, женский, n (%)	26 (51,0)
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65,0 [53,5; 67,75]
Длительность проявлений ХСН, месяцев, Me [Lq; Uq]	12,0 [8,0; 36,0]
Длительность ППС, лет, Me [Lq; Uq]	1,0 [0,4; 5,25]
Время от начала проявлений ХСН до верификации диагноза ППС, месяцев, Me [Lq; Uq]	2,5 [0,0; 11,5]
Время от верификации диагноза ППС до его хирургической коррекции, месяцев, Me [Lq; Uq]	2,0 [1,0; 5,0]
Тип порока, n (%):	
Стеноз МК	2 (3,9)
Недостаточность МК	30 (58,8)
Стеноз и недостаточность МК	19 (37,3)
Комбинированный порок ППС, n (%):	
Со стенозом/недостаточностью АК	8 (15,7)
С недостаточностью ТК	11 (21,6)
С поражением АК и ТК	1 (2,0)
Этиология порока, n (%):	
ССТД	22 (43,1)
РБС	20 (39,2)
Дегенеративные изменения МК	9 (17,6)

Из коморбидного фона у пациентов чаще всего встречалась избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) – 51,0 % ($n = 26$). Из патологии сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречалась АГ (66,7 %) и нарушение ритма сердца по типу ФП (49,0 %) (таблица 2).

Таблица 2 – Иные сердечно-сосудистые заболевания, коморбидный фон и факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с приобретенным пороком митральным клапаном

Показатель	Значение $n = 51$
Иные сердечно-сосудистые заболевания и коморбидный фон, n (%):	
АГ	34 (66,7)
СД 2 типа	10 (19,6)
ОНМК/трансишемическая атака в анамнезе	6 (11,8)
ИБС, не требующая реваскуляризации	17 (33,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (15,7)
Бронхиальная астма	1 (2,0)
Патология щитовидной железы/ гипотиреоз	6 (11,8)
ХБП 3А стадии и выше	13 (25,5)
Избыточная масса тела/ожирение	26 (51,0)
Характеристика ритма сердца, n (%)	
Синусовый	26 (51,0)
ФП/ТП:	25 (49,0)
Пароксизмальная	7 (14,3)
Персистирующая	10 (19,6)
Постоянная	8 (16,3)
Желудочковая экстрасистолия IVa–V градации по Lown	9 (17,6)
ИМТ, кг/м^2 , Me [Lq; Uq]	25,7 [23,4; 32,2]
Курение в анамнезе, n (%)	23 (46,0)

Набор материалов и анализ результатов диссертационного исследования проводился в период действия клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 года, в связи с этим в диссертационном исследовании представлена классификация ХСН согласно данным рекомендациям. До хирургической коррекции порока МК большая часть пациентов имели ПА стадию ХСН (n = 33, 64,7 %), 15 человек (29,4 %) имели ПВ стадию ХСН и трое пациентов относились к I стадии ХСН (5,9 %). Наиболее часто у пациентов выявлялся II ФК ХСН (NYHA) – 56,9 %, III ФК (NYHA) встречался у 37,3 % пациентов и 5,9 % имели IV ФК (NYHA). Медиана дистанции ТШХ в общей группе составила 336,0 [266,5; 410,5] метров.

При оценке принимаемой медикаментозной терапии, выявлено, что большая часть пациентов до оперативного вмешательства принимала бета-адреноблокаторы (76,5 %), диуретики (68,6 %), антагонисты альдостерона (52,9 %) и статины (52,9 %) (таблица 3).

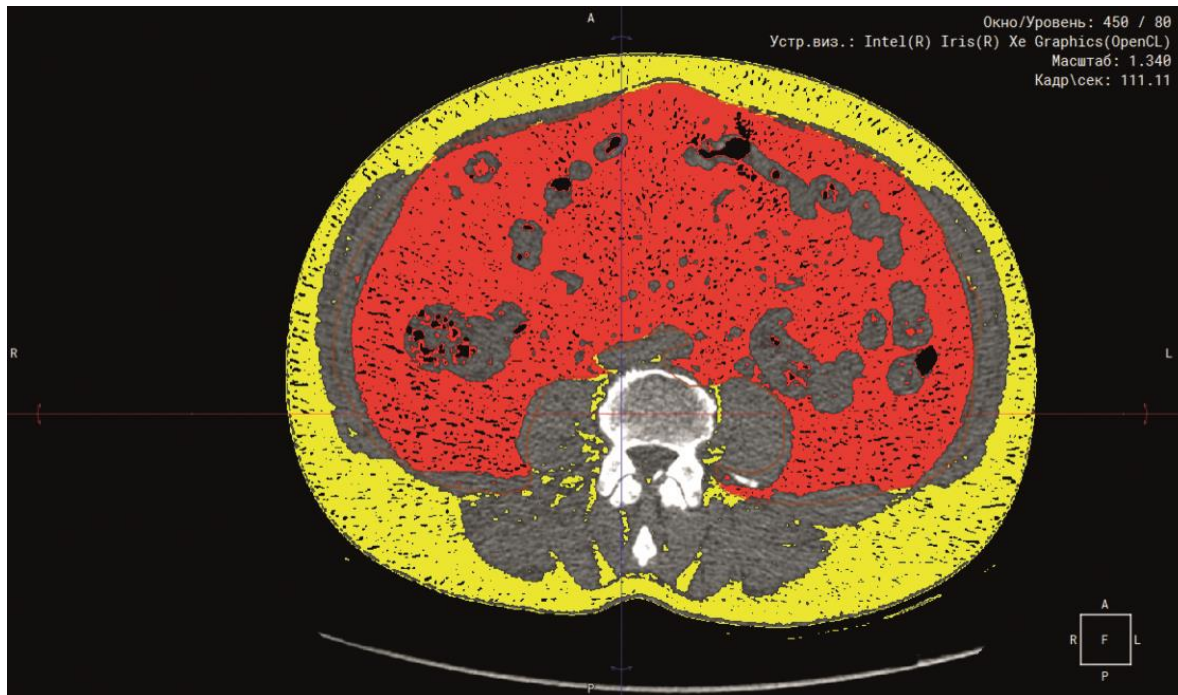
Таблица 3 – Медикаментозная терапия пациентов с приобретенным пороком митрального клапана, n (%)

Препараты	Значение n = 51
Бета-адреноблокаторы	39 (76,5)
Блокаторы кальциевых каналов,	2 (3,9)
Статины	27 (52,9)
Ацетилсалициловая кислота	13 (25,5)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	16 (31,4)
Блокаторы рецептора ангиотензина-II	13 (25,5)
Антикоагулянты	25 (49,0)
Диуретики	35 (68,6)
Антиаритмические препараты	3 (5,9)
Антагонисты альдостерона	27 (52,9)
Дапаглифлозин,	13 (25,5)

2.2 Методы исследования

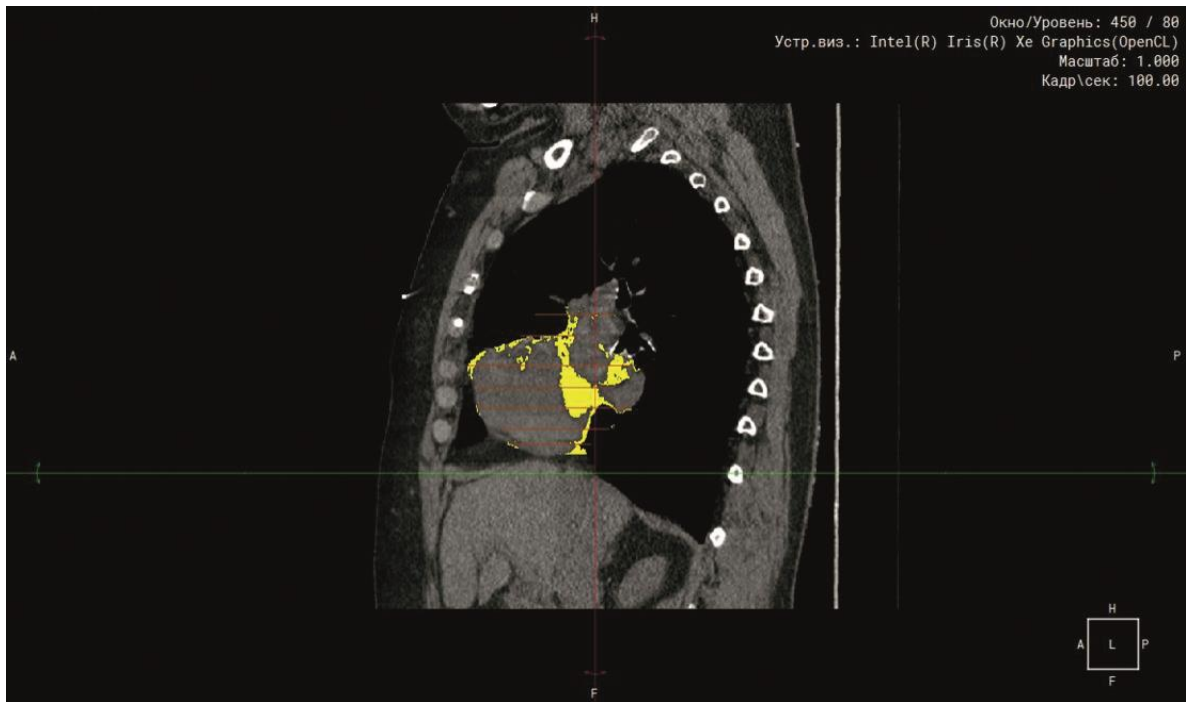
2.2.1 Мультиспиральная компьютерная томография

Всем пациентам выполнялась МСКТ органов брюшной полости на 64-срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, Германия)) для измерения площади ВЖТ и ПЖТ. Также всем пациентам выполнена МСКТ сердца с электрокардиографической синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе GE LightSpeed VC XT с целью измерения объема ЭЖТ (рисунок 2, 3).



красным цветом – висцеральная жировая ткань,
желтым цветом – подкожная жировая ткань

Рисунок 2 – Мультиспиральная компьютерная томография на уровне L3–L5 для расчета площади висцеральной жировой ткани



желтым цветом – эпикардиальная жировая ткань

Рисунок 3 – Мультиспиральная компьютерная томография сердца для расчета объема эпикардиальной жировой ткани

2.2.2 Биоимпедансный анализ

Пациентам проводился биоимпедансный анализ состава тела с помощью биоимпедансных весов (InnerScan Body Composition Monitor) [2] с целью определения общего содержания жира в организме, содержания висцерального жира, процента содержания воды, веса мышечной массы, физического рейтинга и биологического (метаболического) возраста.

2.2.3 Трансторакальная эхокардиография

Помимо стандартного протокола трансторакальной ЭхоКГ (ультразвуковой прибор экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) выполнялась оценка систолической функции правого желудочка (2D режим ЭхоКГ) с помощью датчика M5S-D с оценкой TAPSE и ФИП ПЖ, а также с помощью датчика 4V-D оценка ФВ ПЖ, конечного систолического и диастолического объема ПЖ. Изображения переносились на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США) для обработки.

2.2.4 Оценка деформации желудочков сердца (strain)

Всем пациентам выполнена оценка деформации желудочков сердца speckle-tracking (strain). Глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS LV) для пациентов с синусовым ритмом оценивалась в 17 сегментах ЛЖ в режиме 2D strain из апикальных позиций (4-камерной, 2-камерной и по длинной оси ЛЖ), для ПЖ глобальная продольная деформация оценивалась в трех сегментах свободной стенки в 4-камерной позиции (деформация базального, среднего и апикального сегментов свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки). Для пациентов с ФП глобальная продольная деформация для ЛЖ и ПЖ оценивалась в тех же позициях в циклах одинаковой продолжительности (цикл отличался не более, чем на 10 уд./мин). В протоколе фиксировалось среднее значение из 5 измерений.

2.2.5 Оценка качества жизни и эмоционального состояния с помощью опросников SF-36 и HADS

Оценка качества жизни и эмоционального статуса проводилась на основании заполненных пациентами анкет «SF-36 Health Status Survey» для оценки качества жизни и Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) для оценки эмоционального статуса при их госпитализации в стационар.

Согласно опроснику SF-36 оценивают следующие показатели физического компонента здоровья: General Health (GH, общее здоровье), Physical Functioning (PF, физическое функционирование), Role-Physical (RP, ролевое физическое функционирование), Bodily Pain (BP, интенсивность боли), и следующие показатели психического компонента здоровья: Vitality (VT, жизненная активность), Social Functioning (SF, социальное функционирование), Role-Emotional (RE, ролевое функционирование), Mental Health (MH, психическое здоровье). Согласно опроснику HADS оценивался уровень тревоги и депрессии пациентов.

2.2.6 Оценка уровня маркеров миокардиального напряжения и фиброза миокарда

Всем пациентам выполнялся забор крови натощак с помощью вакуумных пробирок с активатором свертывания крови. Кровь центрифугировали, сыворотка крови хранилась в морозильной камере при температуре 70 °С. Были определены концентрации биомаркеров миокардиального напряжения и фиброза миокарда: NT-proBNP, sST2, галектин-3 в сыворотке крови с помощью метода твердофазового иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы. С помощью тест-систем определяли количественно уровень в сыворотке крови: NT-

proBNP (Biomedical, Slovakia), Galectin-3 (Fine Biotech, China), presage ST2 assay (Critical Diagnostics, USA).

2.2.7 Оценка маркеров адипокинового статуса пациентов

Всем пациентам выполнялся забор крови натощак с помощью вакуумных пробирок с активатором свертывания крови. Кровь центрифугировали, сыворотка крови хранилась в морозильной камере при температуре 70 °С.

С использованием коммерческих наборов методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы фирмы Fine Biotech (China), определяли в сыворотке крови концентрацию лептина, адипонектина, резистина. Концентрация была рассчитана по калибровочной кривой.

2.2.8 Генетические методы исследования

Полученные в ходе оперативного вмешательства биоптаты жира массой 100 мг послужили источником подкожной и эпикардальной жировой ткани человека. Осуществлено выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) из биоптатов ЭЖТ (n = 50) и ПЖТ (n = 50) посредством их гомогенизации на приборе FastPrep-24 5G («MP Biomedicals», США) в присутствии лизирующего матрикса «D» (кат. номер 116913500) и реагента TRIzol (каталожный номер 15596018). Дальнейшее выделение проводили согласно стандартному протоколу гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции.

Определение целостности и концентрации выделенной РНК проводили на спектрофотометре Qubit 4 Fluorometer («Invitrogen», США) с использованием набора реагентов Qubit RNA IQ Assay Kit («Invitrogen», США). Пробирки с

выделенной РНК замораживали и хранили при температуре 80 °С до проведения анализа.

Для определения генной экспрессии осуществлена разработка олигонуклеотидных праймеров 2 генов интереса лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*), а также двух референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*). Нуклеотидные последовательности синтезируемых праймеров для определения относительной генной экспрессии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых для определения относительной экспрессии

Ген	Нуклеотидная последовательность 5' - 3'	
	Прямой праймер (Forward)	Обратный праймер (Reverse)
<i>GAPDH</i>	AGCCACATCGCTCAGACAC	GCCCAATACGACCAAATCC
<i>B2M</i>	TCCATCCGACATTGAAGTTG	CGGCAGGCATACTCATCTT
<i>LEP</i>	TGTCCAAGCTGTGCCCATCC	GGTGGAGCCCAGGAATGAAGT
<i>ADIPOQ</i>	GCAGTCTGTGGTTCTGATTCCA	AACAGCTCCCAGCAACAGCAT

Разработку праймеров осуществляли в программе Primer-BLAST («National Institutes of Health», США), учитывая следующие параметры: длина ампликона – от 100 до 200 пар оснований, температура плавления праймеров – от 59 до 70 °С с различием между праймерами не более 2 °С, включение интрона с длиной не менее 200 пар оснований – обязательно, длина праймера – от 18 до 22 нуклеотидов, содержание гуанина (G) и цитозина (C) в праймерах – от 40 до 60 %, максимальная длина повтора одного и того же нуклеотида подряд – 4, максимальное содержание GC на 3'-конце – не более 3 (60 %), максимальная комплементарность праймеров – не более 5 условных единиц. Проверку сконструированных праймеров осуществляли в программах PCR Primer Stats («Sequence Manipulation Suite», Канада) и Multiple Primer Analyzer («Thermo Scientific Web Tools», США). Синтез олигонуклеотидных праймеров производился компанией ЗАО «Евроген» (Россия).

Синтез молекул комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) на матрице РНК осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) на термоциклере Veriti («Applied Biosystems», США) с использованием набора реактивов ОТ-М-MuLV-RN с праймерами (кат. номер R01-250, «Евроген», Россия), согласно инструкции производителя. Концентрацию и качество полученной кДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop™ 2000 («Thermo Fisher Scientific», США). Синтезированную кДНК хранили при температуре – 20 °С до начала дальнейших экспериментов. Измерение экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* проводили с помощью количественной полимеразной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 Touch («Bio-Rad», США) по следующей программе: предварительная денатурация – 5 мин при 95 °С (1 цикл); денатурация – 15 сек при 95 °С, отжиг – 30 сек при 65 °С и элонгация – 30 сек при 72 °С (40 циклов). На каждый образец подготавливали реакционную смесь общим объемом 15 мкл в трех повторах, которая включала в себя прямой и обратный олигонуклеотидные праймеры (500 нМоль/л), разработанные самостоятельно в программе Primer-BLAST («National Institutes of Health», США) и синтезированные компанией ЗАО «Евроген» (Россия); мастер-микс БиоМастер HS-qPCR Lo-ROX SYBR (2×) (кат. номер MHR031-2040, «Биолабмикс», Россия); образец кДНК в концентрации 20 нг. Результаты ПЦР-исследования оценивали по кривым амплификации относительно пяти стандартов с двукратным разведением и считали достоверными при значениях коэффициента детерминации (R^2) не менее 0,98 и эффективности (E) от 90 % до 110 %, а также отсутствии реакции в отрицательном контроле (реакционная смесь без матрицы кДНК). Расчет экспрессии осуществлялся с помощью количественного анализа уровней транскриптов методом ΔC_t (Уровень экспрессии гена интереса = $2^{Ct [\text{среднее геометрическое референсных генов}] - Ct [\text{ген интереса}]}$), который учитывал уровень экспрессии референсных генов «домашнего хозяйства» (*GAPDH* и *B2M*), считающихся постоянными, и выражали в виде условных единиц (таблица 4).

2.2.9 Статистические методы

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартных непараметрических методов посредством программы MedCalc Version 19.8 фирмы Softwa (Бельгия). При создании первичной базы данных использовался пакет Microsoft Office Excel 2007 версии 12.0.6787.5000 (США).

Распределение данных отличалось от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Lq; Uq]), качественные – в виде процентного соотношения (n (%)). При оценке различий количественных показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона. В ходе исследования оценивали взаимосвязь между величинами при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Проводился логистический регрессионный анализ, представленный как уровень отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости (p-уровень). Проводился линейный регрессионный анализ для количественных показателей, представленный как В-коэффициент с уровнем статистической значимости. Для расчета пороговых значений показателей использовались Receive Operative Curve (ROC-кривые), сочетание оптимальных значений чувствительности и специфичности выбирались для представленных значимых показателей. Модель считалась хорошего/среднего качества при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой (AUC) $> 0,6$. Во всех видах анализа критическим уровнем статистической значимости являлась величина менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Десятилетняя динамика фенотипа пациента с приобретенными пороками сердца, требующих хирургической коррекции по данным ретроспективного исследования

Ряд исследований, проведенных американскими и европейскими учеными, свидетельствуют об изменении эпидемиологических характеристик ППС, что закономерно находит отражение в изменении фенотипа пациентов, госпитализируемых в кардиохирургические клиники для выполнения корректирующих вмешательств при патологии клапанного аппарата сердца [202, 115, 144, 194]. Эти закономерности отражаются в изменении тяжести пациента на момент верификации диагноза и прогноза [202, 131, 115] и влечет за собой изменения в тактике его ведения – выборе типа вмешательства, способа анестезиологического пособия, реабилитации [73]. При этом, данная тема не является активно обсуждаемой в РФ.

В связи с этим, первой задачей исследования явилась оценка динамики фенотипа пациента с приобретенными пороками МК (по результатам ретроспективного анализа) с позиции возраста, типа порока и коморбидного фона.

В ретроспективное исследование включены 1542 пациента (798 (51,8 %) женщин и 744 (48,2 %) мужчины, $p > 0,05$) в возрасте от 18 до 80 лет (медиана возраста 62,0 [61,0; 62,0] года), госпитализированных для хирургической коррекции порока в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2012 по 2022 гг.

Изолированный порок АК выявлен у 603 (39,1 %) больных, изолированный порок МК – 297 (19,3 %) случаев. Комбинированный порок МК и ТК диагностирован у 18,9 % ($n = 292$) больных, у 9,7 % ($n = 150$) был выявлен комбинированный порок МК и АК. Трехклапанное поражение (комбинированный

порок МК, АК и ТК) наблюдалось в 7,8 % ($n = 120$) случаев. Изолированный порок ТК выявлен у 3,7 % ($n = 57$) пациентов, комбинированный порок АК и ТК – 1,5 % ($n = 23$) случаев [131] (рисунок 4).

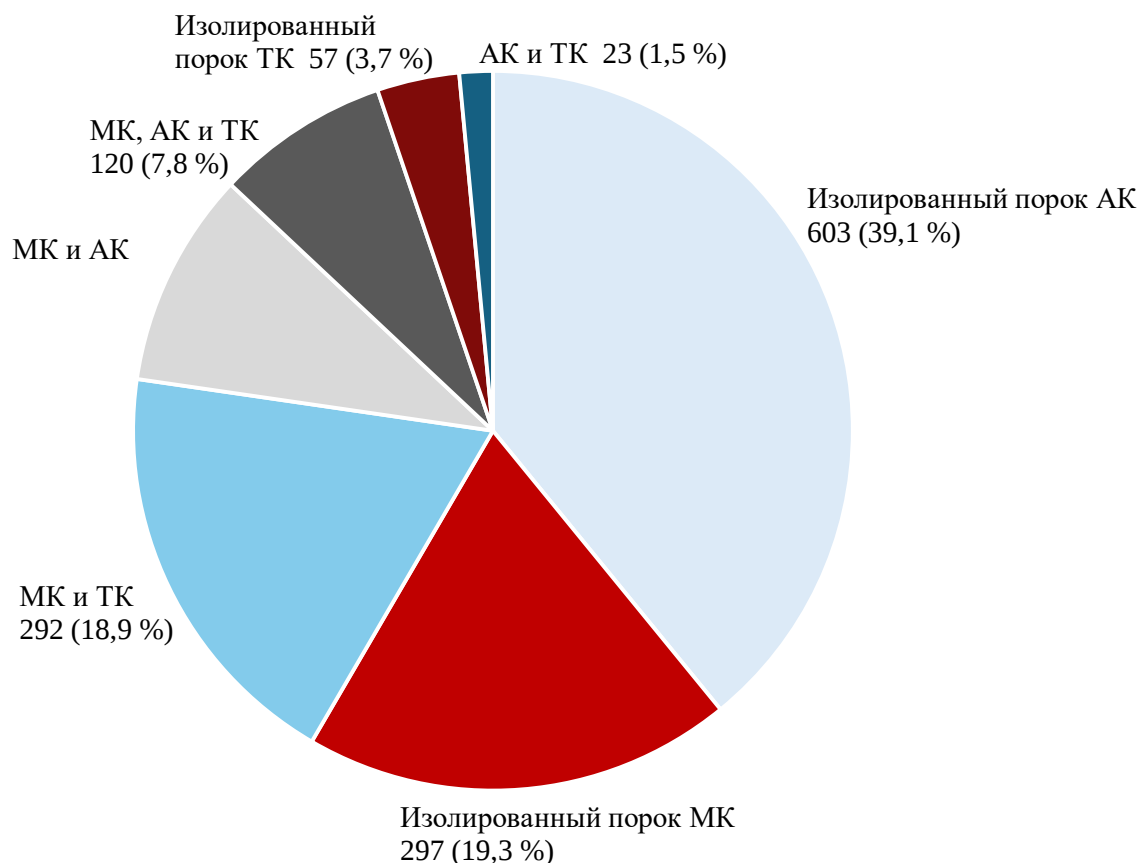


Рисунок 4 – Распределение по виду порока среди госпитализированных пациентов для хирургической коррекции в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2012 по 2022 год

Проведен анализ 10-летней динамики показателей демографического и коморбидного статуса, генеза поражения клапанов сердца. Сравнительный анализ данных характеристик охватывал три периода наблюдения: с 2012 по 2015 гг. (1-й период), с 2016 по 2019 гг. (2-й период) и с 2020 по 2022 гг. (3-й период). В 1-й период были прооперированы 582 пациента, во 2-й – 574 и в 3-й период – 386 человек [22] (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристики пациентов с приобретенными пороками сердца за десятилетний период наблюдения с 2012 по 2022 год

Показатель	1-й период (с 2012 по 2015 гг.)	2-й период (с 2016 по 2019 гг.)	3-й период (с 2020 по 2022 гг.)	p
Количество пациентов, n	582	574	386	
Пол, мужчины, n (%)	279 (47,93)	281 (48,95)	184 (47,6)	$p_{1/2} = 0,9326$ $p_{1/3} < 0,0001$ $p_{2/3} < 0,0001$
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	60 [58,86; 61,0]	63 [62,0; 64,0]	66 [65,0; 66,74]	$p_{1/2} < 0,0001$ $p_{1/3} < 0,0001$ $p_{2/3} < 0,0001$

В течение 10-летнего периода зарегистрировано достоверное увеличение медианы возраста пациентов – с 60 лет (1-й период) до 66 лет (3-й период) ($p < 0,0001$) (таблица 5). Увеличилась доля пациентов с изолированным пороком АК – с 38,1 % (1-й период) до 46,1 % (3-й период) ($p = 0,03$), уменьшилась – с изолированным пороком МК – с 23,2 % до 14,2 %, соответственно ($p < 0,0001$). Комбинированный порок МК и ТК от 1-го к 3-му периоду стал регистрироваться значимо чаще: от 15,8 % до 16,6 % ($p = 0,03$). Доля лиц с трехклапанным поражением увеличилась от первого ко второму периоду (от 5,8 % до 9,2 %, $p = 0,04$), но уменьшилась от второго к третьему до 8,5 % ($p = 0,03$) [22] (рисунок 5).

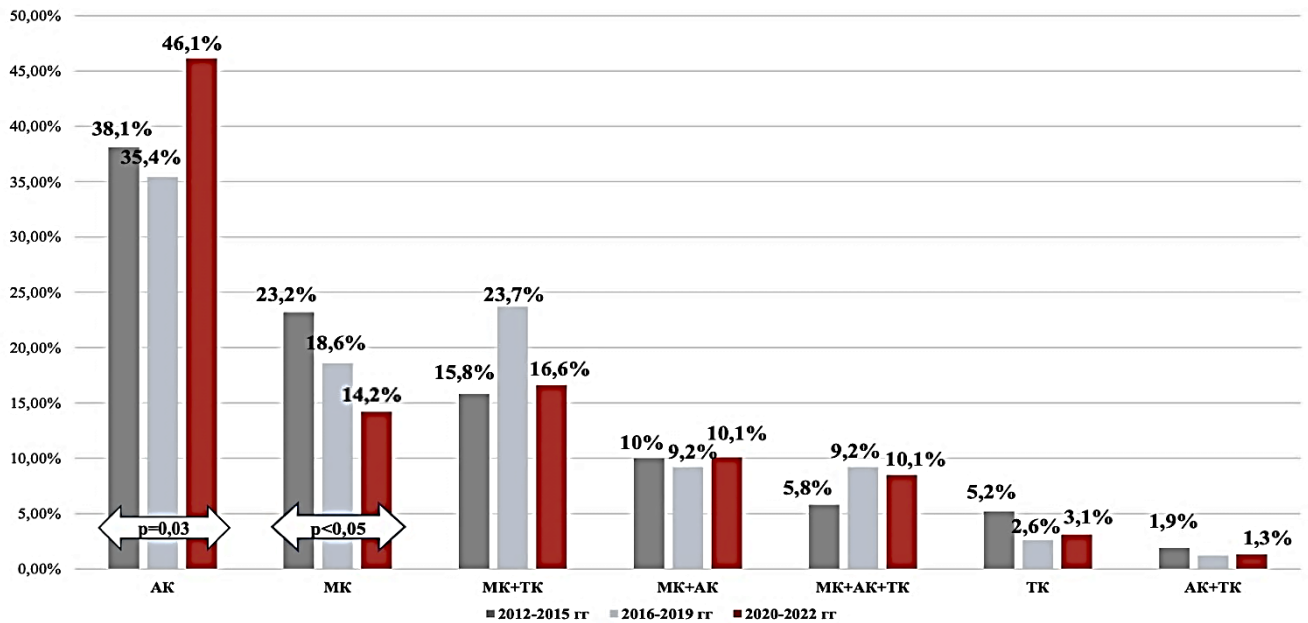
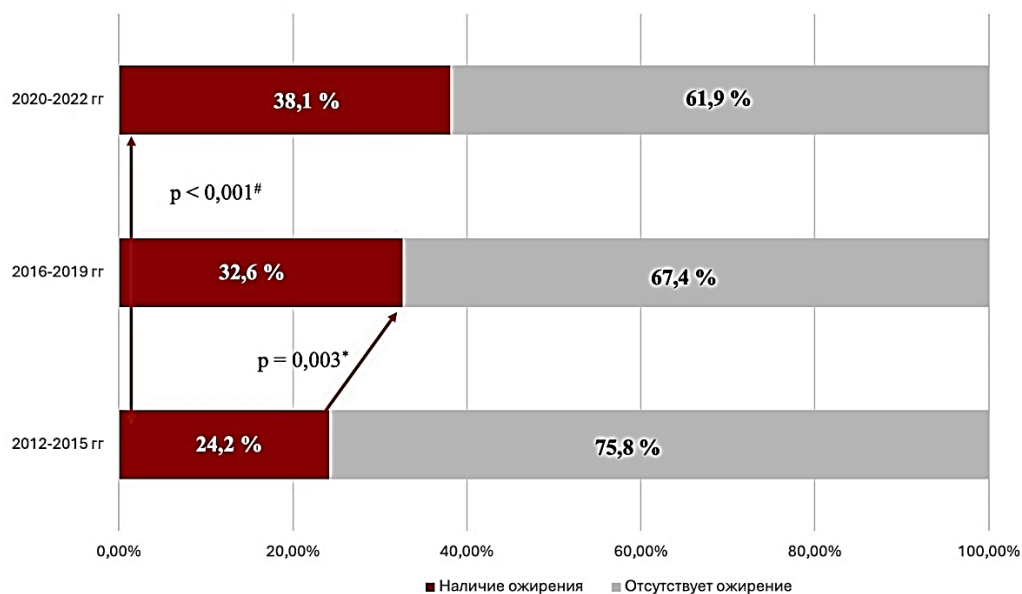


Рисунок 5 – Динамика структуры поражения клапанного аппарата сердца в период наблюдения с 2012 по 2022 год

Среди причин развития ППС во все периоды первое место занимал дегенеративный генез пороков. Доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов возросла с 40,9 % ($n = 238$) в 1-ом периоде до 49,7 % ($n = 285$) ко второму периоду ($p = 0,006$) и до 56,2 % ($n = 217$) в 3-й период наблюдения ($p = 0,004$). При этом, выявлено уменьшение доли пациентов с РБС – с 33,5 % ($n = 195$) в 1-ом периоде до 26,6 % ($n = 153$) ко второму периоду ($p = 0,01$) и до 24,6 % ($n = 96$) в третий период наблюдения ($p < 0,0001$). В период с 2012 по 2015 гг. наблюдения инфекционный эндокардит занимал третье место в структуре причин развития ППС – 17,4 %, во 2-й период – 10,5 %, однако к 3-му периоду его доля сократилась до 9,32 % ($p = 0,004$), а уже со 2-го периода наблюдения на третье место в генезе ППС вышел ССТД – 13,2 % [22].

Фенотип пациентов с позиции коморбидного фона за 10-летний период также изменился. Уменьшилась доля лиц с постоянной ФП, регистрируемой на момент выполнения операции – с 17,5 % в 1-й период до 10,1 % к 3-му периоду наблюдения ($p < 0,0001$).

За 10-летний период увеличилась доля пациентов с ожирением: ожирение было выявлено у 24,23 % пациентов в период с 2012 по 2015 гг., и к третьему периоду увеличилось до 38,1 % (2020–2022 гг.), $p < 0,0001$ (рисунок 6).



* – различия между первым и вторым периодом наблюдения,

– различия между первым и третьим периодом наблюдения

Рисунок 6 – Динамика распространенности ожирения среди пациентов с ППС в течение 10 лет наблюдения

Параллельно этому регистрировалось значимое увеличение доли пациентов с АГ – с 63,8 до 81,9 % и доли больных СД 2 типа – с 11,9 до 22,02 % [22] (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика коморбидного статуса пациентов с приобретенными пороками сердца в течение 10 лет наблюдения, n (%)

Параметры	Первый период (с 2012 по 2015 гг.)	Второй период (с 2016 по 2019 гг.)	Третий период (с 2020 по 2022 гг.)	p
Артериальная гипертензия	371 (63,8)	421 (73,3)	316 (81,9)	$p_{1/2} < 0,001$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,002$
Ожирение	141 (24,2)	187 (32,6)	147 (38,1)	$p_{1/2} = 0,003$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} = 0,08$
Сахарный диабет 2 типа	69 (11,9)	77 (13,4)	85 (22,02)	$p_{1/2} = 0,566$ $p_{1/3} < 0,001$ $p_{2/3} < 0,001$

Таким образом, за последние 10 лет изменился фенотип пациента с ППС, требующего кардиохирургической коррекции: на 6 лет увеличилась медиана возраста, усилилось преобладание порока АК (с 38,1 % до 46,1 %), увеличилась доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов (с 39,9 % до 56,2 %), вырос коморбидный фон в виде увеличения доли пациентов с ожирением, АГ и СД 2 типа [22].

Обсуждая представленные данные, следует отметить то, что подобные закономерности в изменении фенотипа современного пациента с ППС описывают исследователи из других стран мира. Аортальный стеноз является наиболее распространенным ППС в развитых странах, у большинства пациентов основной причиной аортального стеноза служит дегенеративное и кальцинирующее поражение (81,9 %) [160]. Поражение АК остается ведущим типом ППС и на территории РФ [73]. Так, в 2021 г. доля протезированных клапанов в аортальной позиции в нашей стране составила 59,3 % от всех клапанных протезирований [18],

в 2022 г. – 62,3 %, а в 2023 г. – 63,4 % [137]. Кроме того, известно, что дегенеративное поражение АК напрямую ассоциировано и с ростом распространенности атеросклероза и таких заболеваний, как АГ, дислипидемия, ожирение [34], что нашло отражение и в нашем исследовании [22].

Пороки МК в странах Европы по распространенности занимают, как и в России, второе место [115]. При этом в РФ отмечается уменьшение доли протезированных клапанов в митральной позиции: в 2021 г. – 36,9 %, в 2022 г. – 34,6 %, в 2023 г. – 33,9 % [19]. Однако, доля операций протезирования МК при дегенеративном генезе порока существенно не изменилась: так, в 2021 г. – 26,5 %, в 2022 г. – 24,9 %, как и в 2023 г. – 24,9 % от всех операций при дегенеративных пороках [19]. Однако, к 2023 г. наблюдается уменьшение протезирований МК, как изолированных, так и в сочетании с вмешательствами на других клапанах сердца при ревматических пороках (в 2023 г. – 1534, в 2022 г. – 1549 г., в 2021 г. – 1766, в 2019 г. – 2069, в 2016 г. – 2467) [18, 19].

Доля различных причин ППС и ее динамика отличается в разных странах. Так, за последние 30 лет доля кальцинированного поражения клапанов увеличилась в 7 раз, при этом стандартизированные по возрасту показатели в 4 раза выше в странах с высоким уровнем дохода по сравнению с таковыми в странах со средним уровнем дохода [160]. В развивающихся странах преобладающей причиной ППС до сих пор остается РБС [202]. Например, в Бразилии произошло значительное сокращение новых случаев РБС в крупных городских центрах, но ее распространенность по-прежнему высока в сельских районах [98]. Подобные закономерности описаны в Южном Китае и Индии [134].

Увеличение среднего возраста пациентов с ППС отмечено многими исследователями [30, 98]. Согласно результатам, нашего исследования, в течение 10 лет медиана возраста пациентов с ППС, госпитализированных для коррекции порока, возросла с 60 до 66 лет ($p < 0,0001$) [22]. Данная тенденция согласуется и с результатами Европейского регистра [115], по данным которого также продемонстрировано постарение лиц с ППС с 64 лет до 71 года за период с 2001 по 2017 гг.

Увеличение возраста пациентов с ППС закономерно отражается и в усугублении коморбидного фона [73]. Факторами, влияющими на динамику фенотипа, являются и социальные аспекты. Высокие темпы урбанизации во всем мире, переход от сельскохозяйственной к промышленной деятельности в экономике услуг служат причиной воздействия на население традиционных и нетрадиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, АГ, ожирение, СД, загрязнение воздуха и стресс, тесно связанных с кальцинированным ППС. Согласно результатам нашего исследования, к 3-му периоду наблюдения произошло увеличение по сравнению с 1-ым периодом доли пациентов с ожирением (24,23 до 38,1 %, $p < 0,001$), АГ (с 63,8 до 81,9 %, $p < 0,001$), СД 2 типа (с 11,9 до 22,02 %, $p < 0,001$) [22].

Результаты проведенных современных исследований [195], включающих пациентов с ППС, также демонстрируют разнообразный полиморбидный фон этих больных. Современный портрет пациента, подвергающегося кардиохирургической коррекции порока, все чаще связывают с фактом ожирения [9, 73]. Наличие ожирения у таких больных на момент определения показаний к хирургическому вмешательству ассоциируется с более тяжелым ФК (NYHA) ХСН, более частым присутствием сопутствующих ИБС, АГ, СД. Увеличение массы тела пациента напрямую ассоциируется с послеоперационными осложнениями [195].

Следует признать, что ожирение становится все более распространенной составляющей коморбидности, за последние десятилетия количество больных с ожирением увеличилось на 75 % [45]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения на 2016 год более 1,9 млрд людей имели избыточную массу тела, из которых свыше 600 млн человек имели ожирение [45], а согласно данным 2022 года ожирение затронуло уже более 1 миллиарда взрослых во всем мире, и прогнозируется увеличение распространенности ожирения [211]. В большинстве стран Европы ожирением страдают > 20 % населения, в США – 25 %, в России среди лиц старше 30 лет 60 % женщин и 50 % мужчин имеют избыточную массу тела [44].

Таким образом, постарение пациентов с ППС отражается в обширности полиморбидного статуса, повышает риск развития интраоперационных осложнений, а в послеоперационном периоде ассоциируется с высоким риском развития раневой инфекции, прогрессирования дыхательной и сердечной недостаточности, новых сердечно-сосудистых событий [73, 22]. Изменение фенотипа пациента с ППС подразумевает важность персонифицированного подхода к выбору типа, объема и сроков вмешательства, оценки рисков и пользы проведения коррекции ППС с учетом ожидаемой продолжительности жизни, реабилитационного потенциала пациента, который может быть крайне низким в связи с наличием старческой астении и тяжелой сопутствующей патологии [5].

3.2 Связь эпикардального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

У пациентов с ППС процессы ремоделирования миокарда зависят не только от типа и генеза порока, выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения, но и от характера и тяжести коморбидной патологии [117]. В ряде исследований выявлен весомый вклад ожирения в процесс ремоделирования миокарда [38, 145]. Доказано, что ожирение, наряду с такими факторами как возраст, АГ, СД является факторами риска кальциноза клапанного аппарата [139].

Однако существующие данные о влиянии ВЖТ на структурно-функциональные особенности камер сердца изучены в основном у пациентов с коронарной патологией [15]. Влияние компонентов висцерального ожирения на клапанный аппарат сердца оценено преимущественно в экспериментальных исследованиях. Это определяет актуальность дальнейших клинических

исследований, направленных на изучение различных составляющих ожирения и их влияние на характер ремоделирования сердца при ППС [177, 38].

Задачей настоящего раздела исследования являлось изучение связи эпикардального и висцерального ожирения с характером течения заболевания и ремоделирования сердца у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для хирургической коррекции порока.

3.2.1 Связь висцерального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Мультиспиральная компьютерная томография в виду высокого пространственного разрешения, а также высокой доступности является признанным методом оценки как абдоминальной ВЖТ, так и локальных жировых депо [14]. Используемые в работе критерии наличия висцерального ожирения являются общепринятыми (площадь ВЖТ $> 130 \text{ см}^2$) [96].

По данным МСКТ органов брюшной полости на уровне L3–L5, проведенной до оперативного вмешательства, пациенты ($n = 51$) были разделены на две группы: с висцеральным ожирением (1-ая группа), у которых площадь ВЖТ была $> 130 \text{ см}^2$ ($n = 29$), и группа без висцерального ожирения (2-ая группа; $n = 22$). Проведен сравнительный клинико-анамнестический анализ в группах пациентов в зависимости от наличия висцерального ожирения (таблица 7).

Различий между группами по медиане возраста выявлено не было. В группе с висцеральным ожирением преобладали лица женского пола, а в группе без висцерального ожирения – мужского (таблица 7). Пациенты в группе с висцеральным и без висцерального ожирения были сопоставимы по типу порока и функциональному статусу, как и по тяжести СН.

Таблица 7 – Характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²)

Показатель	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Женский пол, n (%)	19 (65,5)	7 (31,8)	0,0182
Мужской пол, n (%)	10 (34,5)	15 (68,2)	0,0182
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65,0 [57,5; 66,5]	63,0 [51; 69,8]	0,8002
Курение, n (%)	13 (44,8)	10 (45,5)	0,8466
Этиология порока митрального клапана, n (%):			
Дегенеративные изменения	4 (13,8)	5 (22,7)	0,6285
РБС	13 (44,8)	7 (31,8)	0,3507
ССТД	12 (41,4)	10 (45,5)	0,7732
Тип порока митрального клапана, n (%):			
Стеноз МК	0	2 (9,1)	0,1010
Недостаточность МК	16 (55,2)	14 (63,6)	0,5470
Сочетанный порок МК	13 (44,8)	6 (27,3)	0,2035
Комбинированный порок, n (%):			
С недостаточностью/стенозом АК	4 (13,8)	4 (18,2)	0,6726
С недостаточностью ТК	4 (13,8)	7 (31,8)	0,1248
Характеристика ритма сердца, n (%):			
Синусовый	13 (44,8)	13 (59,1)	0,3177
ФП/ТП:	16 (55,2)	9 (40,9)	0,3177
Пароксизмальная	4 (13,8)	3 (13,6)	0,9076
Персистирующая	8 (27,6)	2 (9,1)	0,0791
Постоянная	4 (13,8)	4 (18,2)	0,7536
ЖЭС IVa–V градации по Lown	9 (31,0)	0	0,0044

Продолжение таблицы 7

Показатель	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Lq; Uq]	29,0 [25,94; 33,74]	22,7 [21,07; 24,11]	< 0,0001
Стадии ХСН, n (%):			
I	2 (6,9)	1 (4,5)	0,7264
IIА	16 (55,2)	17 (77,3)	0,1053
IIВ	11 (37,9)	4 (18,2)	0,1290
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
I	0	0	0,1593
II	14 (48,3)	15 (68,2)	0,5
III	12 (41,4)	7 (31,8)	0,4886
IV	3 (10,3)	0	0,1236
Дистанция ТШХ, м, Ме [Lq; Uq]	310,0 [266,5; 410,5]	365,5 [272,0; 416,0]	0,4930
ИБС, не требующая реваскуляризации	10 (34,5)	7 (31,8)	0,8431
Скорость клубочковой фильтрации СКД EPI, мл/мин/1,73м ² , Ме [Lq; Uq]	65,07 [55,98; 86,85]	73,61 [60,8; 92,9]	0,2308
ХБП 3А стадии и выше, n (%)	10 (34,5)	3 (13,6)	0,0939
СД 2 типа, n (%)	8 (27,6)	2 (9,1)	0,1028
АГ, n (%)	22 (75,9)	12 (54,5)	0,1133
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	6 (20,7)	2 (9,1)	0,2640
Бронхиальная астма, n (%)	1 (3,4)	0	0,3838
Патология щитовидной железы, n (%)	4 (13,8)	2 (9,1)	0,5318
ОНМК, n (%)	4 (13,8)	2 (9,1)	0,6093
Онкопатология, n (%)	3 (10,3)	0	0,1236

Большая часть пациентов в обеих группах в качестве коморбидности имели АГ, также было распространено нарушение ритма сердца по типу ФП/ТП, ХБП 3А стадии и выше, СД 2 типа, однако без значимых различий между группами. Стоит отметить, что пациенты с висцеральным ожирением значимо чаще имели ЖЭС IVA–V градации по Lown: 31,0 % в группе 1 ($n = 9$) и ни одного пациента в группе 2, $p = 0,0044$ [67].

Сравнительный анализ принимаемой медикаментозной терапии, показал, что группа с висцеральным ожирением значимо чаще принимала бета-адреноблокаторы 89,7 % ($n = 26$) в сравнении с группой без висцерального ожирения 59,1 % ($n = 13$) ($p = 0,0116$), что, вероятно, обусловлено наличием в группе с висцеральным ожирением значимо большего числа лиц с высокой градацией желудочковой экстрасистолии. Остальные группы препаратов без значимого различия между группами (таблица 8).

У лиц с висцеральным ожирением отмечалась большая окружность талии по сравнению с лицами без висцерального ожирения (102 [96; 109,2] см против 87,5 [79,4; 91,7] см, $p = 0,0007$) [67].

По данным трансторакальной ЭхоКГ не выявлено значимых различий по традиционным характеристикам структурно-функциональных нарушений сердца (размеры камер, систолическая и диастолическая функции ЛЖ), однако, в группе пациентов с приобретенным пороком МК и висцеральным ожирением имело место значимо более выраженное GLS LV по сравнению с группой без висцерального ожирения (- 15,7 [- 18,95; - 11,3] % против - 19,8 [- 21,52; - 16,23] %, $p = 0,0104$) (таблица 9) [67].

Увеличение площади ВЖТ на 1 см² ассоциировано с ухудшением GLS LV на В-коэффициент 0,033 ($p = 0,001$). При включении в модель многофакторного регрессионного анализа СД 2 типа, АГ, ФП площадь ВЖТ сохраняла свою значимость (В-коэффициент 0,024, $p = 0,021$), при этом наличие СД 2 типа также ассоциировалось с ухудшением GLS LV на В-коэффициент 3,652 ($p = 0,037$).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика медикаментозного лечения пациентов до оперативного вмешательства в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²), n (%)

Группа препаратов	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Бета-адреноблокаторы	26 (89,7)	13 (59,1)	0,0116
Блокаторы кальциевых каналов	1 (3,4)	1 (4,5)	0,8431
Статины	17 (58,6)	10 (45,5)	0,3556
Ацетилсалициловая кислота	8 (27,6)	5 (22,7)	0,6962
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	9 (31,0)	7 (31,8)	0,9528
Блокаторы рецептора ангиотензина-II	9 (31,0)	4 (18,2)	0,3017
Антикоагулянты	16 (55,2)	9 (40,9)	0,3177
Диуретики	23 (79,3)	12 (54,5)	0,0616
Антиаритмические препараты	1 (3,4)	2 (9,1)	0,4010
Антагонисты альдостерона	18 (62,1)	9 (40,9)	0,1276
Дапаглифлозин	8 (27,6)	5 (22,7)	0,6962

Таблица 9 – Параметры ремоделирования сердца пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²)

Показатель	Группа		р
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Масса миокарда, г, Ме [Lq; Uq]	254,5 [207; 296,3]	215 [175,6; 309,5]	0,6712
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² , Ме [Lq; Uq]	129 [112,5; 145,6]	131 [112,5; 166,4]	0,6421
Индекс массы миокарда ЛЖ больше нормы, n (%)	26 (89,7)	20 (90,9)	0,8826
Конечный систолический размер ЛЖ, см, Ме [Lq; Uq]	3,8 [3,38; 4,13]	3,9 [3,2; 4,2]	0,7030
Конечный систолический объем ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	48,0 [39,5; 58,25]	43,0 [34,5; 61,75]	0,5684
Конечный диастолический размер ЛЖ, см, Ме [Lq; Uq]	5,8 [5,38; 6,33]	5,85 [5,2; 6,8]	0,8864
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	139,0 [89,0; 153,5]	128,0 [101,0; 171,25]	0,8288
ФВ ЛЖ, %, Ме [Lq; Uq]	63,0 [59,75; 66,0]	64,0 [57,75; 70,25]	0,5478
Ударный объем ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	81,5 [53,5; 94,0]	78,5 [64,0; 101,5]	0,6627
Размер ЛП, см, Ме [Lq; Uq]	5,3 [5,05; 5,9]	5,2 [4,6; 5,8]	0,3908
Объем ЛП, мл, Ме [Lq; Uq]	116,0 [101,25; 192,5]	136,0 [106,3; 158,25]	0,8254
Индексированный объем ЛП, мл/м ² , Ме [Lq; Uq]	60,0 [53,5; 76,0]	73,0 [50,0; 86,0]	0,2656
Площадь ЛП, см ² , Ме [Lq; Uq]	32,0 [28,3; 43,5]	39,5 [38,0; 56,5]	0,1060
Объем правого предсердия, мл, Ме [Lq; Uq]	78,0 [63,0; 98,75]	68,5 [47,0; 137,0]	0,6075

Продолжение таблицы 9

Показатель	Группа		р
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Площадь правого предсердия, см ² , Ме [Lq; Uq]	25,0 [22,0; 30,25]	24,5 [17,65; 29,0]	0,7726
Индексированный объем правого предсердия, мл/м ² , Ме [Lq; Uq]	39,0 [31,0; 49,25]	36,5 [27,0; 63,0]	0,8046
Базальный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	3,6 [3,27; 4,05]	3,5 [3,17; 3,97]	0,8023
Поперечный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	3,0 [2,6; 3,2]	3,0 [2,68; 3,5]	0,8425
Продольный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	6,9 [6,55; 7,45]	6,8 [6,38; 7,93]	0,7367
Конечный диастолический объем ПЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	98,0 [72,75; 118,75]	96,0 [73,0; 139,0]	0,8859
Конечный систолический объем ПЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	52,0 [37,5; 67,0]	53,5 [42,5; 63,5]	0,9688
Ударный объем ПЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	42,0 [33,5; 55,0]	42,5 [37,8; 70,0]	0,4183
ФИП ПЖ, %, Ме [Lq; Uq]	38,5 [33,0; 46,0]	45,0 [40,5; 49,75]	0,0488
ФИП ПЖ < 36%, n (%)	7 (24,1)	2 (9,1)	0,0735
ФВ ПЖ, %, Ме [Lq; Uq]	46,0 [40,0; 50,5]	52,5 [45,5; 54,5]	0,0333
ФВ ПЖ ≤ 45%, n (%)	10 (34,5)	5 (22,7)	0,1377
TAPSE, см, Ме [Lq; Uq]	1,8 [1,5; 2,0]	1,95 [1,55; 2,3]	0,1578
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме [Lq; Uq]	50,0 [35,0; 60,0]	42,0 [31,0; 60,0]	0,4871
TAPSE, мм/систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме [Lq; Uq]	0,34 [0,27; 0,57]	0,5 [0,3; 0,62]	0,2943

Продолжение таблицы 9

Показатель	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Степень трикуспидальной регургитации, n (%)			
I	13 (44,8)	11 (50)	0,7167
II	8 (27,6)	3 (13,6)	0,2349
III	3 (10,3)	5 (22,7)	0,2331
IV	1 (3,4)	1 (4,5)	0,8431
GLS LV, %, Me [Lq; Uq]	-15,7 [-18,95; -11,3]	-19,8 [-21,5; -16,2]	0,0104
Нарушенная GLS LV, n (%)	16 (55,2)	6 (27,3)	0,0072
GLS LV у лиц с ФП/ТП, %, Me [Lq; Uq]	-16,05 [-17,8; -10,4]	-18,95 [-21,3; -13,9]	0,2083
GLS LV у лиц с синусовым ритмом, %, Me [Lq; Uq]	-15,2 [-19,45; -12,2]	-19,8 [-23,7; -17,7]	0,0595
Глобальная продольная деформация миокарда ПЖ, %, Me [Lq; Uq]	-17,5 [-22,9; -13,6]	-21,2 [-27,1; -16,6]	0,0620
Нарушенная глобальная продольная деформация миокарда ПЖ, n (%)	15 (51,7)	10 (45,5)	0,3217
Глобальная продольная деформация миокарда ПЖ у лиц с ФП/ТП, %, Me [Lq; Uq]	-17,4 [-21,8; -12,85]	-19,8 [-25,3; -15,0]	0,3347
Глобальная продольная деформация миокарда ПЖ у лиц с синусовым ритмом, %, Me [Lq; Uq]	-17,5 [-22,9; -14,35]	- 21,2[-27,3; -17,18]	0,1346

Как известно, индекс площади ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ является отражением высокого кардиометаболического риска [207]. В настоящем исследовании продемонстрировано, что индекс ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$, оцененный у пациентов с приобретенным пороком МК, ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ на В-коэффициент 44,7 ($p = 0,0002$). По данным многофакторного регрессионного анализа индекс ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ сохранял значимость влияния на увеличение ИММ ЛЖ при нивелировании влияния СД 2 типа и АГ (В-коэффициент 50,012, $p = 0,027$). Индекс ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ также ассоциируется с увеличением конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ на В-коэффициент 0,7 ($p = 0,0168$) и на В-коэффициент 0,4957 ($p = 0,0121$), соответственно. При выполнении многофакторного регрессионного анализа принудительное введение в модель СД 2 типа, АГ, поражения коронарных артерий, ФП, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и возраста индекс ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ сохранял свое значимое влияние на увеличение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, нивелируя влияние других факторов (В-коэффициент 0,571, $p = 0,010$ и В-коэффициент 0,876, $p = 0,005$, соответственно). При дополнительном введении в модель поражения МК по типу преобладающей недостаточности значимость влияния индекса ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ на КДР ЛЖ и КСР ЛЖ сохранялась (В-коэффициент 0,686, $p = 0,017$ и В-коэффициент 0,455, $p = 0,029$), при этом поражение МК по типу недостаточности также ассоциировано с увеличением КДР ЛЖ и КСР ЛЖ на В-коэффициент 0,897 ($p = 0,003$) и на В-коэффициент 0,547 ($p = 0,011$), соответственно. При дополнительном введении в модель сочетанного поражения МК значимость влияния индекса ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ на увеличение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ сохраняется (В-коэффициент 0,755, $p = 0,015$ и В-коэффициент 0,501, $p = 0,025$, соответственно), нивелируя другие факторы.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа наличие висцерального ожирения (согласно данным МСКТ) увеличивает шанс выявления нарушенной продольной деформации ЛЖ в 5,7 раз ($GLS\ LV > -18\%$ [10]) ОШ 5,7 [95 % ДИ 1,5602–20,9293] ($p = 0,0085$). Помимо висцерального ожирения наличие нарушенной продольной деформации миокарда ЛЖ ($GLS\ LV > -18\%$ [144]) связано

с такой сопутствующей патологией как ХБП 3А стадии и выше ($p = 0,0168$) и СД 2 типа ($p = 0,0058$) (рисунок 7) [67].

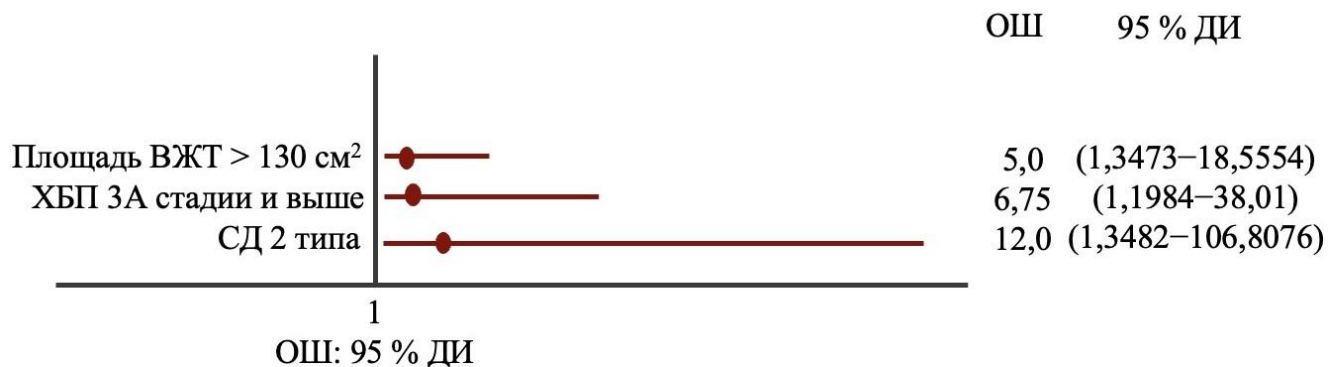


Рисунок 7 – Предикторы нарушенной продольной деформации левого желудочка по данным логистического регрессионного анализа у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства

Висцеральное ожирение ассоциируется с изменением не только структурно-функциональных особенностей левых камер сердца, но и с систолической функцией ПЖ. При проведении трехмерной ЭхоКГ, отмечено, что величина ФВ ПЖ у лиц, имеющих висцеральное ожирение, была значимо ниже по сравнению с лицами без висцерального ожирения: Ме 46,0 [40,0; 50,5] % против 52,5 [45,5; 54,5] %, $p = 0,0333$, соответственно, а также величина ФИП ПЖ была значимо ниже в группе с висцеральным ожирением: 38,5 [33,0; 46,0] % против 45,0 [40,5; 49,75] %, $p = 0,0488$, соответственно (таблица 3). При этом увеличение площади ВЖТ на 1 см² ассоциируется с уменьшением ФВ ПЖ (по данным 3D ЭхоКГ) на В-коэффициент - 0,05004 ($p = 0,0063$) и уменьшением ФИП ПЖ на В-коэффициент -0,054 ($p = 0,011$). По данным многофакторного регрессионного анализа при введении в модель СД 2 типа, АГ, ФП, ХОБЛ и возраста площадь ВЖТ сохраняла свою значимость влияния на уменьшение ФВ ПЖ и ФИП ПЖ, нивелируя влияние других факторов (В-коэффициент - 0,048, $p = 0,022$ и В-коэффициент - 0,047, $p = 0,04$, соответственно). При дополнительном введении в модель многофакторного регрессионного анализа типа порока (стеноза, недостаточности или сочетанного поражения), площадь ВЖТ сохраняла значимую ассоциацию с

уменьшением ФВ ПЖ на В-коэффициент $-0,046$ ($p = 0,026$), на В-коэффициент $-0,046$ ($p = 0,03$) и на В-коэффициент $-0,047$, $p = 0,027$, соответственно, нивелируя влияние других факторов.

При дополнительном введении в модель типа порока МК в виде сочетанного поражения площадь ВЖТ также сохраняла значимую ассоциацию с уменьшением ФИП ПЖ на В-коэффициент $-0,048$ ($p = 0,04$), нивелируя другие факторы. Однако, при принудительном включении в модель поражение порока по типу преобладающей недостаточности или стеноза МК предикторы уменьшения ФИП ПЖ в модели не выявляются.

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что величина ФВ ПЖ $\leq 52\%$ до хирургической коррекции ППС МК (чувствительность $85,7\%$ и специфичность $52,6\%$, $AUC = 0,694$, 95% ДИ $0,531-0,828$, $p = 0,021$) ассоциирована с наличием висцерального ожирения (рисунок 8).

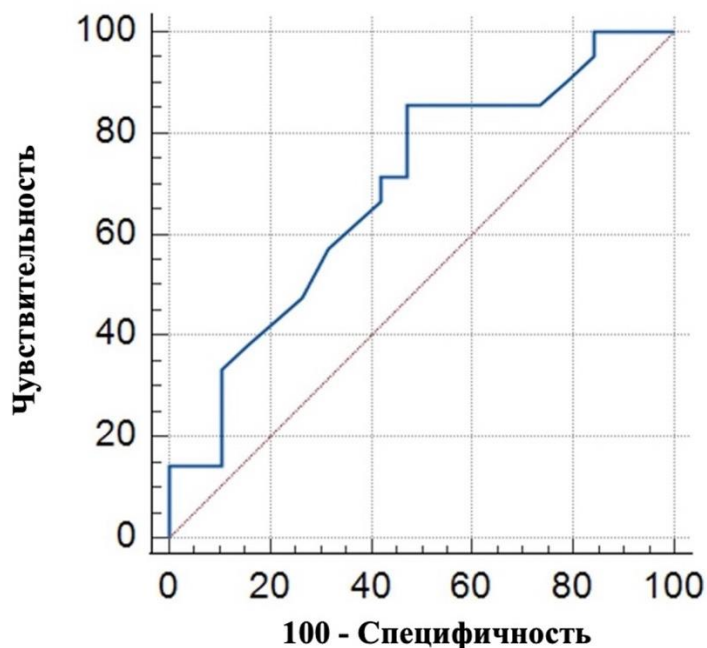


Рисунок 8 – ROC-кривая связи величины фракции выброса правого желудочка до операции с наличием висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани $> 130\text{ см}^2$), у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства ($AUC = 0,694$, $p = 0,021$)

Однако, не выявлено ассоциации между выраженностью висцерального ожирения и нарушением продольной деформации ПЖ. В свою очередь, такие факторы как наличие ИБС ($p = 0,0146$), ХБП 3А стадии и выше ($p = 0,0489$), а также уровень NTproBNP > 125 пг/мл ($p = 0,0146$) обладают прогностической значимостью в оценке наличия нарушенной глобальной продольной деформации ПЖ (global longitudinal peak strain (GLPS RV)) (GLPS RV $> -20\%$) [145]) (таблица 10, рисунок 9) [67].

Таблица 10 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа прогностической значимости N-терминального промозгового натрийуретического пептида, наличия ишемической болезни сердца, хронической болезни почек 3А стадии и выше в оценке наличия нарушенной продольной деформации правого желудочка у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Факторы	ОШ	95 % ДИ	Коэффициент	Ст. ошибка	p
NTproBNP > 125 пг/мл	5,1	1,0185; 25,5370	1,62924	0,82188	0,0474
ИБС	8,2	1,5141; 44,2124	2,10191	0,86076	0,0146
ХБП 3А стадии и выше	5,4	1,008; 28,9289	1,6864	0,85635	0,0489

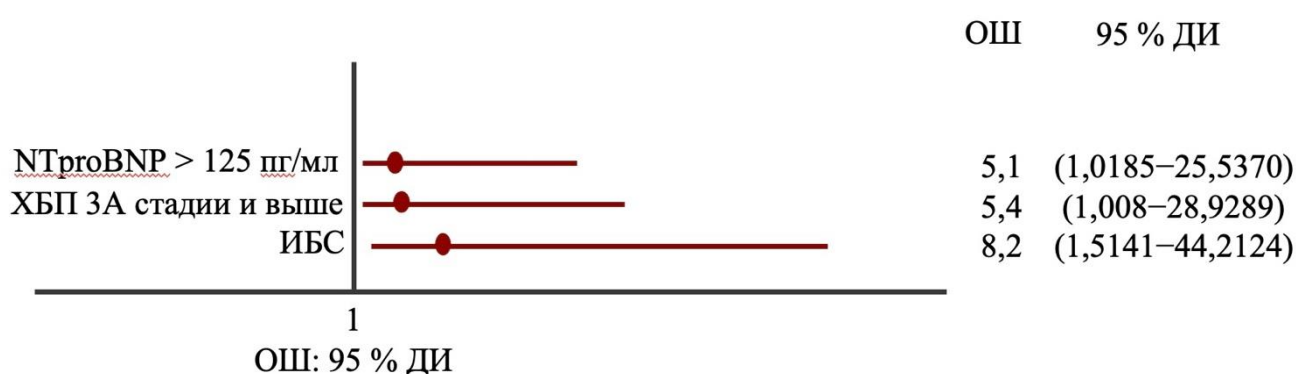


Рисунок 9 – Предикторы нарушения продольной деформации правого желудочка по данным логистического регрессионного анализа у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Для определения связи нарушений ритма по типу ФП/ТП, регистрируемых до оперативного вмешательства, и висцерального ожирения с характером ремоделирования сердца, проведено сравнение параметров ЭхоКГ между анализируемыми группами пациентов в зависимости от наличия ФП/ТП. Среди пациентов, имеющих ФП/ТП ($n = 25$) 14 пациентов имели висцеральное ожирение (60,9 %, $p = 0,2971$). Среди пациентов, имеющих синусовый ритм ($n = 26$), с висцеральным ожирением было 13 человек (50,0 %, $p = 1,0$).

Показатели ремоделирования миокарда пациентов в зависимости от наличия висцерального ожирения с учетом ФП/ТП имели значимые различия по таким параметрам как ФИП ЛЖ, с его более низким значением у лиц, имеющих висцеральное ожирение (37,0 [29,25; 42,25] % vs 46,0 [44,0; 48,5] %, $p = 0,037$). Среди лиц, имеющих синусовый ритм, пациенты с висцеральным ожирением имели значимо больший размер выводного отдела ЛЖ (2,4 [2,30; 2,90] см vs 2,1 [2,0; 2,3] см, $p = 0,044$), кроме того, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана была значимо ниже в группе с висцеральным ожирением (1,93 [1,73 – 2,12] см vs 2,21 [2,0; 2,24] см, $p = 0,041$), все пациенты, имеющие синусовый ритм, со значением TAPSE < 1,7 см относились к группе с висцеральным ожирением (4 (30,8 %) vs 0 (0 %)).

Таким образом, выявлена связь показателей, отражающих наличие висцерального ожирения с процессами структурного и функционального ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для его хирургической коррекции. Наличие висцерального ожирения ассоциировано с увеличением объемов и размеров полостей сердца, ухудшением деформации миокарда ЛЖ, систолической функции ЛЖ.

3.2.2 Связь эпикардального ожирения, оцененного с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Эпикардальная жировая ткань является жировым депо, расположенным в непосредственной близости к миокарду, и вызывает все больше интереса в связи с ее влиянием на ремоделирование миокарда и функциональное изменение сердца [38, 171, 126]. Измерение ЭЖТ может использоваться как диагностический инструмент диастолической дисфункции, как прогностический маркер неблагоприятного исхода [145]. В качестве методов измерения ЭЖТ используют эхокардиографию с оценкой толщины жировой ткани, магнитно-резонансную томографию или мультиспиральную компьютерную томографию с оценкой толщины, объема, регионального расположения ЭЖТ [79]. В ранее проведенных исследованиях критерии эпикардального ожирения у авторов разнились. Так, толщина ЭЖТ > 7 мм продемонстрировала связь с высоким риском метаболических нарушений [1], а при толщине ЭЖТ $> 3,5$ мм повышается риск развития ФП в 4 раза [59]. В некоторых исследованиях выявлена прямая корреляционная связь объема ЭЖТ и размером и объемом ЛП [29], в нескольких клинических исследованиях демонстрируют связь объема ЭЖТ с развитием, тяжестью и рецидивами ФП [209, 35]. Однако, не существует единого признанного критерия эпикардального ожирения, в том числе по величине объема жировой ткани.

Существует ряд исследований, доказывающих связь количества эпикардального жира с риском развития ФП [182, 86, 153, 78]. Так, выявлено, что увеличение объема эпикардального жира на 1 стандартное отклонение увеличивает шанс развития ФП в 2,6 раза [182]. В исследовании Мазур Е. С. и соавторов (2024) [86] у больных артериальной гипертензией с ФП, по сравнению с больными без нарушения ритма, выявлено значимо большее среднее значение

толщины левопредсердного жира, измеренного с помощью эхокардиографии, а увеличение толщины левопредсердного жира ассоциируется с возрастанием механической дисперсии ЛП, отражающей выраженность фиброза, при этом влияние ИМТ на толщину жира вокруг левого предсердия не выявлено. В другом исследовании обнаружено, что у лиц с ФП плотность предсердного эпикардального жира была существенно больше, чем у больных без ФП ($-108,1 \pm 6,7$ vs $-111,5 \pm 5,5$ единиц Хаунсфилда, $p = 0,02$) [153]. В качестве одной из возможной причины проаритмического действия эпикардального жира является инфильтрация адипоцитами миокарда предсердий, приводящая к электрической неоднородности, а в результате воздействия адипокинов жировой ткани - к фиброзу [78].

В связи с доступностью и объемным охватом всего сердца в нашем исследовании использовалась МСКТ для оценки объема ЭЖТ. Учитывая отсутствие единого критерия эпикардального ожирения и тесную связь эпикардального жира с ФП по данным ряда источников, с целью оценки пороговых значений объема эпикардального жира, имеющих клиническую и диагностическую ценность, в настоящем исследовании был проведен анализ ROC-кривой связи показателя объема ЭЖТ и наличия ФП/ТП у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана. По результатам проведенного ROC-анализа объем ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ с чувствительностью 52 % и специфичностью 84,6 % ассоциирован с наличием нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП ($\text{AUC} = 0,714$, 95 % ДИ 0,57–0,83, $p = 0,003$) (рисунок 10).

Согласно полученному результату, пациенты были разделены на группы: 1-ая группа – лица, имеющие объем ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ ($n = 17$), 2-ая группа – лица, имеющие объем ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ ($n = 34$). В настоящем исследовании группа пациентов с объемом ЭЖТ $> 115 \text{ см}^3$ была названа «пациентами с эпикардальным ожирением».

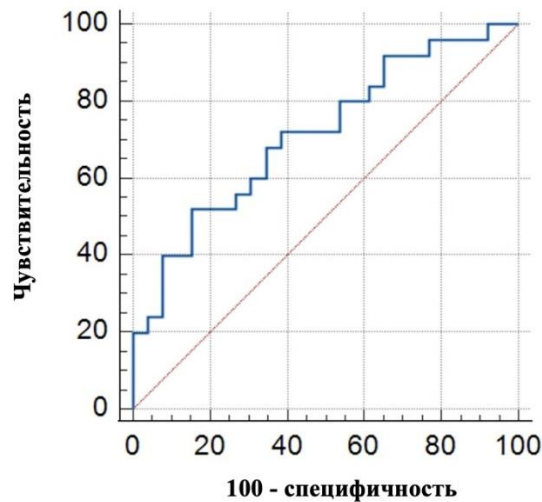


Рисунок 10 – ROC-кривая связи показателя объема эпикардиальной жировой ткани и наличия фибрилляции/трепетания предсердий у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства (AUC = 0,714, $p = 0,003$)

Проведен сравнительный клинико-анамнестический анализ в группах пациентов в зависимости от объема эпикардиальной жировой ткани. Медиана возраста в группе 1 составила 65,0 [61,75; 69,0] лет, в группе 2 - 58,5 [51,0; 67,0] лет ($p = 0,1007$). Значимых различий между полом в группах выявлено не было ($p = 0,8445$). В группе пациентов с эпикардиальным ожирением в 2 раза чаще, чем в группе без эпикардиального ожирения в качестве генеза порока выступала ревматическая болезнь сердца (58,8 % и 29,4 %, $p = 0,0446$). В то время как в группе без эпикардиального ожирения в 2 раза чаще встречался ССТД (52,9 % и 23,5 %, $p = 0,0478$). По типу порока группы также имели отличия. Так, в группе с эпикардиальным ожирением пациенты в 2 раза чаще имели сочетанный порок МК. У пациентов без эпикардиального ожирения в 2 раза чаще, по сравнению с пациентами с ожирением, встречалась недостаточность МК. Характер поражения клапанного аппарата, функциональный статус пациентов и коморбидный фон представлен в таблице (таблица 11).

Все пациенты, имеющие IV ФК (NYHA) ХСН относились к группе с эпикардиальным ожирением ($p = 0,0124$), кроме того, в данной группе дистанция ТШХ была значимо ниже по сравнению с лицами без эпикардиального ожирения ($p = 0,0142$).

Таблица 11 – Характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$)

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ (n = 17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n = 34)	
Женский пол, n (%)	9 (52,9)	17 (50)	0,8445
Мужской пол, n (%)	8 (47,1)	17 (50)	0,8445
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65,0 [61,75; 69,0]	58,5 [51,0; 67,0]	0,1007
Курение, n (%)	9 (52,9)	14 (41,2)	0,4841
Этиология порока митрального клапана, n (%):			
Дегенеративные изменения	3 (17,7)	6 (17,7)	1
РБС	10 (58,8)	10 (29,4)	0,0446
ССТД	4 (23,5)	18 (52,9)	0,0478
Тип порока митрального клапана, n (%):			
Стеноз МК	0	2 (5,9)	0,3124
Недостаточность МК	6 (35,3)	24 (70,6)	0,0168
Сочетанный порок МК	11 (64,7)	6 (23,5)	0,0045
Комбинированный порок, n (%):			
С недостаточностью/стенозом АК	3 (17,6)	5 (14,7)	0,7875
С недостаточностью ТК	3 (17,6)	8 (23,5)	0,6336
Характеристика ритма сердца, n (%):			
Синусовый	4 (23,5)	22 (64,7)	0,0060
ФП/ТП:	13 (76,5)	12 (35,3)	0,0060
Пароксизмальная	3 (17,6)	4 (11,8)	0,5688
Персистирующая	6 (35,3)	4 (11,8)	0,0482
Постоянная	4 (23,5)	4 (11,8)	0,2809
ЖЭС (IVa – V градации по Lown)	6 (35,3)	3 (8,8)	0,0206

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ > 115,1 см ³ (n = 17)	С объемом ЭЖТ ≤ 115,1 см ³ (n = 34)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Lq; Uq]	32,4 [28,0; 37,08]	23,8 [21,98; 26,62]	< 0,001
Стадии ХСН, n (%):			
I	0	3 (8,8)	0,2113
IIA	10 (58,8)	23 (67,6)	0,5383
IIB	7 (41,2)	8 (23,5)	0,1967
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
I	0	0	
II	6 (35,3)	23 (67,6)	0,0294
III	8 (47,1)	11 (32,4)	0,3106
IV	3 (17,6)	0	-
Дистанция ТШХ, м, Ме [Lq; Uq]	276,0 [234,0; 320,0]	366,0 [272,0; 416,0]	0,0142
ИБС, не требующая реваскуляризации, n (%)	5 (29,4)	12 (35,3)	0,6775
Скорость клубочковой фильтрации СКД EPI, мл/мин/1,73м ² , Ме [Lq; Uq]	64,0 [54,51; 86,45]	72,7 [59,5; 91,6]	0,3325
ХБП 3А-5 стадии, n (%)	6 (35,3)	7 (20,6)	0,2607
СД 2 типа, n (%)	5 (29,4)	5 (14,7)	0,2170
АГ, n (%)	14 (82,4)	20 (58,8)	0,0962
ХОБЛ, n (%)	5 (29,4)	3 (8,8)	0,0592
Бронхиальная астма, n (%)	0	1	0,4795
Патология щитовидной железы, n (%)	2 (11,8)	4 (11,8)	1
ОНМК, n (%)	3 (17,6)	3 (8,8)	0,3613
Онкопатология, n (%)	1 (5,9)	2 (5,9)	1

Оценив принимаемую медикаментозную терапию, был сделан вывод о том, что бета-адреноблокаторы и антикоагулянты принимали значительно большее количество пациентов, имеющих объем ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$. Как было сказано выше, это, по-видимому, обусловлено значительно большим количеством лиц с высокой градацией ЖЭС и нарушением ритма по типу ФП/ТП в группе 1 (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика медикаментозного лечения пациентов до оперативного вмешательства в зависимости от наличия эпикардального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$).

Группа препаратов	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $>115,1 \text{ см}^3$ (n=17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n=34)	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	17 (100)	22 (64,7)	0,0055
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	1 (5,9)	1 (2,9)	0,6135
Статины, n (%)	12 (70,6)	15 (44,1)	0,0771
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	5 (29,4)	8 (23,5)	0,6528
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	5 (29,4)	11 (32,4)	0,8327
Блокаторы рецептора ангиотензина-II, n (%)	6 (35,3)	7 (20,6)	0,2607
Антикоагулянты, n (%)	14 (82,4)	11 (32,4)	0,0009
Диуретики, n (%)	14 (82,4)	21 (61,8)	0,1391
Антиаритмические препараты, n (%)	1 (5,9)	2 (5,9)	1
Антагонисты альдостерона, n (%)	12 (70,6)	15 (44,1)	0,0771
Дапаглифлозин, n (%)	5 (29,4)	8 (23,5)	0,6528

Оценивая особенности структурно-функциональных нарушений желудочков сердца по данным трансторакальной ЭхоКГ, выявлено, что в группе с эпикардиальным ожирением был значимо больший размер и объем ЛП по сравнению с группой без ожирения (таблица 13).

Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с увеличением ЛП на В-коэффициент 0,009 ($p = 0,0001$) и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на В-коэффициент 0,1224 ($p = 0,0456$). По данным многофакторного регрессионного анализа объем ЭЖТ сохранял значимую ассоциацию с увеличением размера ЛП при введении в модель СД 2 типа, АГ, поражения коронарных артерий, ХОБЛ, возраста и пола, нивелируя влияние других факторов (В-коэффициент 0,01 ($p < 0,001$)). При дополнительном введении в модель поражение МК по типу стеноза, недостаточности или сочетанного поражения влияние объема ЭЖТ на увеличение размера ЛП сохраняется (В-коэффициент 0,01, $p < 0,001$, В-коэффициент 0,009, $p = 0,002$, В-коэффициент 0,009, $p = 0,003$, соответственно), нивелируя влияние других факторов.

По данным многофакторного регрессионного анализа сохранялось значимое влияние объема ЭЖТ на увеличение КСО ЛЖ при нивелировании влияния СД 2 типа, АГ, ФП, наличия поражений коронарных артерий, возраста и пола (В-коэффициент 0,141, $p = 0,044$). При принудительном введении в модель дополнительно поражения порока МК по типу его недостаточности или сочетанного поражения МК, значимость влияния объема ЭЖТ на увеличение КСО ЛЖ сохраняется (В-коэффициент 0,172, $p = 0,013$ и В-коэффициент 0,165, $p = 0,025$), а также поражение МК по типу его недостаточности ассоциируется с увеличением КСО ЛЖ на В-коэффициент 14,401 ($p=0,029$).

Таблица 13 – Параметры ремоделирования сердца пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардальной жировой ткани > 115,1 см³)

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ >115,1 см ³ (n = 17)	С объемом ЭЖТ ≤115,1 см ³ (n = 34)	
Масса миокарда, г, Ме [Lq; Uq]	295 [199,75; 344,3]	229 [175; 297]	0,1588
ИММ ЛЖ, г/м ² , Ме [Lq; Uq]	140 [103; 166,5]	129 [108; 155]	0,8416
ИММ ЛЖ больше нормы, n (%)	15 (88,2)	31 (91,2)	0,7416
КСР ЛЖ, см, Ме [Lq; Uq]	4 [3,47; 4,5]	3,8 [3,1; 4]	0,0887
КДР ЛЖ, см, Ме [Lq; Uq]	5,9 [5,47; 6,32]	5,8 [4,9; 6,7]	0,4530
КСО ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	50 [41,75; 62,5]	43 [34,5; 58]	0,1574
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	142 [97,75; 167,5]	126 [93,5; 153]	0,3953
ФВ ЛЖ, %, Ме [Lq; Uq]	61 [55,75; 64,5]	64 [59,75; 66,5]	0,1005
Ударный объем ЛЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	85 [56,25; 97]	73 [56,75; 95,5]	0,5628
Размер ЛП, см, Ме [Lq; Uq]	5,8 [5,15; 6,65]	5,2 [4,5; 5,6]	0,0145
Объем ЛП, мл, Ме [Lq; Uq]	149 [113,25; 209,75]	114,0 [97,5; 144]	0,0383
Индексированный объем ЛП, мл/м ² , Ме [Lq; Uq]	74 [55; 93,5]	61 [50; 75]	0,1647
Площадь ЛП, см ² , Ме [Lq; Uq]	37 [30,5; 46,75]	39 [28,45; 48,25]	0,8072
Объем правого предсердия, мл, Ме [Lq; Uq]	96,0 [75,75; 113,25]	65,0 [50; 86]	0,0118

Продолжение таблицы 13

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ >115,1 см ³ (n = 17)	С объемом ЭЖТ ≤115,1 см ³ (n = 34)	
Площадь правого предсердия, см ² , Ме [Lq; Uq]	27,8 [24; 30,5]	23,8 [16,9; 25,75]	0,0918
Индексированный объем правого предсердия, мл/м ² , Ме [Lq; Uq]	49,0 [37,25; 61,5]	36,5 [29; 44]	0,0537
Базальный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	3,9 [3,37; 4,27]	3,5 [3,17; 4]	0,3873
Поперечный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	3,0 [2,8; 3,42]	2,9 [2,5; 3,25]	0,2850
Продольный размер ПЖ, см, Ме [Lq; Uq]	6,8 [6,72; 7,77]	6,9 [6,35; 7,55]	0,5875
Конечный диастолический объем ПЖ, мл Ме [Lq; Uq]	116,0 [60,5; 121,25]	96,5 [74; 122,5]	0,8748
КСО ПЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	59,0 [36; 67,5]	52,5 [41,5; 64,5]	0,8501
Ударный объем ПЖ, мл, Ме [Lq; Uq]	50,0 [31,75; 55]	42,0 [37,5; 62]	0,5492
ФИП ПЖ, %, Ме [Lq; Uq]	38,0 [30,5; 45]	45,0 [36,8; 48,5]	0,1335
ФИП ПЖ < 36 %, n (%)	4 (23,5)	5 (14,7)	0,2231
ФВ ПЖ, % Ме [Lq; Uq]	46,0 [37; 47,75]	48,5 [43; 54]	0,0945
ФВ ПЖ ≤ 45%, n (%)	4 (23,5)	11 (32,4)	0,085
TAPSE, см, Ме [Lq; Uq]	1,6 [1,5; 1,9]	2 [1,7; 2,3]	0,0188
TAPSE < 1,7 см, n (%)	10 (58,8 %)	8 (23,5 %)	0,0190
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме [Lq; Uq]	50,0 [41,0; 61,25]	42,0 [31,0; 60,0]	0,4532

Продолжение таблицы 13

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ >115,1 см ³ (n = 17)	С объемом ЭЖТ ≤115,1 см ³ (n = 34)	
TAPSE, мм/систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Me [Lq; Uq]	0,32 [0,26; 0,49]	0,42 [0,3; 0,63]	0,1779
Степень трикуспидальной регургитации			
I	5 (29,4)	19 (55,9)	0,0771
II	7 (41,2)	4 (11,8)	0,0171
III	2 (11,8)	6 (17,6)	0,5898
IV	1 (5,9)	1 (2,9)	0,6135
GLS LV, %, Me [Lq; Uq]	-15,6 [-18,9; -13,37]	-19 [-21,37; -13,25]	0,0996
Нарушенная GLS LV, n (%)	9 (52,9)	13 (38,2)	0,1024
GLS LV у лиц с ФП/ТП, %, Me [Lq; Uq]	-15,7 [-18,9; -13,68]	-16,8 [-20,85; -12,85]	0,6556
GLS LV у лиц с синусовым ритмом, %, Me [Lq; Uq]	-14,65 [-17,4; -12,65]	-19,0 [-22,6; -15,35]	0,1875
GLPS RV, %, Me [Lq; Uq]	-17 [-23,3; -13,47]	-18,55 [-24,3; -16,0]	0,2870
Нарушенная GLPS RV, n (%)	7 (41,2)	18 (52,9)	0,8844
GLPS RV у лиц с ФП/ТП, %, Me [Lq; Uq]	-14,0 [-23,3; -12,98]	-18,1 [-23,25; -16,15]	0,4940
GLPS RV у лиц с синусовым ритмом, %, Me [Lq; Uq]	-20,1 [-23,6; -15,3]	-19,0 [-25,43; -15,88]	0,8240

Увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с увеличением объема ЛП на В-коэффициент 0,447 ($p = 0,032$). При принудительном введении в модель многофакторного регрессионного анализа СД 2 типа, АГ, поражения коронарных артерий, ХОБЛ, возраста и пола объем ЭЖТ сохранял значимое влияние на увеличение объема ЛП, нивелируя другие факторы (В-коэффициент 0,538, $p = 0,024$), за исключением АГ, также оказывающей влияние на увеличение объема ЛП (В-коэффициент 50,205, $p = 0,039$). При дополнительном введении в модель поражения МК по типу стеноза значимость влияния ЭЖТ на объем ЛП также сохранялась (В-коэффициент 0,503, $p = 0,036$), нивелируя другие факторы. При введении в модель поражения МК по типу его недостаточности или сочетанного поражения предикторы увеличения объема ЛП в модели не выявляются.

Кроме того, обнаружена ассоциация объема ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ с изменением структурно-функциональных особенностей правых камер сердца. Так, пациенты с проявлениями эпикардального ожирения имели значимо больший объем правого предсердия (ПП) по сравнению с группой без ожирения (96,0 [75,75; 113,25] мл против 65,0 [50,0; 86,0] мл, $p = 0,0118$), а также меньшую систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (1,6 [1,5; 1,9] см против 2 [1,7; 2,3] см, $p = 0,0188$) (таблица 13). По результату однофакторного регрессионного анализа наличие объема ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ увеличивает шанс выявления сниженной систолической функции ПЖ в виде TAPSE $< 1,7 \text{ см}$ в 4,6 раз (ОШ 4,6, 95 % ДИ 1,2543–16,7481, $p = 0,0213$). Наличие эпикардального ожирения (по данным МСКТ) ассоциировано с уменьшением систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана на В-коэффициент - 0,299 ($p = 0,015$). По данным многофакторного регрессионного анализа влияние объема ЭЖТ на уменьшение TAPSE сохраняло значимость при принудительном введении в модель СД 2 типа, АГ, ХОБЛ, поражения коронарных артерий, пола и возраста, нивелируя влияние других факторов (В-коэффициент - 0,299, $p = 0,031$). При принудительном введении в модель поражение МК по типу его стеноза влияние объема ЭЖТ на уменьшение TAPSE сохранялось (В-коэффициент 0,317, $p = 0,024$), нивелируя другие факторы. При введении в модель

поражения МК по типу недостаточности или сочетанного поражения предикторы уменьшения TAPSE в модели не выявляются.

По данным логистического регрессионного анализа объем ЭЖТ $> 93,9 \text{ см}^3$ (медиана объема ЭЖТ в общей группе пациентов) является предиктором нарушенной продольной деформации ЛЖ у пациентов с приобретенным пороком МК до оперативного вмешательства (ОШ 3,75, 95 % ДИ 1,0757–13,0731, $p = 0,0380$), а также у пациентов с объемом ЭЖТ $> 93,9 \text{ см}^3$ была ниже ФВ ЛЖ (65,0 [63,0; 70,0] % vs 61,0 [58,0; 65,0] %, $p = 0,021$) и больше размер ЛП (5,68 [5,35; 6,0] vs 4,98 [4,67; 5,29], $p = 0,003$, $p = 0,003$). Увеличение объема ЭЖТ на 1 см^3 ассоциировано с ухудшением GLS LV на В-коэффициент 0,034 ($p = 0,023$). Однако, при выполнении многофакторного регрессионного анализа введение в модель СД 2 типа ассоциировано с ухудшением GLS LV на В-коэффициент 3,845 ($p = 0,032$) при нивелировании объема ЭЖТ.

Как было указано ранее, большая часть пациентов с приобретенным пороком МК, имеющая нарушение ритма сердца по типу ФП/ТП, относилась к группе с эпикардиальным ожирением. В связи с этим возникает вопрос о первопричинах структурных изменений миокарда: эффекты эпикардиального ожирения могут быть обусловлены и наличием ФП/ТП у данных пациентов.

С целью определения связи нарушений ритма по типу ФП/ТП, регистрируемых до оперативного вмешательства, и эпикардиального ожирения с характером ремоделирования сердца, проведено сравнение параметров ЭхоКГ между анализируемыми группами пациентов в зависимости от наличия ФП/ТП. Среди пациентов, имеющих ФП/ТП, 13 пациентов имели эпикардиальное ожирением (52 %, $p = 0,8415$). Среди пациентов, имеющих синусовый ритм, только 4 пациента были с эпикардиальным ожирением (15,4 %, $p = 0,0004$).

Показатели ремоделирования миокарда пациентов в зависимости от наличия эпикардиального ожирения с учетом ФП/ТП также имели значимые различия по таким параметрам как размер ЛП (6,19 [5,72; 6,67] см vs 5,51 [5,09; 5,92] см, $p = 0,027$) и ФИП ПЖ, который был значимо ниже в группе с эпикардиальным ожирением (33,43 [24,40; 42,46] % vs 43,7 [38,37; 49,03] %, $p = 0,026$). Данный факт

позволяет предполагать, что не только ФП, но и эпикардальное ожирение является фактором, определяющим ремоделирование миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК.

Таким образом, наличие эпикардального ожирения, оцененного с помощью МСКТ, ассоциировано с наличием нарушений ритма сердца по типу ФП, а также наличием желудочковой экстрасистолии градации по Lown IVA–V у пациентов с приобретенным пороком МК, требующего хирургической коррекции. Пациенты с эпикардальным ожирением имели значимо больший размер и объем ЛП, значимо больший объем ПП, хуже систолическую функцию правых отделов сердца, выявлена ассоциация увеличения объема ЭЖТ с увеличением КСО ЛЖ. Кроме того, объем ЭЖТ $> 93,9 \text{ см}^3$ является предиктором выявления нарушенной продольной деформации ЛЖ.

3.2.3 Связь показателей компонентов состава тела, оцененных с помощью биоимпедансометрии, с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Биоимпедансный анализ позволяет на основе измеренных значений электрического сопротивления тела человека и антропометрических данных оценить компонентный состав тела, в том числе процентное содержание общей жировой ткани [106]. При этом биоимпедансный анализ является простым и удобным методом, с помощью которого можно отличить мышечную массу от жировой в отличие от такого показателя как ИМТ.

По результатам проведенной биоимпедансометрии пациентам ($n = 45$) выявлено, что среднее содержание жира в организме у пациентов с пороком МК было повышено как у женщин (норма в зависимости от возраста 18–37 %), так и у мужчин (норма в зависимости от возраста 8–23 % [157]): Ме 38,7 [33; 43,1] % и 24,7 [19,1; 28,0] %, соответственно. По данным однофакторного линейного регрессионного анализа у пациентов с ППС МК до оперативного вмешательства

увеличение содержания жира в организме на 1 % ассоциировано с уменьшением дистанции теста шестиминутной ходьбы (В-коэффициент - 3,6825, $p = 0,038$), а также с увеличением размера ЛП (В-коэффициент 0,02316, $p = 0,034$). Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия избыточного содержания жира в организме по данным биоимпедансометрии представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства в зависимости от наличия избытка жира по данным биоимпедансометрии

Показатель	Группа		p
	Есть избыток жира (n = 26)	Нет избытка жира (n = 19)	
Женский пол, n (%)	12 (46,2)	10 (52,6)	0,669
Возраст, лет, Me [Lq; Uq]	65 [56; 66]	65 [54,1; 69,2]	0,440
ИМТ, кг/м ² , Me [Lq; Uq]	28,7 [25,9; 32,5]	22,7 [21,5; 23,8]	<0,001
Окружность талии, см, Me [Lq; Uq]	103 [97; 112]	87 [76,6; 89,5]	0,0001
ХБП 3А стадии и выше, n (%)	9 (34,6)	1 (5,3)	0,011
ФП/ТП, n (%)	15 (57,7)	7 (36,8)	0,045
СД 2 типа, n (%)	6 (23,1)	2 (10,5)	0,157
АГ, n (%)	19 (73,1)	10 (52,6)	0,095
ОНМК, n (%)	3 (11,5)	2 (10,5)	0,655
ИБС, n (%)	9 (34,6)	4 (21,1)	0,166
ХСН стадии, n (%):			
I	2 (7,7)	1 (5,3)	0,564
IIА	17 (65,4)	13 (68,4)	0,355
IIВ	7 (26,9)	5 (26,3)	0,945
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
II	14 (53,8)	12 (63,2)	0,694
III	9 (34,6)	7 (36,8)	0,617
IV	3 (11,5)	0	
Курение (в настоящий момент или в прошлом), n (%)	15 (57,7)	6 (31,6)	0,049

Нормальный уровень содержания висцерального жира в организме по данным весов, измеряемый в условных единицах (1 единица соответствует 10 см² жира на поверхности внутренних органов), составляет от 1 до 12 условных единиц [2]. Избыток висцерального жира (≥ 13 условных единиц) имели 16 (35,6 %) пациентов, без значимых различий между полом (10 мужчин и 6 женщин), $p = 0,317$. Выявлено, что увеличение висцерального жира на 1 условную единицу по данным биоимпедансометрии ассоциировано с увеличением массы миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии на В-коэффициент 8,117 ($p = 0,002$). Кроме того, у пациентов с избыточным содержанием жира, оцененным с помощью биоимпедансного анализа, наиболее часто имела место ХБП 3А стадии и выше ($p = 0,011$), а также нарушение ритма сердца по типу ФП/ТП ($p = 0,045$) (таблица 14).

По результатам проведенного ROC-анализа содержание общего жира по данным биоимпедансометрии > 38 % с чувствительностью 90 % и специфичностью 83,9 % ассоциировано с наличием у пациента ХБП 3А стадии и выше (AUC = 0,803, 95 % ДИ 0,649–0,911, $p = 0,002$) (рисунок 11). По данным логистического регрессионного анализа содержание жира > 38 % увеличивает шанс выявления ХБП 3А стадии и выше в 37,5 раз (ОШ 37,5, 95 % ДИ [3,952–355,780], $p = 0,002$).

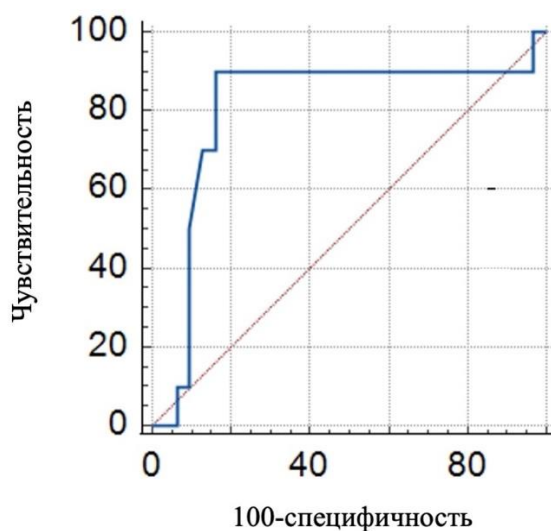


Рисунок 11 – ROC-кривая связи уровня содержания жира в организме по данным биоимпедансометрии с наличием хронической болезни почек 3А стадии и выше у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана (AUC = 0,803, $p = 0,002$)

Наличие висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии увеличивает шанс выявления ритма ФП/ТП у пациентов с пороком МК в 3,6 раз (ОШ 3,6, 95 % ДИ 0,9848–13,1598, $p = 0,046$).

Таким образом, увеличение содержания жира в организме по данным биоимпедансометрии ассоциируется с более выраженным ремоделированием левых камер сердца и более высоким риском выявления нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП у пациентов с пороком МК до оперативного вмешательства.

С целью сопоставления полученных данных по биоимпедансометрии и МСКТ выполнено сравнение наличия признаков ожирения согласно биоимпедансометрии с висцеральным ожирением по данным МСКТ. Выявлено, что среди лиц, имеющих висцеральное ожирение, оцененное с использованием МСКТ, 84,0 % ($n = 21$) имеют повышенное содержание жира ($p < 0,001$) и 52,0 % ($n = 13$) имеют висцеральное ожирение по биоимпедансному анализу ($p = 0,013$). Шансы наличия повышенного содержания жира в организме согласно биоимпедансометрии в группе с висцеральным ожирением выше в 15,750 раз, по сравнению с группой без висцерального ожирения (95 % ДИ 3,613–68,658, $p < 0,001$). Шансы наличия избыточного содержания висцерального жира согласно биоимпедансометрии в группе с висцеральным ожирением выше в 6,139 раза, по сравнению с группой без висцерального ожирения (95% ДИ 1,430–26,348, $p = 0,013$). Таким образом, биоимпедансный анализ может использоваться в качестве первого этапа для верификации висцерального ожирения и для динамического его контроля.

Подводя итог в настоящем разделе исследования, отмечено, что висцеральные проявления ожирения, оцененные с помощью различных методов, являются факторами, ассоциированными с неблагоприятным ремоделированием миокарда, влияя на размеры и объемы камер, функцию желудочков сердца, а также с наличием нарушения ритма сердца по типу ФП/ТП и высокой градации ЖЭС (IVA–V градации по Lown) у пациентов с приобретенным пороком МК, требующего хирургической коррекции.

По результатам настоящего исследования отмечено, что висцеральное ожирение, оцененное с помощью МСКТ, ассоциируется с увеличением объемов и

размеров полостей сердца, ухудшением деформации миокарда левого желудочка, систолической функции правого желудочка, а также наличием ЖЭС IVA–V градации по Lown.

Эпикардальное ожирение, также оцененное с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, ассоциировано с увеличением размера и объема ЛП, КСО ЛЖ, объема ПП, ухудшением систолической функции правых отделов сердца, а также с наличием нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП и ЖЭС IVA–V градации по Lown. Кроме того, объем ЭЖТ $> 93,9 \text{ см}^3$ является предиктором нарушенной GLS LV.

По данным биоимпедансометрии увеличение содержания жира в организме, в том числе висцерального, ассоциируется с более выраженным ремоделированием левых камер сердца и более высоким риском выявления нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП.

Обсуждая представленные в настоящем разделе исследования результаты, следует остановиться на главных аспектах их новизны. Во-первых, в настоящем исследовании, в отличие от ранее проведенных, использован комплекс методов оценки ожирения и его различных проявлений: МСКТ для оценки висцерального и эпикардального ожирения, а также биоимпедансометрия для оценки процентного содержания жира и определения висцерального ожирения; для диагностики процесса ремоделирования миокарда использована более чувствительная система оценки – оценка деформации желудочков сердца (strain), систолической функции ПЖ по данным 2-мерной ЭхоКГ (TAPSE и ФИП ПЖ) и оценка ФВ ПЖ по данным 3-мерной ЭхоКГ, при этом, приведена характеристика процессов ремоделирования не только левых, но правых отделов сердца.

Действительно, антропометрические измерения являются простыми и удобными методами, однако их точность при оценке ожирения подвергается сомнению, поскольку показатель ИМТ не способен отразить истинную картину композиционного состава тела. В связи с этим необходима более тщательная оценка составляющих ожирения при помощи иных методов [66]. Известно, что такой индекс как соотношение талии и бедер более успешен в прогнозировании СН, чем ИМТ [184], однако, он также не оценивает характеристику подкожной и

висцеральной жировой ткани. Даже при нормальных значениях ИМТ иногда выявляются метаболические осложнения, характерные для пациентов с ожирением, например, дислипидемия или инсулинорезистентность [39]. Встречаются и противоположные ситуации, когда пациент с ИМТ > 30 кг/м² является метаболически здоровым [159]. Аномалии именно на уровне жировой ткани могут быть ключевыми факторами, которые регулируют системный метаболизм и приводят к поражению миокарда, независимо от ИМТ [38].

Значимость результатов нашего исследования связана с тем, что в качестве маркеров ожирения были использованы площадь ВЖТ и объем ЭЖТ, оцененные с помощью МСКТ, которые имеют более высокую диагностическую ценность по сравнению с традиционными показателями, как окружность талии и ИМТ. Другой методикой, использованной в настоящем исследовании для оценки висцерального ожирения, являлась биоимпедансометрия, определяющая компонентный состав тела. Ранее было показано, что преобладание индекса жировой массы по данным биоимпедансометрии связано с повышенным риском развития аортального стеноза и таких сердечно-сосудистых событий, как ИБС, ФП, АГ, ХСН, транзиторная ишемическая атака и инсульт, тромбоз глубоких вен, заболевания периферических артерий [106]. Однако, биоимпедансометрия не позволяет количественно оценить объем и площадь ВЖТ.

Следует акцентировать внимание на том, что в настоящем исследовании ИМТ не был характеристикой, точно отражающий фенотип пациента с ППС. Разделение пациентов по ИМТ (≥ 30 кг/м²) не дало существенных различий в генезе и типе порока МК. Согласно результатам настоящего исследования у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих ожирение согласно ИМТ (≥ 30 кг/м²), также значимо чаще выявлялось ФП, чем у лиц без ожирения: 11 (73,3 %) vs 4 (26,7 %), $p = 0,03$. Однако, не выявлено ассоциации с наличием ЖЭС высокой градации ($p = 0,423$). Пациенты с ожирением, согласно ИМТ, также характеризовались более частым наличием высокого ФК IV (NYHA) ХСН ($p = 0,002$). Однако, не выявлено значимой разницы в дистанции ТШХ ($p = 0,136$).

Стоит отметить, что в зависимости от наличия ожирения, согласно ИМТ, не выявлено значимых различий в КСР ЛЖ ($p = 0,570$), КДР ЛЖ ($p = 0,767$), КСО ЛЖ ($p = 0,678$), ММ ЛЖ ($p = 0,110$), ИММ ЛЖ ($p = 0,641$), в то время как выявлена связь данных параметров с висцеральными проявлениями ожирения. При этом также выявлен больший размер ЛП у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² (5,96 [5,45–6,47] см vs 5,11 [4,87–5,35] см, $p < 0,001$), однако не выявлено связи с объемом ЛП ($p = 0,064$) и GLS LV ($p = 0,106$). Наличие ожирение по ИМТ было также ассоциировано с увеличением объема ПП (88,0 [70,5–108,5] мл vs 65,0 [49,0–94,5] мл, ($p = 0,048$), но не выявлено связи со значением TAPSE ($p = 0,087$), ФВ ПЖ ($p = 0,214$) и ФИП ПЖ ($p = 0,257$).

При этом пациент с ППС и ожирением, оцененным более специфичными и чувствительными методами, имеет «свой» фенотип. Так, результаты настоящего исследования продемонстрировали, что выявление у пациентов с ППС висцерального ожирения с использованием МСКТ-критериев ассоциировано с такими фенотипическими признаками как женский пол и более частое выявление желудочковых нарушений ритма, а наличие эпикардального ожирения ассоциировано с более частым выявлением ФП и желудочковых нарушений ритма. Кроме того, наличие висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии (≥ 13 условных единиц) увеличивает шанс выявления ритма ФП/ТП у пациентов с пороком МК в 3,6 раз (ОШ 3,6, 95 % ДИ 0,9848–13,1598, $p = 0,046$).

Связь выраженности висцерального ожирения, в том числе его эпи- и перикардальной составляющей с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца подтверждена в ряде исследований [86, 155]. В исследовании Shulz A. и соавторов (2024) [186] увеличение объема ЭЖТ ассоциировалось с наличием ФП у пациентов с СНсФВ ($p = 0,045$). Работа Ионина В. А. и соавторов (2015) [148] демонстрирует связь увеличения размера ЭЖТ с риском развития ФП у лиц с метаболическим синдромом. Другие исследования показали связь объема ЭЖТ с развитием рецидивов ФП после аблации [209, 35]. Известно, что увеличение толщины ЭЖТ ассоциируется с увеличением объема ЛП, фиброзом ЛП и превосходит по

сравнению с ИМТ роль в развитии ФП [28]. Предполагается, что причиной проаритмогенного действия ЭЖТ является увеличение объема ЭЖТ, ведущее к нарушению метаболизма свободных жирных кислот с формированием воспалительного инфильтрата, электромеханическим изменениям в тканях, что приводит к фиброзу [100], гипертрофии, ремоделированию ЛП и возникновению ФП [61]. Кроме того, секреция адипокинов, влияющих на прилегающий миокард, приводит к окислительному стрессу, дисфункции, вызывая воспаление и фиброз миокарда, приводящих к структурному ремоделированию и сохранению ФП [143].

Известно, что ЭЖТ участвует не только в патогенезе ФП, но и влияет на развитие желудочковых нарушений ритма. Продемонстрирована связь между увеличением толщины и объема ЭЖТ и развитием желудочковых тахикардий при структурной патологии сердца [124], а также взаимосвязь толщины ЭЖТ и рецидивом желудочковой экстрасистолии после радиочастотной абляции [123]. Механизмами возникновения желудочковых нарушений ритма при эпикардальном ожирении также предполагаются увеличение объема ЭЖТ с повышением провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние на миокард и приводящие к электрическому ремоделированию желудочков, фиброзу, нарушениям стабильности потенциала действия кардиомиоцитов, которые вызывают ЖЭС [64].

Полученные нами данные еще раз подтверждают вклад ЭЖТ в структурно-функциональное ремоделирование сердца, что отражается в явлении нарушений ритма сердца. Подобные закономерности были ранее описаны у пациентов, преимущественно с атеросклеротическими заболеваниями. Результаты настоящего исследования позволяют утверждать о единых закономерностях патологического процесса при наличии у пациентов ожирения, независимо от основного патологического процесса.

На ранних стадиях заболевания, когда еще не развилась яркая клиническая картина ППС, не удастся выявить признаки ремоделирования и дисфункции сердца по данным стандартного протокола ЭхоКГ, поскольку они развиваются на более поздней стадии ППС, когда, вероятно, уже произошло необратимое повреждение миокарда необходимо использовать не только стандартные методы оценки

структурно-функциональных показателей ремоделирования сердца, но и расширять спектр оцениваемых показателей [204]. В настоящем исследовании в качестве маркеров ремоделирования миокарда использовали как стандартные параметры трансторакальной ЭхоКГ, такие как размеры и объемы камер сердца, так и более расширенный протокол с оценкой деформации миокарда желудочков сердца (strain), систолической функции ПЖ по данным двухмерной и трехмерной ЭхоКГ.

С учетом этого, одним из главных результатов настоящего исследования явилось подтверждение более выраженного ремоделирования левых и правых камер сердца у лиц с ППС и висцеральным ожирением до оперативного вмешательства. Это проявилось связью показателей продольной деформации левого желудочка, иных показателей, характеризующих ряд объемных показателей и систолическую дисфункцию левых и правых отделов сердца с площадью висцерального ожирения, объемом эпикардальной жировой ткани и данными биоимпедансометрии.

Принципиально важно, что большинство исследований, посвященных изучению структурно-функциональных особенностей камер сердца у лиц с висцеральным ожирением, анализируют в основном категорию пациентов с ИБС, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, ФП и метаболическим синдромом, а пациенты с ППС чаще составляют группу контроля или не включаются в данные исследования [61, 125, 62]. Данные о прогностической роли размера ЭЖТ также получены в основном для когорты кардиохирургических пациентов с сложной коронарной патологией, метаболическим синдромом, но не у лиц с ППС [15]. Существует ряд работ, демонстрирующих связь размера ЭЖТ с увеличением размера и ремоделированием ЛП, гипертрофией, фиброзом миокарда, ухудшением функции ЛЖ (как систолической, так и диастолической), а также с возникновением ФП и увеличением артериальной жесткости [84, 61, 79]. Высокие показатели артериальной жесткости у лиц с эпикардальным ожирением могут являться патофизиологическим механизмом, объясняющим развитие более выраженного структурно-функционального ремоделирования сердца [158]. Работа Schulz A. и соавторов (2024) [186], включающая пациентов с СН с сохраненной ФВ

продемонстрировала данные о связи ЭЖТ с признаками неблагоприятного ремоделирования миокарда. Так, по данным ЭхоКГ увеличение объема ЭЖТ ассоциировалось с нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ, ЛП и ПП в покое и при физической нагрузке, а также нарушением глобальной продольной деформации ПЖ при физической нагрузке.

Для когорты пациентов с ППС существующие данные ограничиваются ассоциацией размера ЭЖТ с наличием/выраженностью кальциноза клапанов левых камер сердца [38, 129]. В работе Guler S. и соавторов (2019) размер ЭЖТ положительно коррелировал с наличием кальциноза МК ($p < 0,001$, $r = 0,597$) [109]. В более раннем исследовании Alnabelsi T. S. и соавторов (2016) [181] также продемонстрирована корреляция между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью МСКТ, и отложениями кальция на митральном и аортальном клапанах.

Биоимпедансометрия, использованная в настоящем исследовании как маркер ожирения, также оказалась крайне важна с позиции клинической ценности. Продемонстрировало, что увеличение содержания общего жира в организме ассоциировано с увеличением размера ЛП и ММ ЛЖ по данным ЭхоКГ.

В рамках комплексного анализа компонентов висцерального ожирения важно оценить их влияние не только на ремоделирование левых камер сердца, но и структурно-функциональные нарушения ПЖ, что на настоящий момент изучено недостаточно. Имеющиеся в литературе данные, описывающие связь эпикардального ожирения и функции ПЖ, касаются в основном двух категорий пациентов: 1) с СД 2 типа и 2) с легочной артериальной гипертензией. Так, у пациентов с СД 2 типа при толщине ЭЖТ ≥ 5 мм наблюдалось более выраженное ухудшение систолической и диастолической функции ПЖ по сравнению с пациентами с толщиной ЭЖТ < 5 мм [127]. В пилотном исследовании, посвященном изучению роли ЭЖТ и систолической функции ПЖ у пациентов с легочной артериальной гипертензией, была продемонстрирована U-образная ассоциация толщины ЭЖТ с функцией ПЖ, а также с уровнем NT-proBNP [151].

В настоящем исследовании впервые продемонстрирована ассоциация различных компонентов висцерального ожирения с нарушением систолической

функции ПЖ у кардиохирургических пациентов с ППС МК. По данным трехмерной ЭхоКГ лица с висцеральным ожирением характеризовались более выраженным снижением ФВ ПЖ до коррекции порока по сравнению с пациентами без висцерального ожирения [67]. При этом, среди лиц с ФП, пациенты, имеющие висцеральное или эпикардальное ожирение, также характеризовались более низким значением ФИП ПЖ по сравнению с лицами без признаков ожирения. Кроме того, лица с эпикардальным ожирением характеризовались меньшей систолической экскурсией кольца трикуспидального клапана по сравнению с пациентами без эпикардального ожирения. Среди пациентов с ФП систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана была также значимо ниже в группе с висцеральным ожирением. Также нами было выявлено, что лица с эпикардальным ожирением характеризуются большим объемом ПП.

Стоит еще раз отметить, что существующие работы по изучению ЭЖТ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не включали изолированно пациентов с пороком МК, тем более кардиохирургических пациентов [177, 79]. В связи с чем требуется проведение дальнейших исследований по анализу вклада различных составляющих ожирения в современный портрет пациента с приобретенным пороком МК.

Безусловно, одной из причин большего патологического ремоделирования у пациентов с ожирением является свойственная им ФП/ТП, запускающая порочный круг в процессе ремоделирования. Вместе с тем, результаты настоящего исследования позволяют предполагать самостоятельный эффект ожирения как ускорителя процесса патологического ремоделирования при ППС.

Так, пациенты с синусовым ритмом в зависимости от наличия висцерального ожирения характеризовались меньшим значением систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана, большим размером выводного отдела правого желудочка, а среди лиц с ФП у пациентов с висцеральным ожирением выявлялось меньшее фракционное изменение площади ПЖ. В зависимости от наличия эпикардального ожирения среди лиц с ФП выявлено значимое различие в размере ЛП и фракционном изменении площади ПЖ.

Учитывая высокую распространенность ожирения и данные ряда исследований [38, 59], демонстрирующих важность висцерального/эпикардального ожирения в развитии патологического ремоделирования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, актуальность изучения ассоциаций ожирения и патологии миокарда при ППС и результаты настоящего исследования являются несомненными.

3.2.4 Связь висцерального и эпикардального ожирения с показателями качества жизни у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Оценка качества жизни, а также эмоционального фона у пациентов с приобретенным пороком МК является важным критерием тяжести состояния пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, а также может выступать в качестве критерия эффективности любого кардиохирургического вмешательства.

При сравнении показателей КЖ в зависимости от наличия висцерального ожирения пациенты с площадью ВЖТ $> 130 \text{ см}^2$ имели значимо ниже значение психического компонента здоровья (Mental Health) по сравнению с пациентами без признаков ожирения ($p = 0,0376$). Кроме того, пациентов с ожирением отличало и более высокое значение депрессии ($p = 0,0404$) (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная оценка уровня качества жизни и эмоционального статуса в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²)

Показатель	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения по данным МСКТ (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения по данным МСКТ (n = 22)	
Physical Functioning (физическое функционирование)	40,0 [23,75; 76,25]	67,5 [50,0; 77,5]	0,3192
Role-Physical (ролевое функционирование)	0,0 [0,0; 50,0]	12,5 [0,0; 87,5]	0,3324
General Health (общее здоровье)	52,0 [38,75; 72,0]	53,5 [40,0; 60,0]	0,6798
Bodily Pain (интенсивность боли)	62,0 [41,0; 100,0]	74,0 [56,5; 97,0]	0,9443
Vitality (жизненная активность)	45,0 [30,0; 66,25]	57,5 [45,0; 72,5]	0,1113
Social Functioning (социальное функционирование)	62,5 [56,37; 87,12]	87,5 [56,25; 100,0]	0,2298
Role-Emotional (ролевое эмоциональное функционирование)	33,33 [0; 66,67]	33,33 [24,98; 100,0]	0,1798
Mental Health (психическое здоровье)	56,0 [42,0; 66,0]	66,0 [54,0; 84,0]	0,0330
Physical Health (физический компонент)	41,1 [31,7; 49,0]	42,38 [34,28; 49,05]	0,6478
Mental Health (психический компонент)	41,5 [34,41; 48,02]	45,49 [40,03; 57,43]	0,0376
Опросник HADS			
Уровень тревоги	6,5 [5,0; 9,0]	5,0 [2,0; 6,5]	0,0513
Уровень депрессии	6,0 [3,0; 9,0]	3,0 [2,0; 5,5]	0,0404

Подобная закономерность проявлялась и при оценке эпикардиального ожирения. Так, при сравнении дооперационных показателей КЖ в группе с большим объемом ЭЖТ ($> 115,1 \text{ см}^3$) такие показатели как общее состояние здоровья (General Health), жизненная активность (Vitality), социальное функционирование (Social Functioning), ролевое функционирование (Role-Emotional), а также психическое здоровье (Mental Health) были значимо ниже, чем у пациентов в группе с объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (таблица 16).

Таблица – 16 Сравнительная оценка уровня качества жизни и эмоционального статуса в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардиальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$)

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $>115,1 \text{ см}^3$ (n=17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n=34)	
Physical Functioning (физическое функционирование)	37,5 [22,5; 62,5]	70,0 [47,5; 83,75]	0,0516
Role-Physical (ролевое физическое функционирование)	0,0 [0,0; 37,5]	0,0 [0,0; 75,0]	0,2715
General Health (общее здоровье)	40,0 [35,0; 52,0]	57,0 [46,25; 74,25]	0,0028
Vitality (жизненная активность)	45,0 [30,0; 57,5]	55,0 [45,0; 75,0]	0,0315
Bodily Pain (интенсивность боли)	62,0 [41,0; 94,0]	80,0 [53,75; 100,0]	0,1600
Social Functioning (социальное функционирование)	62,5 [50,0; 62,5]	87,5 [62,5; 100,0]	0,0025
Role-Emotional (ролевое эмоциональное функционирование)	16,65 [0,0; 33,33]	33,33 [33,3; 91,67]	0,0245
Mental Health (психическое здоровье)	54,0 [34,0; 60,0]	64,0 [56,0; 84,0]	0,0054
Physical Health (физический компонент)	37,04 [28,85; 47,12]	43,5 [35,95; 48,92]	0,2046
Mental Health (психический компонент)	39,11 [31,6; 41,71]	47,62 [40,84; 54,49]	0,0009
Опросник HADS			
Уровень тревоги	6,0 [4,0; 9,25]	6,0 [3,0; 8,25]	0,4037
Уровень депрессии	5,0 [3,0; 8,25]	4,0 [2,0; 7,0]	0,2124

Разделение пациентов в зависимости от наличия ожирения, согласно ИМТ (≥ 30 кг/м²) показало также как в зависимости от висцерального ожирения различие в уровне депрессии, с большим его значением в группе с ожирением (6,9 [4,6; 9,25] vs 4,5 [3,25; 5,72], $p = 0,04$), а кроме того в уровне тревоги (8,0 [5,85; 10,2] vs 5,16 [3,74; 6,58], $p = 0,026$). Также в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² как и в группах с висцеральными проявлениями ожирения отмечалось худшее значение психического компонента здоровья (50,0 [34,66; 65,34] vs 65,75 [58,4; 73,1], $p = 0,033$), но не в психическом здоровье ($p = 0,098$). Также как в группе с эпикардиальным ожирением пациенты с ИМТ ≥ 30 кг/м² имели хуже показатели социального функционирования (62,5 [50,0; 62,5] vs 81,0 [62,50; 100,00], $p = 0,025$), жизненной активности 41,1 [27,10; 55,04] vs 58,4 [50,65; 66,23], $p = 0,020$), общего состояния здоровья (40,0 [35,00; 55,00] vs 57,0 [45,00; 75,00], $p = 0,004$). При этом не наблюдалось существенного различия в ролевом функционировании ($p = 0,219$).

Таким образом, у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана, имеющих висцеральное и/или эпикардиальное ожирение, оцененные с использованием МСКТ, выявлены более низкие показатели КЖ и более высокий уровень депрессии по сравнению с пациентами без висцерального и/или эпикардиального ожирения.

Обсуждая представленные в настоящем разделе результаты следует признать, что показатели качества жизни является важными с позиции оценки клинической тяжести заболевания и эффективности различных видов вмешательства. Для пациентов с ППС изучение качества жизни имеет важную роль и в прогнозировании течения заболевания. Обеспечение удовлетворительного самочувствия имеет большую актуальность особенно для пациентов с многоклапанным поражением, имеющих исходно более тяжелый ФК ХСН (NYHA) [36]. Оценка КЖ у пациентов с ППС позволяет более взвешенно подойти к проблеме выбора способа и вида вмешательства, а также типа протеза для коррекции ППС [11]. Показатель КЖ напрямую связан с толерантностью пациентов к физическим нагрузкам, что во многом определяется показателями ремоделирования сердца и внутрисердечной гемодинамики пациентов [119]. Эмоциональное состояние пациента играет важную роль в темпе его физического

восстановления пациента и его приверженности мерам вторичной профилактики после выполнения оперативного вмешательства [13].

Качество жизни определяется также и наличием коморбидной патологии, демографическим статусом пациента [32]. Существуют данные о более низком значении по шкале физического функционирования у больных более старшего возраста с ППС и ИБС ($r = -0,31$, $p = 0,005$) [40]. В ранее проведенных исследованиях показано, что среди перенесших коронарное шунтирование, у женщин чаще выявлялся повышенный уровень тревожности, чем у мужчин, как в до- так и в послеоперационный период, что объяснялось более частым наличием у женщин СД и ожирения [135].

В нашем исследовании пациенты с приобретенным пороком МК до его хирургической коррекции, имеющие висцеральное ожирение, по шкалам оценки КЖ и эмоционального статуса демонстрировали более низкий психический компонент здоровья, более высокий уровень депрессии по сравнению с лицами без висцерального ожирения. Пациенты с эпикардальным ожирением характеризовались более низким общим состоянием здоровья, жизненной активности, социальным и ролевым эмоциональным функционированием, а также психического здоровья. Восприятие пациентом более низкого качества жизни является следствием степени выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики, а также функционального статуса пациентов. В свою очередь, наличие эпикардального ожирения у пациентов с ППС МК сказывается на более тяжелом ФК (NYHA) ХСН ($p = 0,0124$) с более низкой дистанцией в ТШХ ($p = 0,0142$).

Более низкие показатели качества жизни, а также повышенный уровень депрессии, несомненно, сказывается на течении заболевания кардиохирургических пациентов, а учитывая выявленный вклад висцерального/эпикардального ожирения в показатели КЖ, представляется важным оценка висцеральных проявлений ожирения для прогнозирования эмоционального и физического состояния пациентов с ППС и возможной их модификации.

3.2.5 Оценка уровней биомаркеров миокардиального напряжения в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Результаты анализа уровней биомаркеров миокардиального напряжения в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК представлены в таблицах 17, 18.

Таблица 17 – Концентрации биомаркеров миокардиального напряжения в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани $> 130 \text{ см}^2$), Me [Lq; Uq]

Биомаркер миокардиального напряжения	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения по данным МСКТ (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения по данным МСКТ (n = 22)	
sST2, нг/мл	25,9 [18,1; 31,1]	27,8 [21,8; 32,9]	0,2617
NTproBNP, пмоль/мл	15,7 [8,01; 36,9]	16,6 [1,5; 39,95]	0,5850

Таблица 18 – Концентрации биомаркеров миокардиального напряжения в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардиальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$), Me [Lq; Uq]

Биомаркер миокардиального напряжения	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $>115,1 \text{ см}^3$ (n=17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n=34)	
sST2, нг/мл	28,87 [26,1; 31,97]	24,5 [17,5; 32,3]	0,2046
NTproBNP, пмоль/мл	13,85 [7,55; 47,58]	11,8 [1,49; 34,54]	0,6390

По данным лабораторного исследования значимых различий в концентрации сывороточных биомаркеров между группами в зависимости от наличия висцерального/эпикардального ожирения не выявлено.

3.3 Адипокиновый статус и уровень экспрессии генов жировой ткани у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

В настоящее время возрастает интерес к изучению ВЖТ как активного эндокринного органа, продуцирующего ряд биологически активных веществ, в том числе адипокины, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины, свободные жирные кислоты и другие. Учитывая, что ЭЖТ расположена непосредственно на миокарде внутри висцерального перикарда, высока вероятность влияния продуцируемых ЭЖТ веществ на развитие метаболических, воспалительных нарушений в миокарде [61, 17].

Известно, что ЭЖТ обладает кардиозащитными функциями – метаболической, питательной, термогенной, регуляторной, механической [149]. При патологическом увеличении ЭЖТ механизмами структурно-функционального ремоделирования сердца предполагаются окислительные процессы, дисфункция митохондрий, нарушение баланса секретируемых адипокинов, воспалительный процесс и фиброз, прямое влияние на миокард свободных жирных кислот [61, 17].

Адипокины – специфические цитокины, вырабатываемые в основном адипоцитами жировой ткани, а также некоторыми другими типами клеток [185]. К основным провоспалительным адипокинам относят лептин, резистин, висфатин, хемерин, липокалин-2, к противовоспалительным – адипонектин, оментин, програнулин. Дисбаланс адипокинов ассоциирован с воспалением и повреждением тканей, что приводит к эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, электромеханическим изменениям миокарда [85].

При избыточном количестве эпикардального жира у пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями наблюдается более высокий локальный провоспалительный профиль цитокинов ЭЖТ, приводящий к локальному воспалению, при этом не влияя на уровень воспалительных маркеров в крови [169, 150].

В настоящем исследовании проведен анализ связи выраженности эпикардального и висцерального ожирения с адипокиновым статусом и уровнем экспрессии гена адипонектина и лептина, а также анализ связи адипокинового статуса с характером ремоделирования сердца у пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции порока МК.

3.3.1 Связь выраженности эпикардального и висцерального ожирения с адипокиновым статусом пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Размер адипоцитов ЭЖТ и ВЖТ значительно не меняется при больших объемах жировой ткани по сравнению с адипоцитами ПЖТ, поэтому висцеральная жировая ткань рассматривается не в качестве резервуара энергии, а в основном является иммунологически активным депо [118, 148]. При увеличении количества висцерального жира происходит дисбаланс в виде увеличения провоспалительных и уменьшения противовоспалительных адипокинов [145]. Известно, что уровень лептина прямо коррелирует с ИМТ [187], а продукция и, следовательно, концентрация адипонектина в сыворотке крови, при ожирении снижается, при этом его синтез в адипоцитах увеличивается [82]. Таким образом, снижение продукции адипонектина при ожирении рассматривается как компенсаторный механизм для ограничения роста жировой ткани, однако механизм обратной связи точно неясен. Референсные значения уровня адипокинов в крови общеприняты: уровень лептина у женщин 3,7–11,1 нг/мл, у мужчин 2–5,6 нг/мл [194], адипонектина – у женщин 12–30 мг/мл, у мужчин 8–30 мг/л [72], резистина – 5–9 нг/мл [55]).

В настоящем исследовании по результатам лабораторного исследования уровня адипокинов в сыворотке крови выявлено, что в общей когорте пациентов с приобретенным пороком МК обнаружен повышенный уровень лептина и резистина (таблица 19).

Таблица 19 – Уровень адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана, Me [Lq; Uq]

Адипокины	Значение n = 51
Адипонектин, мкг/мл	13,39 [10,91; 15,62]
Лептин, нг/мл	16,04 [4,16; 39,03]
Резистин, нг/мл	15,22 [8,42; 17,38]

У лиц с висцеральным ожирением (площадь ВЖТ > 130 см²) уровень лептина был значимо выше, а уровень адипонектина значимо ниже по сравнению лицами без висцерального ожирения ($p < 0,0001$ и $p = 0,0036$, соответственно). Уровень резистина значимо не различался между группами (таблица 20).

Таблица 20 – Уровень адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани > 130 см²), Me [Lq; Uq]

Адипокины	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
Адипонектин, мкг/мл	12,1 [10,4; 14,4]	15,2 [13,1; 16,4]	0,0036
Лептин, нг/мл	37,1 [15,5; 43,6]	4,1 [1,8; 14,6]	< 0,0001
Резистин, нг/мл	15,5 [8,6; 18,1]	14,2 [8,0; 16,2]	0,2309

Оценивая уровень адипокинов у пациентов с приобретенным пороком МК в зависимости от наличия эпикардального ожирения (объем ЭЖТ > 115,3 мл³),

обнаружено, что уровень лептина был значимо выше у лиц, имеющих эпикардальное ожирение, по сравнению с лицами без него ($p = 0,0026$), однако, не было выявлено значимого различия в уровне адипонектина, как и различия в уровне резистина в сыворотке крови между группами в зависимости от наличия эпикардального ожирения (таблица 21).

Таблица 21 – Уровень адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардальной жирной ткани $> 115,1 \text{ см}^3$), Me [Lq; Uq]

Показатель	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ (n=17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n=34)	
Адипонектин, мкг/мл	13,1 [11,0; 14,8]	13,5 [10,9; 15,8]	0,4969
Лептин, нг/мл	37,1 [16,6; 43,6]	12,4 [2,7; 26,5]	0,0026
Резистин, нг/мл	15,3 [8,0; 18,5]	14,8 [8,6; 16,6]	0,4241

Таким образом, у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих висцеральное ожирение, отмечается увеличение уровня лептина и уменьшение уровня адипонектина в сыворотке крови по сравнению с лицами без висцерального ожирения. Однако, у лиц в зависимости от наличия эпикардального ожирения значимо различался только уровень лептина, с его более высоким уровнем у пациентов с эпикардальным ожирением. При этом уровень адипонектина не имел значимых различий между анализируемыми группами.

Сопоставляя результаты проведенного исследования с данными других авторов, следует, прежде всего, привести результаты исследования Груздевой О. В. и соавторов (2018). У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и имеющих висцеральное ожирение, уровень лептина в сыворотке крови был в 1,67 раза выше, а концентрация адипонектина на 27,7 % ниже, чем у лиц без висцерального ожирения. При этом, концентрация лептина находилась в отрицательной корреляционной зависимости от толщины ЭЖТ ЛЖ и ПЖ как в госпитальном

периоде, так и через год после инфаркта миокарда, не смотря на прямую корреляционную зависимость толщины ЭЖТ от количества ВЖТ [16]. Согласно результатам нашего исследования, среди пациентов с приобретенным пороком МК более высокий уровень лептина ($p < 0,0001$) и более низкий уровень адипонектина отмечался только у лиц с висцеральным ожирением ($p = 0,0036$). При этом у лиц в зависимости от наличия эпикардального ожирения значимо различался только уровень лептина, с его более высоким уровнем у пациентов с эпикардальным ожирением ($p = 0,0026$). Уровень адипонектина в зависимости от наличия эпикардального ожирения значимо не отличался между группами. Другие исследования демонстрировали схожие результаты об отсутствии связи между уровнем перикардального жира и уровнем адипонектина в сыворотке крови [147].

3.3.2 Связь выраженности эпикардального и висцерального ожирения с уровнем экспрессии генов адипонектина и лептина у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Известно, что при избыточном количестве адипоцитов происходит подавление прохождения гормонального сигнала от адипонектина к адипоцитам, что приводит к снижению уровня экспрессии гена адипонектина (*ADIPOQ*). В свою очередь, секреция лептина при росте количества адипоцитов увеличивается, что приводит к развитию лептинорезистентности в результате нарушения передачи гормонального сигнала от лептина к его рецептору, с уменьшением экспрессии лептиновых рецепторов, нарушением чувствительности к лептину и избыточной его секреции [81].

В настоящем исследовании выполнена оценка уровня экспрессии генов лептина (*LEP*) и *ADIPOQ* в образцах эпикардальной и подкожной жировой ткани, взятых интраоперационно у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана.

Согласно полученным результатам, не было выявлено значимых различий в уровне экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* в группах в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, однако экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ была значимо выше в группе с висцеральным ожирением ($p = 0,0299$) (таблица 22, 23).

Таблица 22 – Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия висцерального ожирения, оцененного с использованием МСКТ (площадь висцеральной жировой ткани $> 130 \text{ см}^2$), Me [Lq; Uq]

Экспрессия генов адипокинов	Группа		p
	с наличием висцерального ожирения (n = 29)	с отсутствием висцерального ожирения (n = 22)	
<i>LEP</i> в ПЖТ	1,39 [0,84; 2,55]	1,91 [0,94; 3,2]	0,3407
<i>LEP</i> в ЭЖТ	1,05 [1,59; 1,8]	0,7 [0,24; 3,1]	0,5949
<i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	17,05 [9,69; 34,26]	34,48 [17,33; 66,83]	0,0299
<i>ADIPOQ</i> в ЭЖТ	15,44 [10,5; 42,44]	19,8 [13,37; 55,83]	0,5796

Таблица 23 – Уровень экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в зависимости от наличия эпикардиального ожирения, оцененного с помощью МСКТ (объем эпикардиальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$)

Экспрессия генов адипокинов	Группа		p
	С объемом ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ (n = 17)	С объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$ (n = 34)	
<i>LEP</i> в ПЖТ, Me [Lq; Uq]	1,34 [0,79; 1,98]	1,7 [0,81; 3,2]	0,3112
<i>LEP</i> в ЭЖТ, Me [Lq; Uq]	0,88 [0,59; 1,5]	1,02 [0,29; 3,15]	0,5465
<i>ADIPOQ</i> в ПЖТ, Me [Lq; Uq]	18,43 [9,08; 46,04]	23,94 [15,17; 43,6]	0,5465
<i>ADIPOQ</i> в ЭЖТ, Me [Lq; Uq]	15,18 [10,42; 28,9]	20,63 [11,49; 59,58]	0,2797

Далее проведен анализ связи между уровнем экспрессии *ADIPOQ* и *LEP* в образцах жировой ткани и уровнем адипонектина и лептина в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК. Не выявлено корреляционной связи между уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ЭЖТ и уровнем адипонектина ($r = 0,239$, $p = 0,1086$ и $r = 0,233$, $p = 0,1189$, соответственно) и лептина ($r = -0,285$, $p = 0,0547$ и $r = 0,1351$, $p = 0,3707$, соответственно) в сыворотке крови. Также не выявлено связи между уровнем экспрессии *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ и уровнем адипонектина ($r = 0,1118$, $p = 0,4596$ и $r = 0,144$, $p = 0,3392$) и лептина ($r = -0,209$, $p = 0,164$ и $r = -0,107$, $p = 0,4777$) в сыворотке крови. В других исследованиях были получены схожие результаты об отсутствии корреляционной связи между уровнем экспрессии *ADIPOQ* в ВЖТ и уровнем адипонектина в сыворотке крови [83].

Таким образом, уровень экспрессии генов адипокинов в ЭЖТ или ПЖТ не ассоциирован с уровнем адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК, что подразумевает наличие сложных механизмов регуляции секреции адипокинов жировой тканью и требует дальнейшего изучения. Подобные результаты об отсутствии связи между уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах висцеральной жировой ткани и уровнем адипокинов в сыворотке крови были получены и в других исследованиях [83], что подразумевает наличие сложных механизмов регуляции секреции адипокинов жировой тканью и требует дальнейшего изучения.

3.3.3 Связь адипокинового статуса и уровня экспрессии генов адипокинов с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

Существуют данные о прогипертрофическом провоспалительном влиянии лептина на миокард [105], однако есть и альтернативные данные, подтверждающие роль лептина в защите сердца от липотоксичности [141]. Адипонектин, в свою

очередь, обладает антиоксидантным и антиапоптотическим эффектом, модулируя процессы фиброза миокарда [146]. Известно, что добавление адипонектина снижает риск миокардиального фиброза, что подтверждает антифиброзную роль адипонектина. Однако, согласно исследованиям, изучавшим прогностическую ценность адипонектина при сердечно-сосудистых заболеваниях, были получены противоречивые результаты, известные как «парадокс адипонектина». Так, в исследовании Kim T. H. и соавторов [147], больший индексированный объем ЛП, более низкий ИМТ, более старший возраст были независимо связаны с более высоким уровнем адипонектина в сыворотке крови ($p < 0,05$) у пациентов с ФП.

При этом, не выявлено значимой связи между уровнем перикардиального жира и уровнем адипонектина в сыворотке крови. В исследовании Kalaucioğlu E. и соавторов (2021) [146] обнаружили, что скорость деформации ЛП была снижена у пациентов с повышенным адипонектином. Предполагается, что повышенный уровень адипонектина вызван разрывом связи между адипонектином и его рецептором, а повышенная экспрессия гена адипонектина, вторичная по отношению к разрыву связи рецептора в контексте хронического воспаления, может быть причиной повышенного уровня адипонектина [147]. В ряде исследований установлено, что у больных с тяжелой СН высокие уровни адипонектина являются предикторами летальности, объясняя это парадоксальное увеличение его концентрации с компенсаторной экспрессией адипонектина жировой тканью для ограничения процессов альтерации [77]. Однако точная причинно-следственная связь еще не установлена [140].

В настоящем исследовании проведен анализ связи уровня адипокинов с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для его хирургической коррекции.

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, увеличение уровня лептина в крови на 1 нг/мл ассоциируется увеличением значения GLS LV а следовательно, с ухудшением GLS LV на В-коэффициент 0,08938 ($p = 0,0269$), а также с ухудшением систолической функции ПЖ в виде уменьшения ФВ ПЖ на В-коэффициент - 0,1488 ($p = 0,0447$).

Выявлена связь увеличения уровня адипонектина со структурными изменениями ЛП и ПП у пациентов с приобретенным пороком МК. Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа, увеличение уровня адипонектина в крови на 1 мкг/мл ассоциируется с увеличением индексированного объема ЛП на В-коэффициент 3,3735 ($p = 0,0221$), увеличением площади ЛП на В-коэффициент 2,1568 ($p = 0,0484$), увеличением индексированного объема ПП на В-коэффициент 2,6378 ($p = 0,0077$), увеличением объема ПП на В-коэффициент 4,7470 ($p = 0,0099$).

При этом стоит еще раз отметить, что корреляционная связь между уровнем адипонектина и объемом ЭЖТ отсутствует ($p=0,4360$). А пациенты, имеющие эпикардальное ожирение, как было описано ранее, имеют больший объем ЛП, больший объем ПП, меньшую TAPSE по сравнению с лицами без эпикардального ожирения. Таким образом, повышенный уровень адипонектина может регистрироваться вне зависимости от наличия/отсутствия эпикардального ожирения и быть ассоциирован с неблагоприятным ремоделированием на миокард у пациентов с приобретенным пороком МК. Вероятно, наличие эпикардального ожирения приводит к локальному воспалению и структурно-функциональным нарушениям миокарда, не влияя на уровень адипонектина в сыворотке крови, а повышение уровня адипонектина при увеличении размеров и объемов предсердий обусловлено компенсаторными механизмами для ограничения процессов альтерации при структурном повреждении миокарда. Иными словами, рост концентрации адипонектина плазмы может быть адаптативным механизмом в ответ на изменения в метаболическом профиле, что ассоциировано с высоким кардиоваскулярным риском [65].

Исследования показали, что баланс лептина и адипонектина может вовлекаться в процесс сердечной автономной дисфункции у пациентов с висцеральным ожирением [176, 99]. В настоящем исследовании выявлено, что отношение лептин/адипонектин положительно коррелирует с площадью ВЖТ ($r = 0,447$, $p = 0,0013$), но не с объемом ЭЖТ ($r = 0,168$, $p = 0,2401$). При этом, оценивая вклад данного показателя в характер ремоделирования сердца, выявлено,

что увеличение отношения лептин/адипонектин на 1 нг/мкг ассоциируется с ухудшением систолической функции правых отделов сердца в виде уменьшения ФВ ПЖ на В-коэффициент -1,5858 ($p = 0,0486$), и уменьшения TAPSE на В-коэффициент -0,1035 ($p = 0,0298$).

В данном исследовании экспрессия *ADIPOQ* и *LEP* не имела корреляционной связи с параметрами ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК.

Таким образом, у пациентов с приобретенным пороком МК, госпитализированных для его хирургической коррекции, обнаружена ассоциация увеличения уровня лептина в сыворотке крови с ухудшением глобальной продольной деформации ЛЖ и ухудшением систолической функции правого желудочка. Также обнаружена ассоциация повышения уровня адипонектина с увеличением объема и площади ЛП, а также объема ПП, а увеличение отношения лептин/адипонектин ассоциировано с ухудшением систолической функции правого желудочка.

3.3.4 Связь адипокинов в сыворотке крови и уровня экспрессии генов с маркерами миокардиального напряжения у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана

К основным маркерам раннего ремоделирования миокарда относят sST2 (референсные значения: 0–35 нг/мл), NTproBNP (референсные значения: 0–125 пг/мл) [60], а также галектин-3 (референсные значения: 0–2,28 нг/мл [57]). Учитывая, что галектин-3 является ранним предвестником ремоделирования и фиброза миокарда, устойчивым к гемодинамическому стрессу, в настоящее время он может превосходить другие биомаркеры миокардиального напряжения по диагностической ценности [58]. В ранее проведенных исследованиях выявлено, что толщина ЭЖТ ассоциируется с уровнем sST2 в сыворотке крови, при этом

ассоциаций с NTproBNP выявлено не было [20]. Существуют данные о корреляции маркеров гипертрофии ЛЖ с уровнем лептина и адипонектина [7]. При этом, исследований, касающихся изучения концентрации биомаркеров миокардиального напряжения (NTproBNP, sST2, галектин-3) в зависимости от уровня адипокинов в сыворотке крови, в литературе не найдено.

В настоящем исследовании предпринята попытка изучения ассоциаций уровня маркеров миокардиального напряжения с балансом адипокинов. По результату корреляционного анализа, не было выявлено связи между уровнями адипонектина и NTproBNP ($p = 0,1122$), sST2 ($p = 0,1398$). Также не выявлено корреляционной связи между уровнями лептина и NTproBNP ($p = 0,5008$), sST2 ($p = 0,2644$). Не выявлено связи между уровнями экспрессии *ADIPOQ* в ПЖТ и NTproBNP ($p = 0,5774$), sST2 ($p = 0,2982$). Не выявлено связи между уровнями экспрессии *ADIPOQ* в ЭЖТ и NTproBNP ($p = 0,2878$), sST2 ($p = 0,9082$). Не выявлено корреляционной связи между уровнем экспрессии *LEP* в ПЖТ и уровнями NTproBNP ($p = 0,6025$), sST2 ($p = 0,6343$). Также не выявлено корреляционной связи между уровнями экспрессии *LEP* в ЭЖТ и NTproBNP ($p = 0,7504$), sST2 ($p = 0,6014$).

Проведен анализ ассоциации уровня адипокинов с галектином-3. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями адипонектина и галектина-3 ($r = 0,3560$, $p = 0,0104$), также как и между уровнем лептина и галектина-3 ($r = 0,4531$, $p = 0,0008$). Наличие повышенного уровня лептина ассоциировано с повышенным уровнем галектина-3 (ОШ 5,14, 95% ДИ 1,24–21,3, $p = 0,0238$). А увеличение уровня адипонектина в сыворотке крови на 1 мкг/мл ассоциируется с увеличением уровня галектина-3 на В-коэффициент 0,1503 ($p = 0,0104$). При этом, уровень галектина-3 значимо не отличался в группах в зависимости от наличия висцерального и эпикардального ожирения (1,86 [0,68; 2,92] нг/мл vs 1,8 [0,85; 3,1] нг/мл, $p = 0,6687$ и 1,9 [1,1; 2,94] нг/мл vs 1,8 [0,75; 2,95] нг/мл, $p = 0,7341$, соответственно).

Таким образом, увеличение в сыворотке крови лептина и адипонектина ассоциировано с увеличением в сыворотке крови уровня галектина-3, являющимся

маркером миокардиального напряжения и ремоделирования сердца, однако, корреляционная связь между уровнем лептина и галектина-3 сильнее, чем связь между адипонектином и галектином-3.

Подводя итог данному разделу, еще раз отметим, что у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для его хирургической коррекции и висцеральным ожирением регистрируется более высокий уровень в сыворотке крови провоспалительного адипокина – лептина, и более низкий – противовоспалительного – адипонектина по сравнению с лицами без ожирения. Однако пациенты с эпикардиальным ожирением отличаются от пациентов без ожирения только значимо более высоким уровнем лептина в крови. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации между уровнем адипокинов в сыворотке крови и уровнем экспрессии генов адипокинов в образцах эпикардиальной и подкожной жировой ткани.

Оценивая вклад адипокинового статуса в характер ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК, обнаружена ассоциация увеличения уровня адипокинов (лептина и адипонектина, отношения лептин/адипонектин) со структурно-функциональными изменениями сердца. Кроме того, уровень адипокинов в сыворотке крови ассоциирован с увеличением в сыворотке крови маркера миокардиального напряжения и ремоделирования сердца (галектина-3).

В настоящем исследовании оценивался плазменный, а не тканевый уровень адипокинов. Возможно отсутствие параллели между их содержанием. Этот факт может быть причиной дисбаланса эффектов адипокинового статуса (оцененного по содержанию изучаемых маркеров на уровне сыворотки крови) и параметров миокардиального ремоделирования. По-видимому, однозначно расценить уровень биомаркера в сыворотке крови как проявление протективного или негативного эффекта – не корректно. Механизмы регуляции секреции адипокинов жировой тканью более сложные, а повышение уровня противовоспалительных адипокинов, вероятно, может говорить о напряжении компенсаторных возможностей организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные тенденции в эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний проявляются увеличением среднего возраста пациентов, коморбидностью и разнообразием характеристик, определяющих фенотип пациента. Особенности фенотипа являются факторами, определяющими алгоритмы диагностики, оценки рисков при долгосрочных наблюдениях, выбор наиболее эффективных и безопасных подходов к медикаментозному и немедикаментозному лечению, прогноз. Большинство такого рода исследований, нацеленных на персонифицированный подход к ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сосредоточен на популяции пациентов с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом. Однако все большее бремя приобретенных пороков сердца определяет актуальность оценки современного фенотипа пациента с ППС.

Ряд исследований, проведенных зарубежными учеными, свидетельствуют об изменении эпидемиологических характеристик ППС, что находит отражение в фенотипе пациентов, госпитализируемых в кардиохирургические клиники [202, 115, 144, 194]. Однако до сих пор отсутствуют убедительные данные о динамике фенотипа пациентов с ППС в российской популяции. При этом известно, что социально-экономические и географические условия являются важными характеристиками, влияющими на закономерности формирования основных хронических неинфекционных заболеваний.

Гипотезой настоящего исследования явилось представление о том, что фенотип современного пациента с ППС, с учетом увеличения его возраста и бремени традиционных факторов сердечно-сосудистого риска отягощен присутствием ожирения. Ожирение – является неблагоприятным фактором, определяющим особенности клинических характеристик пациентов с ППС, в том числе ремоделирование миокарда.

Для подтверждения гипотезы было выполнено два фрагмента исследования: ретроспективное и одномоментное исследование.

В рамках ретроспективного исследования проведена 10-летняя оценка динамики фенотипа пациента с ППС (по результатам ретроспективного анализа), нуждающихся в хирургической коррекции с позиции возраста, типа порока и коморбидного фона. Этот фрагмент работы явился решением для первой задачи диссертационного исследования.

В ретроспективное исследование включены 1542 пациента в возрасте от 18 до 80 лет (медиана возраста 62,0 [61,0; 62,0] года), госпитализированных для хирургической коррекции порока в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в период с 2012 по 2022 гг. Сравнительный анализ данных характеристик охватывал три периода наблюдения: с 2012 по 2015 гг. (1-й период), с 2016 по 2019 гг. (2-й период) и с 2020 по 2022 гг. (3-й период).

В течение 10-летнего периода зарегистрировано достоверное (на 6 лет) увеличение медианы возраста пациентов – с 60 лет до 66 лет. Возросла доля пациентов с изолированным пороком АК – с 38,1 % (1-й период) до 46,1 % (3-й период) ($p = 0,03$), уменьшилась – с изолированным пороком МК – с 23,2 % до 14,2 %, соответственно ($p < 0,0001$). Комбинированный порок МК и ТК от 1-го к 3-му периоду стал регистрироваться значимо чаще: от 15,8 % до 16,6 % ($p = 0,03$), что является отражением тяжести пациентов с ППС, направляемых на хирургическое вмешательство.

Среди причин развития ППС во все периоды первое место занимал дегенеративный генез пороков. Доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов возросла с 40,9 % в 1-ом периоде и до 56,2 % в 3-й период наблюдения ($p = 0,004$). При этом, выявлено уменьшение доли пациентов с РБС – с 33,5 % в 1-ом периоде и до 24,6 % в третий период наблюдения ($p < 0,0001$). В период с 2012 по 2015 гг. инфекционный эндокардит занимал третье место в структуре причин развития ППС – 17,4 %, однако к 3-му периоду его доля сократилась до 9,32 % ($p = 0,004$).

Фенотип пациентов с позиции коморбидного фона за 10-летний период также изменился. Уменьшилась доля лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий, регистрируемой на момент выполнения операции – с 17,5 % в 1-й период до 10,1 % к 3-му периоду наблюдения ($p < 0,0001$).

За 10-летний период увеличилась доля пациентов с ожирением: ожирение было выявлено у 24,23 % пациентов в период с 2012 по 2015 г, и к третьему периоду увеличилась до 38,1 % (2020–2022 гг), $p < 0,0001$. Параллельно этому регистрировалось значимое увеличение доли пациентов с АГ – с 63,8 % до 81,9 % и СД 2 типа – с 11,9 % до 22,02 %.

Таким образом, за последние 10 лет изменился фенотип пациента с ППС, требующего кардиохирургической коррекции: на 6 лет увеличилась медианы возраста, усилилось преобладание порока АК, увеличилась доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов, вырос коморбидный фон в виде увеличения доли пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Данные закономерности в популяции российских пациентов схожи с мировыми тенденциями, описываемых в исследованиях, проводимых в развитых странах.

Ранее доказано, что у пациентов с ППС процессы ремоделирования миокарда определяются не только типом и генезом порока, выраженностью нарушений внутрисердечной гемодинамики, но и характером и тяжестью коморбидной патологии [117]. Исследования, оценивающие влияние факта наличия и степени выраженности ожирения, описывали его связь с особенностями ремоделирования сердца и сосудов в большей степени на модели пациентов с заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом [38]. Влияние компонентов висцерального ожирения на клапанный аппарат сердца оценено преимущественно в экспериментальных исследованиях.

Кроме того, проводимые ранее исследования в большей степени концентрировались на использовании ограниченного подхода к диагностике ожирения, в первую очередь, с использованием критерия – индекса массы тела. Зная ограничения данного подхода, в настоящем исследовании оценивали как

висцеральное, так и эпикардальное ожирение с использованием МСКТ-критериев, а также биоимпедансометрии, позволяющую оценить процентное содержание жира и определить наличие висцерального ожирения.

В связи с этим, **следующими задачами** настоящего раздела исследования являлось изучение связи эпикардального и висцерального ожирения с характером течения заболевания и ремоделирования сердца у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана, госпитализированных для хирургической коррекции порока. В данный и последующий раздел диссертационного исследования были включен 51 пациент с пороком МК.

Используемые в работе критерии наличия висцерального ожирения при проведении МСКТ являются общепринятыми (площадь ВЖТ $> 130 \text{ см}^2$) [96]. По данным МСКТ органов брюшной полости на уровне L3–L5, проведенной до оперативного вмешательства пациенты ($n = 51$) были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия висцерального ожирения.

Для диагностики эпикардального ожирения в настоящем исследовании также использована мультиспиральная компьютерная томография с расчетом объема эпикардальной жировой ткани. Учитывая отсутствие единого критерия эпикардального ожирения и тесную связь эпикардального жира с ФП по данным ряда источников, с целью оценки пороговых значений объема эпикардального жира, имеющих клиническую и диагностическую ценность, в настоящем исследовании был проведен анализ ROC-кривой связи показателя объема ЭЖТ и наличия ФП/ТП. По результатам проведенного ROC-анализа объем ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ с чувствительностью 52 % и специфичностью 84,6 % ассоциирован с наличием нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП ($\text{AUC} = 0,714$, 95 % ДИ 0,57–0,83, $p = 0,003$). В связи с этим, пациенты были разделены на группы: лица, имеющие объем ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ и, имеющие объем ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$. Группа пациентов с объемом ЭЖТ $> 115 \text{ см}^3$ была условно названа «пациентами с эпикардальным ожирением».

Проведен сравнительный клинико-anamнестический анализ в группах пациентов в зависимости от наличия висцерального ожирения. Пациенты с

висцеральным ожирением отличались от пациентов без ожирения превалированием лиц женского пола, более частым выявлением желудочковой экстрасистолии IVA-V градаций по Lown. При этом группы были сопоставимы по возрасту, типу порока и функциональному статусу, тяжести СН.

Далее проведен сравнительный клиничко-анамнестический анализ в группах пациентов в зависимости от объема эпикардиальной жировой ткани. Значимых различий между полом и возрастом в группах выявлено не было. При этом, в группе пациентов с эпикардиальным ожирением в 2 раза чаще, чем в группе без эпикардиального ожирения в качестве генеза порока выступала ревматическая болезнь сердца (58,8 % и 29,4 %, $p = 0,0446$). В то время как в группе без эпикардиального ожирения в 2 раза чаще встречался ССТД (52,9 % и 23,5 %; $p = 0,0478$). Кроме того, в группе с эпикардиальным ожирением пациенты в 2 раза чаще имели сочетанный порок МК. У пациентов без эпикардиального ожирения в 2 раза чаще, по сравнению с пациентами без ожирения встречалась недостаточность МК. Пациенты с эпикардиальным ожирением также характеризовались более частым выявлением ЖЭС IVA–V градации по Lown и нарушением ритма сердца по типу ФП. Говоря о функциональном статусе, группа с эпикардиальным ожирением имела ниже дистанцию ТШХ ($p = 0,0142$), кроме того, IV ФК (NYHA) ХСН встречался только в их группе ($p = 0,0124$).

Разделение пациентов по ИМТ (≥ 30 кг/м²) не дало существенных различий в генезе и типе порока МК, не выявлено различий между полом и возрастом пациентов. Также не было выявлено значимой разницы в дистанции ТШХ ($p = 0,136$), однако IV ФК (NYHA) ХСН встречался только в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² ($p = 0,002$). Наличие ожирения, согласно ИМТ, также ассоциировалось с наличием ФП, но не выявлено связи с наличием ЖЭС IVA–V градации по Lown.

Оценивая особенности ремоделирования миокарда в зависимости от наличия и степени выраженности ожирения было обращено внимание на то, что по данным трансторакальной ЭхоКГ не выявлено значимых различий по традиционным характеристикам структурно-функциональных нарушений сердца (размеры камер, систолическая и диастолическая функции ЛЖ), однако, в группе пациентов с ППС

МК и висцеральным ожирением имело место значимо более выраженное нарушение GLS LV по сравнению с группой без висцерального ожирения ($p = 0,0104$).

Как известно, индекс площади ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ является отражением высокого кардиометаболического риска [143]. В настоящем исследовании продемонстрировано, что индекс ВЖТ/ПЖТ $> 0,4$ ассоциируется с увеличением ИММ ЛЖ на В-коэффициент 44,7 ($p = 0,0002$), а также с увеличением КДР ЛЖ и КСР ЛЖ на В-коэффициент 0,7 ($p = 0,0168$) и на В-коэффициент 0,4957 ($p = 0,0121$), соответственно.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа наличие висцерального ожирения (согласно данным МСКТ) увеличивает шанс выявления нарушенной GLS LV в 5,7 раз (ОШ 5,7 [95% ДИ 1,5602–20,9293] ($p = 0,0085$)).

Висцеральное ожирение ассоциируется с изменением не только структурно-функциональных особенностей левых камер сердца, но и с систолической функцией ПЖ. При проведении трехмерной ЭхоКГ, отмечено, что величина ФВ ПЖ и ФИП ПЖ ($p = 0,0488$) у лиц, имеющих висцеральное ожирение, была значимо ниже по сравнению с лицами без висцерального ожирения ($p = 0,0333$ и $p = 0,0488$, соответственно). При этом увеличение площади ВЖТ на 1 см^2 ассоциируется с уменьшением ФВ ПЖ (по данным 3D ЭхоКГ) на В-коэффициент - 0,05004 ($p = 0,0063$).

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что величина ФВ ПЖ $\leq 52\%$ до хирургической коррекции ППС МК (чувствительность 85,7 % и специфичность 52,6 %, AUC = 0,694, 95 % ДИ 0,531–0,828, $p = 0,021$) ассоциирована с наличием висцерального ожирения.

Таким образом, выявлена связь показателей, отражающих наличие висцерального ожирения с процессами структурного и функционального ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК, имеющих показания для его хирургической коррекции. Наличие висцерального ожирения ассоциировано с увеличением объемов и размерами полостей сердца, ухудшением деформации миокарда ЛЖ, систолической функции ПЖ.

Оценивая особенности структурно-функциональных нарушений желудочков сердца по данным трансторакальной ЭхоКГ в зависимости от степени выраженности эпикардального ожирения выявлено, что в группе с эпикардальным ожирением был значимо больший размер ($p = 0,0145$) и объем ($p = 0,0383$) левого предсердия по сравнению с группой без ожирения. Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа увеличение объема ЭЖТ ассоциировано с увеличением ЛП на В-коэффициент 0,009 ($p = 0,0001$) и КСО ЛЖ на В-коэффициент 0,1224 ($p = 0,0456$).

Кроме того, обнаружена ассоциация объема ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ с изменением структурно-функциональных особенностей правых камер сердца. Так, пациенты с проявлениями эпикардального ожирения имели значимо больший объем ПП по сравнению с группой без ожирения ($p = 0,0118$), а также меньшую систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана ($p = 0,0188$). По результату однофакторного регрессионного анализа наличие объема ЭЖТ $> 115,1 \text{ см}^3$ увеличивает шанс выявления сниженной систолической функции ПЖ в виде TAPSE $< 1,7 \text{ см}$ в 4,6 раз (ОШ 4,6, 95 % ДИ 1,2543–16,7481, $p = 0,0213$).

По данным логистического регрессионного анализа объем ЭЖТ $> 93,9 \text{ см}^3$ является предиктором нарушенной продольной деформации ЛЖ у пациентов с приобретенным пороком МК до оперативного вмешательства (ОШ 3,75, 95 % ДИ 1,0757–13,0731, $p = 0,0380$).

Разделение пациентов в зависимости от ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) продемонстрировало значимые различия с такими показателями ЭхоКГ как размер ЛП, и объем ПП. Однако, не выявлено ассоциации с теми параметрами, которые были связаны с висцеральными проявлениями ожирения: объем ЛП, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, TAPSE, ФВ ПЖ, ФИП ПЖ.

Оценив количество параметров трансторакальной ЭхоКГ, на которые оказывают влияние различные проявления висцерального ожирения, наибольшую диагностическую ценность в выявлении особенностей ремоделирования миокарда вносит определение эпикардального ожирения по данным МСКТ (рисунок 12).



Рисунок 12 – Параметры ремоделирования миокарда, на которые оказывают влияние различные проявления ожирения

Биоимпедансный анализ позволяет на основе измеренных значений электрического сопротивления тела человека и антропометрических данных оценить компонентный состав тела, в том числе процентное содержание общей жировой ткани [2]. При этом биоимпедансный анализ является простым и удобным методом, с помощью которого можно отличить мышечную массу от жировой в отличие от такого показателя как ИМТ.

По данным однофакторного линейного регрессионного анализа у пациентов с ППС МК до оперативного вмешательства увеличение содержания жира в организме на 1 % по данным биоимпедансометрии ассоциировано с уменьшением дистанции ТШХ на В-коэффициент 8,1166 ($p = 0,038$), а также с увеличением размера левого предсердия на В-коэффициент 0,02316 ($p = 0,034$). В свою очередь, увеличение висцерального жира на 1 условную единицу по данным биоимпедансометрии ассоциировано с увеличением ММ ЛЖ на В-коэффициент 8,1166 ($p = 0,002$).

Кроме того, у пациентов с избыточным содержанием жира, оцененным с помощью биоимпедансного анализа, наиболее часто имела место ХБП 3А стадии и выше ($p = 0,011$), а также нарушение ритма сердца по типу ФП/ТП ($p = 0,045$).

По результатам проведенного ROC-анализа содержание общего жира по данным биоимпедансометрии $> 38 \%$ с чувствительностью 90 % и специфичностью 83,9 % ассоциировано с наличием у пациента ХБП 3А стадии и выше ($p = 0,002$). По данным логистического регрессионного анализа содержание жира $> 38 \%$ увеличивает шанс выявления ХБП 3А стадии и выше в 37,5 раз (ОШ 37,5, 95 % ДИ 3,952–355,780, $p = 0,002$).

Наличие висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии увеличивает шанс выявления ритма ФП/ТП у пациентов с пороком МК в 3,6 раз (ОШ 3,6, 95 % ДИ 0,9848–13,1598, $p = 0,046$).

Таким образом, увеличение содержания жира в организме по данным биоимпедансометрии ассоциируется с более выраженным ремоделированием левых камер сердца и более высоким риском выявления нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП у пациентов с пороком МК до оперативного вмешательства.

Безусловно, одной из причин большего патологического ремоделирования у пациентов с ожирением является свойственная им ФП/ТП, запускающая порочный круг в процессе ремоделирования. Вместе с тем, результаты настоящего исследования позволяют предполагать самостоятельный эффект ожирения как ускорителя процесса патологического ремоделирования при ППС.

Так, у пациентов с синусовым ритмом имеются различия в зависимости от наличия висцерального ожирения в показателях систолической функции правых отделов (TAPSE), а у лиц с ФП, имеющих висцеральное/эпикардальное ожирение, отмечалось ниже значение ФИП ПЖ и больший размер ЛП.

Следующей задачей проведенного исследования явилась оценка **связи висцерального и эпикардального ожирения с показателями качества жизни у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана.**

Оценка КЖ, а также эмоционального фона у пациентов с приобретенным пороком МК является важным критерием тяжести состояния пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, а также может выступать в качестве критерия эффективности любого кардиохирургического вмешательства.

При сравнении дооперационных показателей КЖ в зависимости от наличия висцерального ожирения пациенты с площадью ВЖТ $>130 \text{ см}^2$ характеризовались более низким значением психического компонента здоровья, по сравнению с пациентами без признаков ожирения ($p = 0,0376$). Кроме того, пациентов с ожирением в дооперационном периоде отличало более высокое значение депрессии ($p = 0,0404$).

Подобная закономерность проявлялась и при оценке эпикардального ожирения. Так, при сравнении дооперационных показателей КЖ в группе с большим объемом ЭЖТ ($> 115,1 \text{ см}^3$) такие показатели как общее состояние здоровья (General Health), жизненная активность (Vitality), социальное функционирование (Social Functioning), ролевое функционирование (Role-Emotional), а также психическое здоровье (Mental Health) были значимо ниже, чем у пациентов в группе с объемом ЭЖТ $\leq 115,1 \text{ см}^3$.

Разделение пациентов в зависимости от наличия ожирения согласно ИМТ (≥ 30 кг/м²) также продемонстрировало более высокие показатели депрессии в группе с ожирением, а кроме того, выше и уровень тревоги. Пациенты с ИМТ ≥ 30 кг/м², как и пациенты с висцеральными проявлениями ожирения, демонстрировали хуже значение психического компонента здоровья, социального функционирования, ролевого функционирования, жизненной активности, общего состояния здоровья. При этом не наблюдалось существенного различия в таких показателях как психическое здоровье и ролевое функционирование.

Таким образом, пациенты с приобретенным пороком МК, имеющие висцеральное и/или эпикардальное ожирение по данным МСКТ, характеризуются более низкими показателями КЖ и более высоким уровнем депрессии по сравнению с пациентами без висцерального и/или эпикардального ожирения.

Заключительной задачей явилась оценка сывороточных концентраций биомаркеров миокардального напряжения, адипокинового статуса и уровня экспрессии генов жировой ткани у пациентов с приобретенным пороком МК.

Значимых различий в концентрации биомаркеров в сыворотке крови в группах с ожирением и без ожирения, оцененных различными методами, выявлено не было. При этом у лиц с висцеральным ожирением уровень лептина был значимо выше, а уровень адипонектина – ниже по сравнению лицами без ожирения. У Пациентов с критериями эпикардального ожирения уровень лептина также оказался значимо выше у лиц без него ($p = 0,0026$), однако, не было выявлено значимого различия в уровне адипонектина.

Далее выполнена оценка уровня экспрессии *LEP* и *ADIPOQ* в образцах ЭЖТ и ПЖТ, взятых интраоперационно у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана, с последующим анализом их связи с уровнем сывороточных концентраций биомаркеров в сыворотке крови пациентов и с выраженностью эпикардального и висцерального ожирения. Предполагается, что у пациентов с повышенным уровнем адипокинов в крови экспрессия генов адипокинов будет также выше. Однако в ходе исследования не было выявлено корреляционной связи между уровнем экспрессии *ADIPOQ* и *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ с уровнем адипокинов в

сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК. Также не было выявлено значимых различий в уровне экспрессии *LEP* и *ADIPOQ* в группах в зависимости от наличия эпикардального ожирения, однако экспрессия *ADIPOQ* в ПЖТ была значимо выше в группе с висцеральным ожирением. В исследовании не выявлено связи уровня экспрессии *LEP* и *ADIPOQ* с параметрами ремоделирования миокарда и с маркерами миокардального напряжения.

Таким образом, уровень экспрессии генов адипокинов в ЭЖТ или ПЖТ не ассоциирован с уровнем адипокинов в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком МК, что подразумевает наличие сложных механизмов регуляции секреции адипокинов жировой тканью и требует дальнейшего изучения.

В заключении проведен анализ связей адипокинового статуса с характером ремоделирования миокарда. Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, увеличение уровня лептина в крови на 1 нг/мл ассоциируется увеличением значения GLS LV, %, а следовательно, с ухудшением GLS LV, % на В-коэффициент 0,08938 ($p = 0,0269$), а также с ухудшением систолической функции правого желудочка в виде уменьшения ФВ ПЖ на В-коэффициент - 0,1488 ($p = 0,0447$). Кроме того, выявлена связь увеличения уровня адипонектина со структурными изменениями левого и правого предсердия.

Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа, увеличение уровня адипонектина в крови на 1 мкг/мл ассоциируется с увеличением индексированного объема ЛП (ЛП ind) на В-коэффициент 3,3735 ($p = 0,0221$), увеличением площади ЛП на В-коэффициент 2,1568 ($p = 0,0484$), увеличением индексированного объема ПП (ПП ind) на В-коэффициент 2,6378 ($p = 0,0077$), увеличением объема ПП на В-коэффициент 4,7470 ($p = 0,0099$).

Таким образом, повышенный уровень адипонектина может регистрироваться вне зависимости от наличия/отсутствия эпикардального ожирения и быть ассоциирован с неблагоприятным ремоделированием миокарда у пациентов с приобретенным пороком МК. Вероятно, что наличие эпикардального ожирения приводит к локальному воспалению и структурно-функциональным нарушениям миокарда, не влияя на уровень адипонектина в сыворотке крови, а повышение уровня адипонектина при увеличении размеров и объемов предсердий обусловлено

компенсаторными механизмами для ограничения процессов альтерации при структурном повреждении миокарда.

В настоящем исследовании выявлено, что отношение лептин/адипонектин положительно коррелирует с площадью ВЖТ ($r = 0,447$, $p = 0,0013$), но не с объемом ЭЖТ ($r = 0,168$, $p = 0,2401$). При этом, оценивая вклад данного показателя в характер ремоделирования сердца, выявлено, что увеличение отношения лептин/адипонектин на 1 нг/мкг ассоциируется с ухудшением систолической функции правых отделов сердца в виде уменьшения ФВ ПЖ на В-коэффициент - 1,5858 ($p = 0,0486$), а также уменьшения TAPSE на В-коэффициент - 0,1035 ($p = 0,0298$).

Важным результатов исследования явились данные о связи адипокинов в сыворотке крови и уровнем маркерами миокардиального напряжения. Известно, что галектин-3 является ранним предвестником ремоделирования и фиброза миокарда устойчивым к гемодинамическому стрессу. В настоящее время он может превосходить другие биомаркеры миокардиального напряжения по диагностической ценности [58]. В настоящем исследовании оценены ассоциации уровня маркеров миокардиального напряжения с балансом адипокинов. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями адипонектина и галектина-3 ($r = 0,3560$, $p = 0,0104$), также как и между уровнем лептина и галектина-3 ($r = 0,4531$, $p = 0,0008$). Наличие повышенного уровня лептина ассоциировано с повышенным уровнем галектина-3 (ОШ 5,14, 95% ДИ 1,24–21,3, $p = 0,0238$). А увеличение уровня адипонектина в сыворотке крови на 1 мкг/мл ассоциируется с увеличением уровня галектина-3 на В-коэффициент 0,1503 ($p = 0,0104$).

Таким образом, главным итогом настоящего исследования явилось положение о том, что коморбидность в виде ожирения является важной составляющей, определяющей фенотип пациента с ППС, фактором, определяющим клиническую тяжесть заболевания. Перспективным является изучения вклада ожирения в исходы оперативного вмешательства, а также научное обоснование подходов к его коррекции как основе вторичной профилактики пациентов с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. За десятилетний период (2012–2022 гг.) изменился фенотип пациентов с приобретенными пороками сердца, требующих хирургической коррекции: на 6 лет увеличился средний возраст пациентов ($p < 0,0001$), в структуре усилилось преобладание пороков аортального клапана (с 38,1 % до 46,1 %, $p = 0,03$), увеличилась доля пациентов с дегенеративным поражением клапанов (с 40,9 % до 56,2 %, $p = 0,004$), изменился коморбидный фон в виде роста доли пациентов с ожирением (с 24,23 % до 38,1 %, $p < 0,0001$), артериальной гипертензией (с 63,8 % до 81,9 %, $p < 0,0001$), сахарным дтабетом 2 типа (с 11,9 % до 22,02 %, $p < 0,001$).

2. Выявление у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана висцерального ожирения с использование критериев мультиспиральной компьютерной томографии (площадь висцеральной жировой ткани $> 130 \text{ см}^2$) ассоциировано с такими фенотипическими признаками как женский пол ($p=0,0182$) и более частое выявление желудочковых нарушений ритма ($p = 0,0044$). Выявление эпикардального ожирения (объем ЭЖТ по данным мультиспиральной компьютерной томографии $> 115,1 \text{ см}^3$) ассоциировано с ревматической этиологией порока ($p = 0,0446$), сочетанным поражение клапанов в виде стеноза и недостаточности митрального клапана ($p = 0,0045$), более частое выявление фибрилляции предсердий ($p = 0,0060$) и желудочковых нарушений ритма ($p = 0,0206$). Наличие эпикардального ожирения ассоциировано с более тяжелым функциональным статусом в виде низкой дистанции теста шестиминутной ходьбы ($p = 0,0142$) и наличия высокого функционального класса (NYHA) хронической сердечной недостаточности ($p = 0,0124$).

3. Наличие избыточного содержания жира по данным биоимпедансометрии ассоциировано с наличием у пациента с пороком митрального клапана хронической болезни почек 3А стадии и выше ($p = 0,011$), а наличие висцерального ожирения по данным биоимпедансометрии (≥ 13 условных единиц) увеличивает шанс выявления ритма фибрилляции предсердий/трепетания предсердий у

пациентов с приобретенным пороком митрального клапана в 3,6 раз (ОШ 3,6, 95 % ДИ 0,9848–13,1598, $p = 0,046$). Увеличение содержания жира в организме на 1 % (по данным биоимпедансометрии) ассоциировано с увеличением размера левого предсердия по данным эхокардиографии на В-коэффициент 0,02316 ($p = 0,034$). Увеличение висцерального жира на 1 условную единицу ассоциировано с увеличением массы миокарда левого желудочка на В-коэффициент 8,117 ($p = 0,002$).

4. Наличие висцерального ожирения (площадь висцеральной жировой ткани $> 130 \text{ см}^2$) увеличивает шанс выявления нарушенной глобальной продольной деформации левого желудочка в 5,7 раз ($p = 0,0085$). Индекс висцеральная жировая ткань/подкожная жировая ткань $> 0,4$ ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка на В-коэффициент 44,7 ($p = 0,0002$), а также с увеличением конечного диастолического и систолического размера левого желудочка на В-коэффициент 0,7 ($p = 0,0168$) и на В-коэффициент 0,4957 ($p = 0,0121$), соответственно. Кроме того, наличие висцерального ожирения ассоциируется с ухудшением систолической функции правых отделов сердца в виде снижения фракции выброса правого желудочка ($p = 0,0333$), фракционного изменения площади правого желудочка ($p = 0,0488$) и с более низким значением систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана ($p = 0,041$).

5. По данным мультиспиральной компьютерной томографии увеличение объема эпикардиальной жировой ткани на 1 см^3 ассоциировано с увеличением размера левого предсердия на В-коэффициент 0,009 ($p = 0,0001$) и конечного систолического объема левого желудочка на В-коэффициент 0,1224 ($p = 0,0456$). Объем эпикардиальной жировой ткани $> 93,9 \text{ см}^3$ является предиктором нарушенной продольной деформации ЛЖ у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана до оперативного вмешательства (ОШ 3,75, 95 % ДИ 1,0757–13,0731, $p = 0,0380$). Наличие эпикардиального ожирения (объем эпикардиальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$) ассоциировано с увеличением объема левого предсердия ($p = 0,0383$), а также со структурно-функциональным изменением правых камер сердца в виде увеличения объема ПП ($p = 0,0118$) и

уменьшения систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана ($p = 0,0188$). Кроме того, наличие эпикардального ожирения, с учетом наличия синусового ритма, ассоциировано с более низким значением фракционного изменения площади правого желудочка ($p = 0,026$).

6. Наличие висцерального ожирения у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана проявляется более низким показателем психического компонента здоровья ($p = 0,0330$) и более высоким уровнем депрессии ($p = 0,0404$). У пациентов с признаками эпикардального ожирения выявляются более низкие показатели качества жизни по шкалам – общее состояние здоровья ($p = 0,0028$), жизненная активность ($p = 0,0315$), социальное ($p = 0,0025$) и ролевое эмоциональное функционирование ($p = 0,0245$), психическое здоровье ($p = 0,0009$), по сравнению с пациентами без ожирения.

7. У пациентов с приобретенным пороком митрального клапана наличие висцерального ожирения ассоциировано с более высоким уровнем лептина ($p < 0,0001$) и более низким уровнем адипонектина ($p = 0,0036$) в сыворотке крови; наличие эпикардального ожирения – с более высоким уровнем лептина в сыворотке крови ($p = 0,0026$). При этом уровень экспрессии генов адипокинов (лептина и адипонектина) в эпикардальной и подкожной жировой ткани не ассоциирован с уровнем адипокинов в сыворотке крови.

8. Увеличение уровня сывороточного лептина у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана ассоциировано с ухудшением глобальной продольной деформации левого желудочка ($p = 0,0269$), а также систолической функции правого желудочка в виде уменьшения фракции выброса правого желудочка ($p = 0,0447$). Увеличение уровня адипонектина в сыворотке крови ассоциировано с увеличением объема ($p = 0,0221$), площади левого предсердия ($p = 0,0484$) и объема ПП ($p = 0,0099$). Увеличение отношения лептин/адипонектин ассоциировано с ухудшением систолической функции правого желудочка в виде уменьшения фракции выброса правого желудочка ($p = 0,0486$) и систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана ($p = 0,0298$).

9. Наличие повышенного уровня лептина повышает риск выявления более высокого уровня маркера фиброза и ремоделирования сердца – галектина-3 в сыворотке крови пациентов с приобретенным пороком митрального клапан в 5,1 раз (ОШ 5,14, 95 % ДИ 1,24–21,3, $p = 0,0238$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с приобретенным пороком митрального клапана необходимо выполнять биоимпедансный анализ для оценки содержания жира в организме и выявления висцерального ожирения в виду его неблагоприятного влияния на ремоделирование сердца, с последующим использованием томографических методов диагностики для количественной оценки висцеральных проявлений ожирения у лиц с избыточным содержанием жира по данным биоимпедансометрии.

2. Объем эпикардальной жировой ткани, площадь висцеральной жировой, индекс отношения площади висцеральной жировой ткани к площади подкожной жировой ткани, оцененные с использованием мультиспиральной компьютерной томографии являются дополнительными диагностическими маркерами неблагоприятного ремоделирования миокарда у пациентов до хирургической коррекции приобретенного порока митрального клапана и должны быть использованы для оценки риска:

- a. Объем эпикардальной жировой ткани $> 115,1 \text{ см}^3$ ассоциирован с увеличением объемов и размеров левых и правых отделов сердца, с ухудшением систолической функции правого желудочка.
- b. Объем эпикардальной жировой ткани $> 93,9 \text{ см}^3$ является предиктором нарушенной глобальной продольной деформации левого желудочка.
- c. Площадь висцеральной жировой ткани $> 130 \text{ см}^2$ ассоциирована с нарушением глобальной продольной деформации левого желудочка, ухудшением систолической функции правого желудочка.
- d. Индекс висцеральная жировая ткань/подкожная жировая ткань $> 0,4$ ассоциирован с увеличением массы миокарда левого желудочка, а также увеличением размеров левых камер сердца.

3. В связи с патологическим влиянием висцеральных проявлений ожирения на ремоделирование миокарда, функциональный статус, а также качество жизни и

эмоциональное состояние необходимо для пациентов с приобретенным пороком митрального клапана использовать мероприятия по коррекции образа жизни как до выполнения кардиохирургической коррекции порока, так и после операции, и включить их в программу вторичной профилактики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АК – аортальный клапан

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ДИ – доверительный интервал

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекса массы тела

КЖ – качество жизни

кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота

КСР – конечный систолический размер

КДР – конечный диастолический размер

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММ – масса миокарда

МРТ – магнитно-резонансная томография

МК – митральный клапан

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПП – правое предсердие

ППС – приобретенные пороки сердца

ПЖТ – подкожная жировая ткань

ПЖ – правый желудочек

РБС – ревматическая болезнь сердца

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ССТД – синдром соединительно-тканной дисплазией

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТК – трикуспидального клапана

ТП – трепетания предсердий

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ФВ – фракция выброса

ФИП – фракционное изменение площади

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

ЭхоКГ – эхокардиография

ADIPOQ – ген адипонектина

AUC – площадь под ROC-кривой

GLS LV – global longitudinal strain left ventricular - глобальная продольная деформация левого желудочка

GLPS RV – global longitudinal peak strain - глобальной продольная деформация миокарда ПЖ

LEP – ген лептина

Me – медина

NYHA – New York Heart Association

NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

ROC – Receive Operative Curve

Strain – speckle-tracking

sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion - систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, А. В. Отт [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2014. – № 3. – С. 82–86.
2. Анализатор жировой массы Tanita BC-543. Руководство по эксплуатации. Сертификат соответствия: РОСС CN.ME77. Д00233; орган сертификации: РОСС RU.0001.11ME77 [Электронный ресурс]. – URL : https://e-kislod.ru/images/BC-543_Pasport.pdf (дата обращения 29.10.2024.)
3. Аортальная недостаточность, современные стратегии диагностики и лечения / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Ю. А. Лутай [и др.] // Крымский терапевтический журн. – 2022. – № 2. – С. 33–37.
4. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации / Л. А. Бокерия, Р. А. Амирагов, Т. В. Асатрян [и др.]. – М. : Минздрав России, 2020. – 42 с.
5. Аргунова, Ю. А. Кардиореабилитация при синдроме старческой астении / Ю. А. Аргунова, С. А. Помешкина, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 71–79.
6. Артериальная гипертензия как фактор риска при оперативном лечении приобретенных пороков сердца у больных старше 60 лет / А. М. Караськов, С. И. Железнев, Е. И. Семенова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 2. – С. 3–6.
7. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности / Е. А. Лясникова, Г. А. Матвеев, Т. И. Голикова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 17. – С. 80–91.
8. Барбараш, О. Л. Показатели качества жизни в оценке эффективности хирургического лечения у пациентов с приобретенными пороками сердца при использовании биологических и механических протезов клапанов сердца

- / О. Л. Барбараш, Ю. Н. Одаренко, Н. В. Кондюкова // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 28–39.
9. Барбараш, О. Л. Современные тенденции в организации помощи пациентам с приобретенными пороками сердца / О. Л. Барбараш, И. Н. Ляпина // Кардиологический вестник. – 2024. – № 4. – С. 5–12.
 10. Бокерия, Л. А. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению / Л. А. Бокерия, И. Я. Климчук // Анналы аритмологии. – 2015. – № 4. – С. 201–214.
 11. Бокерия, Л. А. Оценка отдаленных результатов и качества жизни пациентов после операции реваскуляризации миокарда на работающем сердце / Л. А. Бокерия // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 28–33.
 12. Бокерия, Л. А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) / Л. А. Бокерия // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 10–18
 13. Бубнова, М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики / М. Г. Бубнова // Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. – 2020. – № 6: 2649.
 14. Василькова, Т. Н. Современные методы оценки эпикардальной жировой ткани / Т. Н. Василькова, Т. А. Мищенко // Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 1. – С. 46–57.
 15. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. К. Брель, О. В. Груздева, А. Н. Коков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – № 3. – С. 51–63.
 16. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения / О. В. Груздева,

- Д. А. Бородкина, О. Е. Акбашева [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 8 (152). – С. 12–19.
17. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2018. – № 5. – С. 7–14.
 18. Голухова, Е. З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития / Е. З. Голухова // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т. 23, № 5. – С. 5–111.
 19. Голухова, Е. З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2023 год и перспективы развития / Е. З. Голухова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2024. – № 25 (Спецвыпуск). – С. 5–141.
 20. Гриценко, О. В. Сывороточные биомаркеры сердечной недостаточности и параметры механики левого желудочка в ранней диагностике диастолической дисфункции у пациентов с эпикардальным ожирением / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. Е. Бобровская // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 6–15.
 21. Деева, Н. С. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. С. Деева, А. В. Шабалдин, Л. В. Антонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 141–151.
 22. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра / И. Н. Ляпина, Е. В. Дрень, О. К. Кузьмина [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – № 3. – С. 302–310.

23. Джорджия, Р. К. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения приобретенных пороков сердца / Р. К. Джорджия, Г. И. Харитонов // Практическая медицина. – 2003. – № 2. – С. 25–26.
24. Дземешкевич, С. Л. Болезни аортального клапана. Функция. Диагностика, лечение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон, В. В. Алекси-Мехсишвили. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 328 с.
25. Дземешкевич, С. Л. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.
26. Диагностика и транскатетерные методы лечения трикуспидальной регургитации / А. Е. Комлев, М. А. Саидова, Т. Э. Имаев [и др.] // Кардиологический вестн. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 5–15.
27. Евтушенко, В. В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий / В. В. Евтушенко, И. С. Макогончук, А. В. Евтушенко // Сибирский медицинский журн. – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 29–34.
28. Значение эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией: пилотное исследование / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, А. В. Чапурных [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2024. – № 5: 5659.
29. Исследование влияния характеристик эпикардальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации / Ю. В. Варламова, С. И. Сазонова, Е. В. Попов [и др.] // Рос. кардиологический журнал. – 2021. – № 12. – С. 57–65.
30. Кардиология : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е. В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
31. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 816 с.

32. Качество жизни после хирургической коррекции митрального порока сердца / В. В. Базылев, Е. В. Немченко, Г. Н. Абрамова [и др.] // CardioСоматика. – 2020. – № 11 (4). – С. 30–35.
33. Клинические рекомендации. Митральная недостаточность (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.) [Электронный ресурс] / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское кардиологическое общество. – URL: <https://base.garant.ru/411204759/>
34. Ключевые аспекты развития современной клапанной хирургии сердца / А. П. Медведев, И. И. Скопин, В. А. Чигинев [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 3 (38). – С. 32–37.
35. Количественная оценка эпикардальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной аблации / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, С. А. Александрова [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 8. – С. 3–10.
36. Кондюкова, Н. В. Качество жизни – интегральный показатель эффективности лечения, возможности его использования у пациентов с пороками клапанов сердца / Н. В. Кондюкова, Н. В. Рутковская, О. Л. Барбараш // Сибирский медицинский журн. – 2015. – Т. 137, № 6. – С. 36–41.
37. Кузьмина Ю. Е. Динамика фенотипа пациентов с приобретенными пороками митрального клапана, подвергающихся плановой хирургической коррекции, в зависимости от наличия легочной гипертензии: дис. канд. мед. наук : 3.1.20. / Ю. Е. Кузьмина. – К., 2023. – С. 46-51.
38. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, С. А. Ельчанинова [и др.] // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 36–40.
39. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирениям коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5–99.

40. Меладзе, М. Г. Оценка качества жизни после хирургической коррекции приобретенных пороков и нарушений ритма сердца / М. Г. Меладзе, Д. А. Джанджгава, Г. Т. Маргания // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 339–48.
41. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца / Г. Г. Хубулава, Н. И. Гуляев, В. Н. Кравчук [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – № 1. – С. 28–35.
42. Никитина, Т. Г. Кардиология приобретенных пороков сердца за 2015 год / Т. Г. Никитина // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 58–62.
43. Обеспеченность и укомплектованность амбулаторно-поликлинических отделений врачами функциональной диагностики в Российской Федерации, Федеральных округах и пилотных субъектах в 2012-2016 годах / О. И. Сачек, Н. Ф. Берестень, Д. А. Толмачев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 14. – С. 7–12.
44. Ожирение в России: статистические данные [Электронный ресурс]. – URL: <http://health.passion.ru/novosti-zdorovya/lishnii-ves/ozhirenie-v-rossii-statisticheskie-dannye.htm> health.passion.ru/novosti-zdorovya (дата обращения 09.12.2018).
45. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Июнь 2016 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 15.05.2023).
46. Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015-2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа / М. А. Сазоненков, Х. Х. Исмаев, Э. Э. Эрнст [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 4. – С. 590-602.
47. Петров, В. С. Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В. С. Петров // Медицинский совет. – 2019. – №12. – С. 4–18.

48. Показатели смертности от приобретенных пороков сердца за 15-летний период в Российской Федерации и Соединенных Штатах Америки и анализ факторов, влияющих на их формирование / В. Ю. Семенов, И. В. Самородская, В. Н. Ларина [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 235–246.
49. Приказ Минздрава РФ от 30 ноября 1993 г. N 283 «О совершенствовании службы функциональной диагностики в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – URL: <https://base.garant.ru/4173560/> (дата обращения 15.05.2023).
50. Приобретенные пороки сердца у пациентов пожилого и старческого возраста / Ю. В. Никищенкова, В. С. Никифоров, Ж. А. Желтышева [и др.] // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения заболеваний у ветеранов Великой Отечественной войны в многопрофильном стационаре : сб. науч. тр. – СПб., 2015. – Вып. 7. – С. 136–141.
51. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика / А. О. Рубаненко, В. А. Дьячков, Ю. В. Щукин [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 26–36.
52. Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М. Р. Исламова, А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 3. – С. 13–20.
53. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска / И. И. Скопин, А.М. Отаров, П. В. Кахкцян [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4S. – С. 24–35.
54. Протезирование клапанов сердца у больных пожилого возраста. Факторы риска: ассоциированные заболевания / Е. И. Семенова, С. И. Железнев, И. И. Семенов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 22, № 3. – С. 97–100.

55. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанава, Н. И. [Вербовая и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 5–9.
56. Результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревитшвили, А. В. Шмоль [и др.] // Анналы аритмологии. – 2012. – № 4. – С. 14–22.
57. Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда / Н. В. Федорова, В. В. Кашталап, О. Н. Хрячкова [и др.] // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 11–21.
58. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами / А. К. Курбонов, А. Г. Гадаев, Н. М. Нуриллаева [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2020. – № 7: 3476.
59. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий у пациентов при метаболическом синдроме / В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов [и др.] // Ученые записки СПбГМУ имени академика И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 43–46.
60. Роль маркеров sST2 и TNTrpoBNP в развитии неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. А. Керчева, Т. Р. Рябова, А. М. Гусакова [и др.] // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины : сб. науч. тр. – Томск, 2018. – С. 16–
61. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца / М. А. Дружилов, Ю. Е. Бетелева, О. Ю. Дружилова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2017. – № 4. – С. 35–39.
62. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. Н. Джигоева, Ю. С. Тимофеев, В. А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3: 3928.

63. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2022. – Т. 27 (1S): 4872.
64. Роль эпикардиальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца / Д. В. Лосик, Н. А. Никитин, С. М. Минин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – № 3. – С. 27–33.
65. Сазонова, Е. Г. Адипонектин, тиреоидные дисфункции и хроническая болезнь почек / Е. Г. Сазонова, Т. В. Мохорт // Лечебное дело. – 2017. – № 1. – С. 65–69.
66. Самородская, И. В. Индекс массы тела и парадокс ожирения / И. В. Самородская // Русский медицинский журн. – 2014. – № 2. – С. 170.
67. Связь эпикардиального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, А. Н. Стасев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 2: 4301.
68. Синицкий, М. Ю. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. Ю. Синицкий, А. В. Понасенко, О. В. Груздева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 155–165.
69. Скопин, И. И. Предоперационные факторы риска при протезировании аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста / И. И. Скопин, А. М. Отаров // Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 243–255.
70. Сравнительный анализ течения, исходов, особенностей лечения дегенеративных и ревматических пороков сердца / Т. В. Бараховская, Е. А. Суворова, Е. С. Попова [и др.] // Сибирский медицинский журн. (Иркутск). – 2017. – Т. 150, № 3. – С. 19–22.

71. Тюрин, И. Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. / И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – № 4. – С. 219–226.
72. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Л. В. Квиткова, Д. А. Бородкина, О. В. Груздева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 3. – С. 8–12.
73. Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, Т. Б. Печерина [и др.] // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 269–282.
74. Хирургическое лечение выраженного аортального стеноза у больных пожилого и старческого возраста с высоким операционным риском / Д. Л. Кранин, А. В. Гайдуков, А. Ю. Федоров [и др.] // Военно-медицинский журн. – 2018. – № 9. – С. 29–35.
75. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / А. Э. Багрий, Е. В. Супрун, Е. С. Михайличенко [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2020. – № 4. – С. 79–85.
76. Хугаева, А. А. Хирургическое лечение клапанных пороков сердца у пациентов 75 лет и старше: непосредственные результаты и факторы риска / А. А. Хугаева, Т. Г. Никитина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 77–84.
77. Цанава, И. А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания / И. А. Цанава, Л. А. Шаронова, А. Ф. Вербовой // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 11. – С. 785–789.
78. Чёрная, А. Физиологическое и патологическое значение перикардального жира для сердца и прилежащих сосудов / А. Чёрная, И. Г. Камышанская, И. Ю. Пчелин // Juvenis scientia. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 32–41.
79. Чумакова, Г. А. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике / Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская // Рос. кардиологический журн. – 2016. – № 4. – С. 89–96.

80. Шахнабиева, Структура врожденных и приобретенных пороков сердца среди жителей г. Бишкека по данным научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантации органов / С. М. Шахнабиева, Т. З. Кудайбердиев, Т. Ч. Чубаков // Вестник КРСУ. – 2018. – Т. 18, № 9. – С. 78–83.
81. Шевченко, Е. А. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа / Е. А. Шевченко, Т. Е. Потемина, А. Н. Успенский // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – № 1 (55). – С. 29–37.
82. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения / Н. Д. Разгильдина, Д. Л. Бровин, И. А. Побожева [и др.] // Цитология. – 2018. – № 7. – С. 531–535.
83. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей. / А. В. Косыгина, В. В. Сосунов, В. А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 3–8.
84. Эпикардальная жировая ткань как маркер висцерального ожирения и ее связь с метаболическими параметрами и ремоделированием левых отделов сердца у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н. В. Блинова, М. О. Азимова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 9. – С. 68–76.
85. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю.А. Дылева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 254–263.
86. Эпикардальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Н. Д. Баженов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 1: 3758.

87. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines / R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (23). – P. 2440–2492.
88. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (37). – P. 2541– 2619.
89. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / J. T. DesJardin, J. Chikwe, R. T. Hahn [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962.
90. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (36). – P. 2739–2791.
91. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines / C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (5): e72–e227.
92. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1) / S. R. Kapadia, M. B. Leon, R. R. Makkar [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2485–2491.
93. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation / S. A. Virk, A. Sriravindrarah, D. Dunn [et al.] // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 4 (5). – P. 400–410.
94. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification / T. Akiyoshi, H. Ota, K. Iijima [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 244. – P. 51–58.

95. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / B. Iung, G. Baron, E. G. Butchart [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (13). – P. 1231–1243.
96. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue / S. Lemieux, D. Prud'homme, C. Bouchard [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996. – Vol. 64 (5). – P. 685–693.
97. Ancona, R. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? [Electronic resource] / R. Ancona, S. C. Pinto // *E-Journal-of-Cardiology-Practice*. – 2020. – Vol. 18 (10). – URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/epidemiology-of-aortic-valve-stenosis-as-and-of-aortic-valve-incompetence-ai> (accessed 08.09.2021).
98. Antunes, M. J. The Global Burden of Rheumatic Heart Disease: Population-Related Differences (It is Not All the Same!) / M. J. Antunes // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 35. – P. 958–963.
99. Association between adiponectin-to-leptin ratio and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study / T. Zhu, M. Chen, M. Wang [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2022. – Vol. 27 (2): e12896.
100. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (1). – P. 53–61.
101. Atrial fibrillation is not an independent predictor of outcome in patients with aortic stenosis / H. Zhang, E. A. El-Am, J. J. Thaden [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106 (4). – P. 280–286.
102. Banovic, M. Degenerative mitral stenosis: from pathophysiology to challenging interventional treatment / M. Banovic, M. DaCosta // *Current Problems in Cardiology*. – 2019. – Vol. 44 (1). – P. 10–35.
103. Bateman, A. A brief overview of progranulin in health and disease / A. Bateman, S. T. Cheung, H. P. J. Bennett // *Methods in Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1806. – P. 3–15.

104. Beckmann, A. German heart surgery report 2015: the annual updated registry of the German society for thoracic and cardiovascular surgery / A. Beckmann, A–K. Funkat, J. Lewandowski // *Thorac. Cardiovasc. Surgeon.* – 2016. – P. 462–474.
105. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin– Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling / L. Kamareddine, C. M. Ghantous, S. Allouch [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 5349–5365.
106. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study / S. C. Larsson, M. Bäck, J. M. B. Rees [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (2). – P. 221–226.
107. Body mass index and mortality among adults undergoing cardiac surgery: a nationwide study with a systematic review and meta-analysis / G. Mariscalco, M. J. Wozniak, A. G. Dawson [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 850–863.
108. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting / Y. Topilsky, S. Maltais, J. M. Inojosa [et al.] // *JACC: Cardiovasc. Imag.* – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 433–442.
109. Bustamante–Munguira, J. Cirugía cardiovascular en España en el año 2014. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica–Cardiovascular / J. Bustamante–Munguira // *Cirugía Cardiovascular.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 297–313.
110. Characteristics, interventions and outcomes of patients with valvular heart disease hospitalised in China: a cross-sectional study / X. Huang, S. S. Dhruva, X. Yuan [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11: e052946.
111. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study / B. F. Stewart, D. Siscovick, B. K. Lind [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29 (3). – P. 630–634.
112. Clinical information has low sensitivity for postmortem diagnosis of heart valve disease / S. Coffey, A. R. Harper, B. J. Cairns [et al.] // *Heart.* – 2017. – Vol. 103 (13). – P. 1031–1035.
113. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC–EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a

- prospective cohort study / G. Habib, P. A. Erba, B. Iung [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (39). – P. 3222–3232.
114. Collaborators of the TAVI National Group. In-hospital and Mid-term Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Data From the TAVI National Registry 2010–2011 / M. Sabaté, S. Cánovas, E. García [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2013. – Vol. 66 (12). – P. 949–958.
 115. Contemporary presentation and management of valvular heart disease the EURObservational research programme valvular heart disease II survey. / B. Lung, V. Delgado, R. Rosenhek [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140 (14). – P. 1156–1169.
 116. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? / B. Iung, A. Cachier, G. Baron [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (24). – P. 2714–2720.
 117. D'Elia, N. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling / N. D'Elia, J. D'hooge, T. H. Marwick // *JACC Cardiovasc. Imag.* – 2015. – Vol. 8 (12). – P. 1430–1443.
 118. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity / O. Gealekman, N. Guseva, C. Hartigan [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 186–194.
 119. Depression and anxiety in cardiac rehabilitation: differential associations with changes in exercise capacity and quality of life / T. Bermudez, W. Bierbauer, U. Scholz [et al.] // *Anxiety Stress Coping.* – 2022. – Vol. 35 (2). – P. 204–218.
 120. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history / E. A. Prihadi, P. van der Bijl, E. Gursoy // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (39). – P. 3574–3581.
 121. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography / R. M. Lang, L. P. Badano, W. Tsang, [et al.] // *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imag.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 1–46.

122. Echocardiography in Indigenous Populations and Resource Poor Settings / J. Marangou, A. Beaton, T. O. Aliku [et al.] // Heart Lung. Circ. – 2019. – Vol. 28 (9). – P. 1427–1435.
123. Effect of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness on success rates of premature ventricular contraction ablation / S. Kanat, D. B. Karaduman, A. Tütüncü [et al.] // Balkan Med. J. – 2019. – Vol. 36 (6). – P. 324–330.
124. Epicardial adipose tissue thickness as an independent predictor of ventricular tachycardia recurrence following ablation / A. Shamloo, K. Schoene, A. Stauber [et al.] // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16 (10). – P. 1492.
125. Epicardial Adipose Tissue and Development of Atrial Fibrillation (AFIB) and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) / S. Zain, T. Shamshad, A. Kabir [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15 (9): 46153.
126. Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. / G. Van Woerden, Di J. Van Veldhuisen, O. C. Manintveld [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2022. – Vol. 15: E009238.
127. Epicardial adipose tissue and right ventricular function in type 2 diabetes mellitus using two-dimensional speckle tracking echocardiography / X. T. Song, P. Y. Zhang, L. Fan [et al.] // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2022. – Vol. 19 (4): 14791641221118622.
128. Epicardial adipose tissue is related to cardiac function in elderly women, but not in men / S. A. Kim, M. N. Kim, W. J. Shim [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2017. – Vol. 27 (1). – P. 41–47.
129. Epicardial fat amount is associated with the magnitude of left ventricular remodeling in aortic stenosis / A. Coisne, S. Ninni, S. Ortmans [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2019. – Vol. 35 (2). – P. 267–273.
130. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study / P. Andell, X. Li, A. Martinsson [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103 (21). – P. 1696–1703.

131. Evaluating Health of Emerging Economies Through the Eyes of Heart Valve Disease in the Transcatheter Era / S. Arora, C. J. Ramm, A. A. Bahekar [et al.] // *Glob Heart*. – 2017. – Vol. 12. – P. 301–304.
132. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease / Z. Y. Emren, S. V. Emren, B. Kılıçaslan [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 153.
133. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis / J. Rodés-Cabau, E. Dumont, R. De LaRochellière [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102 (9). – P. 1240.
134. Five-year epidemiological survey of valvular heart disease: Changes in morbidity, etiological spectrum and management in a cardiovascular center of Southern China / F. Z. Liu, Y. M. Xue, H. T. Liao [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. 1724–1730.
135. Gender Differences in Patients with Anxiety after Coronary Artery Bypass Surgery / Y. Guzelhan, C. Conkbayir, M. Ugurlucan [et al.] // *Heart Surg. Forum.* – 2018. – Vol. 21 (3): E165–E169
136. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Naghavi, H. D. Wang, R. Lozano [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 117–171
137. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017 / S. Yadgir, C. O. Johnson, V. Aboyans [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141 (21). – P. 1670–1680.
138. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. / D. A. Watkins, C. O. Johnson, S. M. Colquhoun [et al.] // *N. Engl. J Med.* – 2017. – Vol. 377 (8). – P. 713–722.
139. Guler, S. The relation between echocardiographic epicardial fat thickness and mitral annular calcification / S. Guler, E. Varol // *African Health Sciences*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 1657–1664.

140. Guo, Y. Adiponectin and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies / Y. Guo, L. Liu, J. Wang // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39 (6): BSR20182284.
141. Hall, M. E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism / M. E. Hall, R. Harmancey, D. E. Stec // *World J. Cardiol*. – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 511–524.
142. Harb, S. C. Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review / S. C. Harb, B. P. Griffin // *Curr Cardiol. Rep*. – 2017. – Vol. 19 (8). – P. 73.
143. Hatem, S. N. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation / S. N. Hatem, P. Sanders // *Cardiovasc. Res*. – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 205–213.
144. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (3). – P. 28–292.
145. Heart Failure and Obesity: Unraveling Molecular Mechanisms of Excess Adipose Tissue / J. Dronkers, D. J. van Veldhuisen, P. van der Meer // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2024. – Vol. 84 (17). – P. 1666–1677
146. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales / A. Oh, R. Okazaki, F. Sam [et al.] // *Front Cardiovasc. Med*. – 2019. – Vol. 6. – P. 110.
147. High circulating adiponectin level is associated with poor clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation / T. H. Kim, J. S. Lee, J. S. Uhm [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, Issue 8. – P. 1287–1293.
148. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells / R. W. O'Rourke, A. E. White, M. D. Metcalf [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1480–1490.
149. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart / G. Iacobellis, G. Barbaro // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 59. – P. 1–6
150. Impact of abdominal and epicardial fat on the association between plasma adipocytokine levels and coronary atherosclerosis in non-obese patients / K.

- Harada, T. Amano, T. Kataoka [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237. – P. 671–676.
151. Impact of Epicardial Adipose Tissue on Right Cardiac Function and Prognosis in Pulmonary Arterial Hypertension / Y. Chen, J. Li, F. Li [et al.] // *Chest*. – 2024. – Vol. 165 (5). – P. 1211–1223.
 152. Incidence, determinants and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis / S. Pierard, S. Seldrum, C. de Meester [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91 (4). – P. 1107–12
 153. Inflammation of left atrial epicardial adipose tissue is associated with paroxysmal atrial fibrillation. / T. Kusayama, H. Furusho, H. Kashiwagi [et al.] // *J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68 (5). – P. 406–411.
 154. In-Hospital Outcomes of Heart Failure Patients with Valvular Heart Disease: Insights from Real-World Claims Data / C. Izumi, R. Matsuyama, K. Yamabe [et al.] // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. – 2023. – Vol. 18 (15). – P. 349–360.
 155. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis / M. Gaeta, F. Bandera, F. Tassinari [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19 (5). – P. 747–752.
 156. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database / J. M. Brown, S. M. O'Brien, C. Wu [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137. – P. 82–90.
 157. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study / J. L. D'Arcy, S. Coffey, M. A. Loudon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (47). – P. 3515–3522.
 158. Matloch, Z. The Role of Epicardial Adipose Tissue in Heart Disease / Z. Matloch, T. Kotulak, M. Haluzik // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65. – P. 23–32.

159. Matsuzawa, Y. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, T. Nakamura // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18. – P. 629–39.
160. Mensah, G. A. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond / G. A. Mensah, G. A. Roth, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74 (20). – P. 2529–2532.
161. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis / W. Lim, A. Ramasamy, G. Lloyd, S. Bhattacharyya // *Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 268–272
162. Mitral Annulus Calcification / Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, T. Chakravarty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66 (17). – P. 1934-1941.
163. Mitral annulus calcification-a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system / Y. Adler, N. Fink, D. Spector [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 155(1). – P. 1–8.
164. Mitral Transcatheter Technologies / F. Maisano, N. Buzzatti, M. Taramasso [et al.] // *Rambam Maimonides Med. J.* – 2013. – Vol. 4 (3): e0015.
165. Mitral valve anatomy: pre-procedural screening and imaging techniques / A. Gonzalez-Gomez, S. Fernandez-Santos, C. Fernandez-Golfin [et al.] // *EuroIntervention.* – 2015. – Vol. 11: W32–6.
166. Mortality predictors in patients referred for but not undergoing transcatheter aortic valve replacement / D. Kang, D. Bash, S. Chetcuti [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116 (6). – P. 919–924.
167. National Bureau of Statistics. China statistical Yearbook (2019). – Beijing : China Statistics Press, 2020.
168. National trends in TAVR and SAVR for patients with severe isolated aortic stenosis / T. Sharma, A. M. Krishnan, R. Lahoud [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 80 (21). – P. 2054–2056.
169. Obesity and diabetes are major risk factors for epicardial adipose tissue inflammation / V. Vyas, H. Blythe, E. G. Wood [et al.] // *JCI Insight.* – 2021. – Vol. 6 (16): e145495.

170. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen [et al.] // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128 (7). – P. 951–168.
171. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease / J. J. Fuster, N. Ouchi, N. Gokce [et al.] // *Circulation Res.* – 2016. – Vol. 118 (11). – P. 1786–1807
172. Outcome of patients aged ≥ 80 years undergoing combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 40 studies / F. Vasques, E. Lucenteforte, R. Paone [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 164 (3). – P. 410–418.
173. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial / K. Hammermeister, G. K. Sethi, W. G. Henderson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1152–1158.
174. Pacemaker lead-associated tricuspid regurgitation in patients with or without pre-existing right ventricular dilatation / M. Riesenhuber, A. Spannbauer, M. Gwechenberger [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2021. – Vol. 110. – P. 884–894.
175. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease / A. Charalampopoulos, R. Lewis, P. Hickey [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – P. 174.
176. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study / M. Kurajoh, H. Koyama, M. Kadoya [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 117.
177. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? / C. A. J. Van der Heijden, S. Verheule, J. Olsthoorn [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2022. – Vol. 39: 100976
178. Predicting LVOT Obstruction in Transcatheter Mitral Valve Implantation: Concept of the Neo-LVOT / P. Blanke, C. Naoum, D. Dvir [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2016; pii: S1936-878X(16)00039-5.

179. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei, China / C. Shu, T. Qin, Z. Fu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6 (1): 27253.
180. Regulation and Functions of the Renin–Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue / M. Pahlavani, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 1137–1150.
181. Relation Between Epicardial Adipose and Aortic Valve and Mitral Annular Calcium Determined by Computed Tomography in Subjects Aged ≥ 65 Years / T. S. Alnabelsi, Y. Alhamshari, R. H. Mulki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118 (7). – P. 1088–1093.
182. Relation of pericardial fat, intrathoracic fat, and abdominal visceral fat with incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study) / J. J. Lee, X. Yin, U. Hoffmann [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118 (10). – P. 1486–1492.
183. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. Kanjauthai, K. Nasir, R. Katz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213 (2). – P. 558–562.
184. Relative fat mass, a new index of adiposity, is strongly associated with incident heart failure: data from PREVEND / N. Suthahar, L. M. G. Meems, C. Withaar [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1–9.
185. Roth, G. A. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action / G. A. Roth, G. A. Mensah, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (25). – P. 2980–2981.
186. Schulz, A. Impact of epicardial adipose tissue on cardiac function and morphology in patients with diastolic dysfunction / A. Schulz, S. J. Backhaus, T. Lange // *ESC Heart Fail.* – 2024. – Vol. 11 (4). – P. 2013–2022.
187. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (6): e19052.
188. Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease / J. T. DesJardin, J. Chikwe, R. T. Hahn [et al.] // *Circ. Res.* – 2022. – Vol. 130. – P. 455–473.

189. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* – 2017. – Vol. 18 (12). – P. 1301–1310.
190. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation / P. K. Smith, J. D. Puskas, D. D. Ascheim [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 2178–88.
191. Ten Years Mortality Trends of Tricuspid Regurgitation in the United States, 2008 to 2018 / M. Shariff, A. Kumar, S. A. Hirji [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 140. – P. 156–157.
192. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study / G. W. Egebo, H. Schirmer, G. Heggelund [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 396–400.
193. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management / G. Santangelo, F. Bursi, A. Faggiano [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (6). – P. 2178.
194. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES–Reykjavik study / R. Danielsen, T. Aspelund, T. B. Harris [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 916–922.
195. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study / V. Bonnet, C. Boisselier, V. Saplaçan [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95. – P. 25.
196. The spectrum of mitral valve pathologies: relevance for surgical and structural interventions / S. Torii, M. E. Romero, H. Mori [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 15 (7). – P. 525–535.
197. Three-Dimensional Echocardiography Compared With Computed Tomography to Determine Mitral Annulus Size Before Transcatheter Mitral Valve Implantation / G. J. Mak, P. Blanke, K. Ong [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 9 (6): e004176.

198. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience / J. Rodes-Cabau, J. G. Webb, A. Cheung [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (11). – P. 1080–1090.
199. Transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients / M. B. Leon, C. R. Smith, M. J. Mack [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374 (17). – P. 1609–1620.
200. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery / J. Dreyfus, E. Audureau, Y. Bohbot [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43 (7). – P. 654–662.
201. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study) / J. A. Nazare, J. Smith, A. L. Borel [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115 (3). – P. 307–315.
202. Valvular heart disease epidemiology / J. S. Aluru, A. Barsouk, K. Saginala [et al.] // Med. Sci (Basel). – 2022. – Vol. 10 (2). – P. 32.
203. Valvular heart disease in patients ≥ 80 years of age / S. K. Kodali, P. Velagapudi, R. T. Hahn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (18). – P. 2058–2072.
204. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium / N. A. Marsan, V. Delgado, J. Shah [et al.] // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44 (1). – P. 28–40.
205. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S. D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 310–314.
206. Very Long Term Follow-Up After Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty / R. A. Meneguz-Moreno, J. R. Costa, N. L. Gomes [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2018. – Vol. 11 (19). – P. 1945–1952.
207. Visceral adiposity in young patients with coronary artery disease: a case control study / B. Varghese, S. Swamy, M. A. Srilakshmi [et al.] // Indian Heart J. – 2012. – Vol. 64 (3). – P. 284–289.

208. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? / M. Mirabel, B. Iung, G. Baron [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1358–1365.
209. Wong, C. X. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions / C. X. Wong, A. N. Ganesan, J. B. Selvanayagam // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 38 (17). – P. 1294–302.
210. World Health Organization Mortality Database. – URL: [http://www.who.int/healthinfo/statistics / mortality_rawdata/en/](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/) (accessed July 5, 2016).
211. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 populationrepresentative studies with 222 million children, adolescents, and adults / N. H. Phelps, R. K. Singleton, B. Zhou [et al.] // Lancet. – 2024. – Vol. 403 (10431). – P. 1027–1050.