

Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В.,
Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н.

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

Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Цель	Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла с использованием пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).
Материал и методы	В исследование были включены пациенты с ГКМП (n=48), из них 28 (57%) мужчин, средний возраст пациентов составил $54,3 \pm 13,6$ года, и здоровые добровольцы (группа контроля, n=33), из них 15 (45%) мужчин, средний возраст составил $58,2 \pm 8,8$ года. Всем пациентам с ГКМП, включенным в исследование, было проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы). Исследование состояния сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла оценивали с помощью пальцевой фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01») и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01»). При фотоплетизмографии проводили анализ структурных параметров – индекса жесткости стенки крупных сосудов (aSI) и индекса резистентности мелких мышечных артерий (RI). Оценку дисфункции эндотелия проводили с помощью таких показателей, как индекс окклюзии (IO) и сдвиг фазы (SF). При капилляроскопии изучали следующие структурные параметры: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп) и плотность капиллярной сети после венозной окклюзии (ПКСво), функциональные параметры: процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ) и плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг).
Результаты	В ходе исследования обнаружено повышение индекса aSI – $8,8 [6,8; 12,2]$ и индекса RI – $32,5 [17,4; 47,9]$ в группе ГКМП. Индекс окклюзии (IO) был статистически значимо ниже в группе ГКМП – $1,3 [1,1; 1,5]$ по сравнению с $1,8 [1,5; 2,7]$ в группе контроля ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено статистически значимое снижение уровня сдвига фаз (SF) в группе ГКМП – $4,4 [2,3; 8,6]$ по сравнению с группой контроля – $8,4 [5,1; 12,1]$ ($p = 0,018$). Обнаружены нарушения структурных и функциональных показателей капиллярного русла у пациентов с ГКМП по сравнению с группой контроля: снижение ПКСп, ПКСво в группе ГКМП – $60 [52,6; 68]$ и $88 [75; 90]$ соответственно по сравнению с группой контроля – $75,8 [60; 87]$ и $90 [73; 101]$, однако межгруппового статистически значимого различия достигнуто не было. Снижение ПКСрг, ППК и ПКВ в группе ГКМП – $66,3 [55; 72]$, $86,7 [70,9; 104,2]$ и $1,7 [-6,95; 20,3]$ соответственно по сравнению с группой контроля – $86 [68,6; 100]$, $103 [96; 114]$ и $18,4 [8,1; 27,4]$, достигнуто статистически значимое различие по уровню ППК и ПКВ ($p < 0,005$ и $p < 0,004$ соответственно).
Заключение	При пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии у пациентов с ГКМП выявлены повышенная жесткость сосудов как крупного калибра, так и микроциркуляторного русла, выраженная дисфункция эндотелия, снижение плотности капиллярной сети и процента капиллярного восстановления после проведения соответствующих проб.
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия; пальцевая фотоплетизмография; видеокапилляроскопия; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; жесткость сосудов
Для цитирования	Bogatyрева F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., Privalova E.V. et al. Assessment of the structural and functional state of blood vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Kardiologiya. 2021;61(12):16–21. [Russian: Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Привалова Е.В. и др. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология. 2021;61(12):16–21]
Автор для переписки	Богатырева Фатима Магомедрасуловна. E-mail: fam505@yandex.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из самых распространенных генетических заболеваний миокарда, распространенность которого в популяции варьирует от 0,2 до 1,4%, причем нет четкой географической, этнической и половой структуры распределения [1, 2]. Среди пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) более 1,5 см, не обусловленной нагрузкой давлением, 20–30%, вероятнее всего, имеют саркомерные мутации [3, 4]. Ежегодная смертность составляет 0,3–0,4% [3]. Известно, что ГКМП может манифестировать в любую декаду жизни человека, однако дебют заболевания до 40-летнего возраста повышает риск неблагоприятных исходов (угрожающие жизни нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть) по сравнению с манифестацией заболевания в 60 лет [5]. Наличие саркомерных мутаций также повышает риск смерти в 2 раза [3]. Однако гипотеза о влиянии только саркомерных мутаций не может в полной мере объяснить все клинические и патофизиологические особенности ГКМП [6].

В ходе анализа результатов гистопатологических исследований у пациентов с ГКМП установлена аномальная структура коронарного микроциркуляторного русла

(МЦР), представленная в виде сужения просвета артериол и гипертрофии интимы и медики сосуда, а также обнаружено уменьшение количества капилляров и плотности капиллярной сети [7, 8]. Вероятнее всего, именно аномальные интрамуральные артериолы представляют собой основной морфологический субстрат, способствующий дисфункции микрососудов, в частности, нарушению их дилатации, функциональной дисфункции, что предположительно делает их ответственными за микроваскулярную ишемию миокарда [6]. Коронарная микрососудистая дисфункция служит предиктором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, систолической дисфункции и смертности у пациентов с ГКМП [9, 10]. Тем не менее неясно, локализируются ли указанные изменения только в коронарных артериях или носят генерализованный характер у пациентов с ГКМП.

Таким образом, кроме изучения генетической регуляции, немалый интерес представляет изучение дисфункции эндотелия (ДЭ), ведущей к раннему ремоделированию сосудов, а следовательно, и к ремоделированию миокарда, и процессов усиленного фиброобразования, приводящего к электрической нестабильности миокарда. Однако использование гистопатологических исследований в повседневной практике у пациентов данной когорты вызывает затруднения ввиду дороговизны

ATTR-КМП – ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ*

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)^{1,2}

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо³



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакогруппа: препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания*: Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения лечения тафамидисом. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбита в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбита (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбита в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анализ или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как скинтиграфия с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстретина (TPP) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикий тип или наследственный. Рекомендованная доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разжевывая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимались как 4 × 20 мг) тафамидиса метглимина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших тафамидис (1,7%), была сопоставима с частотой тафамидиса метглимина (1,7%) в исследовании. О серьезных нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших тафамидис метглимин в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5%) в сравнении с 3 пациентами (1,7%)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4%) в сравнении с 2 пациентами (1,1%)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг недоступны, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. * - Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. ООО «Пфайзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: +7 (495) 287-5000, <https://www.pfizer.ru>

* - Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглимина. Тафамидис и тафамидис метглимин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. http://gr.knsmindan.ru/Gr/View_v2.aspx?outingid=33562727-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=



и сложности проведения данных методик. Таким образом, перед исследователями стоит задача поиска эффективных, простых и неинвазивных методов, позволяющих в реальном времени и без биопсии оценить структурно-функциональное состояние сосудистого русла у пациентов с ГКМП. Так, ДЭ может быть оценена как с помощью циркулирующих в плазме различных биомаркеров, так и неинвазивными методами с использованием компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) и пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ). Данные методы зарекомендовали себя в определении степени поражения МЦР при диффузных заболеваниях соединительной ткани и включены в практические рекомендации ведения пациентов с системной склеродермией [11]. В связи с этим применение указанных методик при других заболеваниях с нарушением микроциркуляции представляется перспективным.

Известно, что важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют повышение жесткости и снижение эластичности крупных и мелких артерий, при этом изменяются как функциональные, так и структурные компоненты. Так, по данным систематического обзора J. Ciaffi и соавт. [12], у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, а особенно с плохим контролем гликемии или длительным течением с поражением органов-мишеней (ретинопатия, полинейропатия), наблюдались снижение плотности капиллярной сети, наличие аваскулярных зон и гигантских капилляров; те же изменения были характерны для пациентов с артериальной гипертензией [12–15]. Аналогичные работы по изучению микроциркуляции и ДЭ с применением ФПГ и КВК у пациентов с ГКМП не проводились. При этом подобные методы могут помочь в более глубоком понимании патофизиологии клинических проявлений ГКМП, а также позволяют усовершенствовать лечение посредством влияния на функцию эндотелия.

Цель

Оценка структурного и функционального состояния сосудистого русла с использованием пальцевой ФПГ и КВК у пациентов с ГКМП и сопоставление их с данными в группе контроля (здоровые добровольцы).

Материал и методы

Данная научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты с ГКМП (n=48), из них 28 (57%) мужчин, средний возраст соста-

Таблица 1. Демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Группа ГКМП (n=48)	Группа контроля (n=33)	p
Пол мужской, n (%)	28 (57)	15 (45)	0,33
Возраст, годы	54,3±13,6	58,2±8,8	0,55
ИМТ, кг/м ²	28,8±5,1	26,05±3,9	0,02

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ИМТ – индекс массы тела; p – достоверность различий, оценена с помощью t-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат.

вил 54,3±13,6 года. Группу контроля составили пациенты без ССЗ (n=33), из них 15 (45%) мужчин, средний возраст составил 58,2±8,8 года. Пациенты со злокачественными новообразованиями, тяжелыми нарушениями функции печени, почек и легких были исключены из исследования. Всем пациентам с ГКМП, включенным в исследование, проведено лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография – ЭхоКГ, холтеровское мониторирование электрокардиограммы). Состояние сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла оценивали с помощью пальцевой ФПГ (аппарат «Ангиоскан-01») и КВК околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия).

Фотоплетизмография

Первым этапом при проведении ФПГ был анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), впоследствии обработка полученного сигнала позволяет детально оценить структурные изменения стенки крупных сосудов (плечевая артерия) и МЦР: индекс жесткости стенки крупных сосудов (aSI) и индекс резистентности мелких мышечных артерий (RI). ДЭ оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией, результат которой отражен в степени увеличения амплитуды пульсовых волн на плечевой артерии (индекс окклюзии, IO) после ее окклюзии в течение 5 мин посредством сфигмоманометра, времени их запаздывания или по параметру «сдвиг фаз» (shift faze, SF).

Компьютерная видеокапилляроскопия

Перед проведением КВК пациент свободно сидит на стуле в течение 15–20 мин при температуре помещения 22–25 °С. В течение 4 ч обследуемые должны были воздерживаться от курения и потребления кофеина. КВК не проводилась пациентам, в течение последних 2 нед подвергшимся косметическим процедурам, включающим область ногтевого ложа. При проведении КВК кожи дорсальной поверхности II пальца правой руки были измерены структурные параметры: плот-

Таблица 2. Межгрупповое различие структурно-функциональных параметров сосудов по данным ФПГ

Показатель	Референсные значения	Группа ГКМП	Группа контроля	p*
aSI, м/с	<8	8,8 [6,8; 12,2]	7,7 [6,6; 9,1]	0,09
RI, %	<30	32,5 [17,4; 47,9]	31,4 [19,2; 44]	0,95
Результаты пробы с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)				
IO (индекс окклюзии)	>2,0	1,3 [1,1; 1,5]	1,8 [1,5; 2,7]	<0,001
SF (сдвиг фаз), мс	> 10	4,4 [2,3; 8,6]	8,4 [5,1; 12,1]	0,018

ФПГ – фотоплетизмография; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; aSI – индекс жесткости крупных проводящих артерий; RI – индекс резистентности мелких мышечных артерий; * – статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

Таблица 3. Межгрупповые различия структурно-функциональных параметров сосудов по данным видеокапилляроскопии

Показатель	Референсные значения	Группа ГКМП	Группа контроля	p*
Структурные параметры				
ПКСп, кап/мм ²	53	60 [52,6; 68]	75,8 [60; 87]	0,4
ПКСво, кап/мм ²	87	88 [75; 90]	90 [73; 101]	0,16
Функциональные параметры:				
ПКСрг, кап/мм ²	59	66,3 [55; 72]	86 [68,6; 100]	0,05
ППК, %	92,5±5,3	86,7 [70,9; 104,2]	103 [96; 114]	0,005
ПКВ, %	16,5±7,1	1,7 [– 6,95; 20,3]	18,4 [8,1; 27,4]	0,004

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСрг – плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – статистическая значимость межгруппового различия оценена с помощью критерия Манна–Уитни.

ность капиллярной сети в покое (ПКСп), определенная путем подсчета количества капилляров на единицу площади (ед/мм²) в области ногтевого ложа, и плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво), при давлении манжеты 60 мм рт. ст. в области запястья в течение 2 мин; функциональные параметры: плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг), процент перфузируемых капилляров (ППК), процент капиллярного восстановления (ПКВ), последние в свою очередь рассчитывались по формулам:

$$\text{ППК} = (\text{ПКСрг} / \text{ПКСво}) \times 100\%;$$

$$\text{ПКВ} = (\text{ПКСрг} - \text{ПКСп}) / \text{ПКСво} \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При анализе количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий U Манна–Уитни, а для качественных данных использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Демографические характеристики участников исследования отражены в табл. 1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты с ГКМП имели более высокий индекс массы тела. По данным ЭхоКГ, у пациентов с ГКМП преобладала необструктивная форма (75% пациентов), отмечен неблагоприятный тип ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия, градиент давления в выходном тракте ЛЖ составлял 14,2 [8,2; 26,6] мм рт. ст., фракция выброса ЛЖ – 60 [54; 63] %. Миоэктопия в анамнезе отмечена у 7 (14%) пациентов. У 30% пациентов с ГКМП имелись фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по классификации NYHA, приведшие к острому нарушению мозгового кровообращения у 8 (22%). Синкопальные состояния наблюдались у 17% пациентов с ГКМП, у 50% пациентов определен высокий риск внезапной сердечной смерти, в связи с чем у 3 (8%) пациентов установлен электрокардиостимулятор, а у 2 (5%) имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Более 50% пациентов с ГКМП получали бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Результаты структурных и функциональных изменений сосудов в исследуемых группах

Результаты межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов крупного калибра и МЦР при использовании ФПГ представлены в табл. 2.

Обнаружено повышение индекса aSI – 8,8 [6,8; 12,2] и индекса RI – 32,5 [17,4; 47,9] в группе ГКМП по сравнению с группой контроля – 7,7 [6,6; 9,1] и 31,4 [19,2; 44] соответственно, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Таким образом, в группе ГКМП отмечена повышенная жесткость как крупных сосудов, так и сосудов МЦР. При оценке функциональных параметров выявлено, что индекс окклюзии (IO) в группе ГКМП статистически значимо снижен и составил 1,3 [1,1; 1,5] в сравнении с 1,8 [1,5; 2,7] в группе контроля ($p < 0,001$). Отмечено снижение уровня сдвига фаз (SF) в группе ГКМП – 4,4 [2,3; 8,6] по сравнению с группой контроля – 8,4 [5,1; 12,1] ($p = 0,018$).

Результаты оценки межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов МЦР отражены в табл. 3. В ходе исследования обнаружены выраженная дисфункция капилляров у пациентов с ГКМП, отраженная в снижении как структурных, так и функциональных показателей по сравнению с группой контроля: снижение ПКСп, ПКСво в группе ГКМП – 60 [52,6; 68] и 88 [75; 90] соответственно по сравнению с группой контроля – 75,8 [60; 87] и 90 [73; 101]; снижение ПКСрг, ППК и ПКВ в группе ГКМП – 66,3 [55; 72], 86,7 [70,9; 104,2] и 1,7 [–6,95; 20,3] соответственно по сравнению с группой контроля – 86 [68,6; 100], 103 [96; 114] и 18,4 [8,1; 27,4], достигнуто статистически значимое различие по уровню ППК и ПКВ ($p < 0,005$ и $p < 0,004$ соответственно).

Обсуждение

По результатам проведенной пальцевой ФПГ у пациентов с ГКМП обнаружена повышенная жесткость сосудов разного калибра, а также выраженная ДЭ, подтвержденная статистически значимым снижением индекса окклюзии (IO) и сдвига фаз (SF). Полученные данные согласуются с результатами исследования E. Fernlund и соавт. [16], тем не менее следует отметить, что оценка ДЭ проводилась с применением лазерной доплеровской флоуметрии с фармакологическими пробами (ацетилахлин, нитропруссид натрия). Известно, что повышенная жесткость сосудов считается отличительным признаком сосудистого старения, а данный процесс, в свою очередь, прогрессивно индуцирует ДЭ, даже в отсутствие ССЗ или модифицируемых факторов риска развития ССЗ [17, 18]. Однако, несмотря на имеющиеся данные об оксидативном повреждении эндотелия при сосудистом старении, остается неясной причина пускового механизма усиления данного процесса [17].

При оценке состояния МЦР кожи пальца с применением КВК у пациентов с ГКМП нами впервые обнаружено статистически значимое снижение показателей,

отображающих структурно-функциональные изменения. Примечательно, что в ряде исследований различных ССЗ оценка периферического МЦР отражает изменения, происходящие в микроциркуляции коронарного русла [19, 20]. Кроме того, оценка капиллярного русла ногтевого ложа с применением КВК у пациентов с системной склеродермией достоверно ассоциирована с коронарной микроваскулярной дисфункцией, выявленной во время трансторакальной ЭхоКГ в виде снижения коронарного резерва перфузии [21]. Известно, что у пациентов с ГКМП снижен коронарный резерв перфузии [7], и это служит субстратом для миокардиальной ишемии, которая зачастую возникает у больных с ГКМП без клинических симптомов [7, 9, 22, 23]. Степень коронарной микрососудистой дисфункции является сильным и независимым предиктором клинического ухудшения и смерти [9, 10]. Таким образом, изменения на уровне периферического МЦР, выявленные при КВК и ФПГ, возможно, могут свидетельствовать о ДЭ в коронарном русле. Более того, данные методы позволят начать своевременную терапию, направленную на улучшение функции эндотелия. Важно отметить имеющиеся ограничения в данной работе в виде относительно небольшой выборки обследованных пациентов. Следует также упомянуть, что оценка эндотелий-независимой дилатации не проводилась, поэтому не исключено, что пациенты с ГКМП могут иметь первичный дефект вазомоторной функции гладкой мускулатуры, который способствует нарушению вазодилатации.

Заключение

Микроваскулярная дисфункция и повышенная жесткость сосудов являются важной патофизиологической составляющей гипертрофической кардиомиопатии. Наше исследование продемонстрировало структурные и функциональные изменения периферических сосудов различного калибра. Данные изменения периферического микроциркуляторного русла у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, вероятно, отражают изменения, происходящие в коронарных артериях, следовательно, применение компьютерной видеокапилляроскопии и пальцевой фотоплетизмографии позволит недорого, просто и неинвазивно оценить дисфункцию эндотелия. Несмотря на обилие современных познаний о нарушении микроциркуляции, необходимы дальнейшие исследования, которые бы позволили определить связь между микроваскулярной дисфункцией, ишемией, фиброзом и прогнозом, поскольку данные процессы могут поддаваться лечению.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.06.2021

1. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation. Hypertrophic cardiomyopathy. I42.1/I42.2. 2020. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гипертрофическая кардиомиопатия. I42.1/I42.2. 2020. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Kardiomiopatiya.pdf]
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533–57. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000938
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
4. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG et al. Burden of Rare Sarcomere Gene Variants in the Framingham and Jackson Heart Study Cohorts. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;91(3):513–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.017
5. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
6. Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1978–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.061
7. Konst RE, Guzik TJ, Kaski J-C, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):817–28. DOI: 10.1093/cvr/cvaa009
8. Johansson B, Möner S, Waldenström A, Stål P. Myocardial capillary supply is limited in hypertrophic cardiomyopathy: A morphological analysis. *International Journal of Cardiology*. 2008;126(2):252–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.003
9. Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM et al. Microvascular Function Is Selectively Impaired in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Sarcomere Myofilament Gene Mutations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(8):839–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.018
10. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(11):1027–35. DOI: 10.1056/NEJMoa025050
11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyn dall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
12. Ciaffai J, Ajasllari N, Mancarella L, Brusi V, Meliconi R, Ursini F. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice. *Microvascular Research*. 2020;131:104036. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104036
13. Sirufo MM, Bassino EM, De Pietro F, Ginaldi L, De Martinis M. Nailfold capillaroscopy: Clinical practice in non-rheumatic conditions. *Microvascular Research*. 2021;134:104122. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104122
14. Safonova J.I., Kozhevnikova M.V., Danilovskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Zektser V.Yu., Shchendrygina A.A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю.И., Кожевникова М.В., Даниловская Ю.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Щендрыгина А.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(8):65–70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216
15. Zhito A.V., Iusupova A.O., Kozhevnikova M.V., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2020;60(4):24–30. [Russian: Жито А.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(4):24–30]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1066
16. Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, Carlsson M, Larsson A, Årnlöv J et al. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young. *Pediatric Cardiology*. 2017;38(4):853–63. DOI: 10.1007/s00246-017-1593-x
17. Laina A, Stellos K, Stamatiopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Experimental Gerontology*. 2018;109:16–30. DOI: 10.1016/j.jexger.2017.06.007
18. Dall'Olio L, Curti N, Remondini D, Safi Harb Y, Asselbergs FW, Castellani G et al. Prediction of vascular aging based on smartphone acquired PPG signals. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19756. DOI: 10.1038/s41598-020-76816-6
19. Katunaric B, Cohen KE, Beyer AM, Gutterman DD, Freed JK. Sweat the small stuff: The human microvasculature and heart disease. *Microcirculation*. 2021;28(3):e12658. DOI: 10.1111/micc.12658
20. Sheikh AR, Difiore D, Rajendran S, Zeitz C, Beltrame J. 1346Laser doppler assessment of dermal microcirculatory endothelial function in patients with angina and non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1):1346. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.1346
21. Zanatta E, Famoso G, Boscaïn F, Montisci R, Pigatto E, Polito P et al. Nailfold avascular score and coronary microvascular dysfunction in systemic sclerosis: A newsworthy association. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(2):177–83. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.09.002
22. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buros J, Gibson CM, Olivetto I et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Revisited After 50 Years With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):220–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.006
23. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Human Pathology*. 2000;31(8):988–98. DOI: 10.1053/hupa.2000.16659