

Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Витт К. Н., Кондратьев М. Ю., Сыромятникова Е. Е., Андреев С. Л., Арсеньева Ю. А., Корепанов В. А., Афанасьев С. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

ПЕРЕНЕСЕННАЯ ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ

<i>Цель</i>	Сравнительная оценка структурных изменений митохондрий кардиомиоцитов ушка правого предсердия и дыхательной функции митохондрий лейкоцитов периферической крови в когорте пациентов, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности (ОДСН), и при стабильном течении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка ишемической этиологии.
<i>Материал и методы</i>	В исследовании проанализировано 40 микрофотографий кардиомиоцитов ушка правого предсердия, полученных от 12 пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ. Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov: NCT05770349. Электронную микроскопию осуществляли с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-1400 (ЦКП «Субдифракционная микроскопия» на базе Отдела электронной микроскопии НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова). Рассчитывали общую площадь межфибриллярных митохондрий, равную отношению суммарной площади митохондрий, расположенных между сократительными волокнами кардиомиоцита, к общей площади межфибриллярного пространства. Оценку дыхательной активности изолированных митохондрий проводили в оксигенированных инкубационных средах стандартного состава. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия эпизода ОДСН в течение 12 мес до включения в исследование: 1-я группа (n=19) – без ОДСН, 2-я группа (n=21) – с наличием эпизода ОДСН.
<i>Результаты</i>	Большинство клинико-anamnestических параметров между исследуемыми группами было сопоставимо. При анализе дыхательной функции митохондрий лейкоцитов периферической крови были получены сниженные значения уровня дыхательного контроля (ДК) в обеих исследуемых группах – 2,14 [2; 2,32] и 2,55 [1,36; 2,84] усл. ед. Общая площадь межфибриллярных митохондрий составила 41,7 [32; 58] % в группе без ОДСН и 33 [21; 46] % – среди пациентов с ОДСН (p=0,048); были выявлены статистически значимые ассоциации данного параметра с расстоянием, пройденным в тесте с 6-минутной ходьбой (r=0,482; p=0,002), и пиковым потреблением кислорода при нагрузке (r=0,395; p=0,012). С помощью ROC-анализа установлено пороговое значение общей площади межфибриллярных митохондрий для пациентов с ОДСН: точкой отсечения явилось значение 32%.
<i>Заключение</i>	Снижение общей площади межфибриллярных митохондрий кардиомиоцитов ушка правого предсердия, по данным электронной микроскопии, менее 32% является характерным для пациентов с перенесенным эпизодом ОДСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Полученные результаты подтверждают развитие и сохранение ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах после перенесенной ОДСН.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; сниженная фракция выброса левого желудочка; умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка; острая декомпенсация сердечной недостаточности; ультраструктура кардиомиоцита; общая площадь митохондрий; дыхательный контроль
<i>Для цитирования</i>	Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Turkish O.V., Vitt K.N., Kondratiev M.Y., Syromyatnikova E.E. et al. Acute Decompensated Heart Failure: Structural and Functional Changes in Mitochondria. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(12):12–18. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Кондратьев М.Ю., Сыромятникова Е.Е. и др. Перенесенная острая декомпенсация сердечной недостаточности: структурно-функциональные изменения митохондрий. <i>Кардиология</i> . 2024;64(12):12–18].
<i>Автор для переписки</i>	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: kea@cardio-tomsk.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной медико-социальной проблемой, распространенность которой превышает 64 млн случаев в мире

[1]. Клиническое течение ХСН предполагает периодическое увеличение тяжести симптомов и признаков, требующих экстренного обращения за медицинской помощью и госпитализации, – эпизоды острой декомпенсации сер-

дечной недостаточности (ОДСН) [2]. Согласно данным регистра, включающего 2498 пациентов в Российской Федерации, прогноз пациентов, перенесших эпизод ОДСН, характеризуется высоким риском повторных госпитализаций (более 60%) и летального исхода (43%) в течение года после выписки из стационара [3]. При этом каждый последующий эпизод ОДСН, потребовавший госпитализации, приводит к ухудшению структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и усугублению клинических проявлений ХСН [4]. Ввиду того что роль дисфункции митохондрий (МТХ) в патогенезе ХСН в настоящее время находит все больше подтверждений в научной литературе [5], отдельный интерес представляет поиск различий в структуре МТХ кардиомиоцитов у пациентов, перенесших ОДСН, и при стабильном течении ХСН.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка структурных изменений МТХ кардиомиоцитов ушка правого предсердия (ПП) и дыхательной функции МТХ лейкоцитов периферической крови в когорте пациентов, перенесших ОДСН, и при стабильном течении ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) ишемической этиологии.

Материал и методы

В исследовании проанализировано 40 микрофотографий кардиомиоцитов ушка ПП, полученных от 12 пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ (у 7 из них регистриро-

вался эпизод ОДСН в течение 12 мес до включения в исследование).

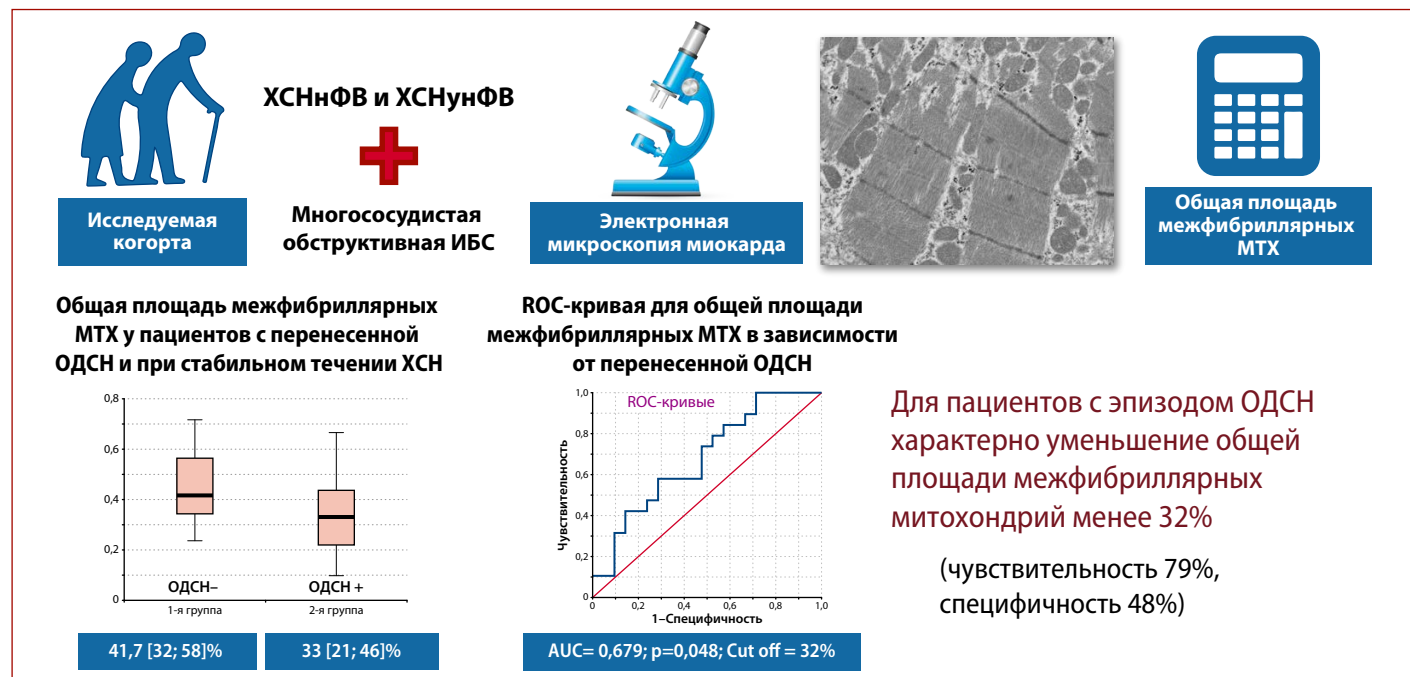
Критерии включения в исследование: ХСН с ФВ ЛЖ <50% [2], обструктивный многосудистый коронарный атеросклероз как показание к коронарному шунтированию (КШ) [6]; подписанное информированное согласие на участие в исследовании и забор биоматериала.

Критерии исключения: отказ от реваскуляризации или от участия в исследовании, необходимость дополнительных кардиохирургических вмешательств, кроме КШ, онкологические заболевания в активной стадии, наличие имплантированных устройств, выраженная почечная дисфункция (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), инфильтративные заболевания сердца, аутоиммунные заболевания, острые инфекционные и обострения хронических соматических заболеваний, тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, бронхиальная астма, сахарный диабет 1-го или 2-го типа, анемия.

Протокол исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации, одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 241 от 09.03.2023). Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия до начала любых процедур исследования. Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov: NCT05770349.

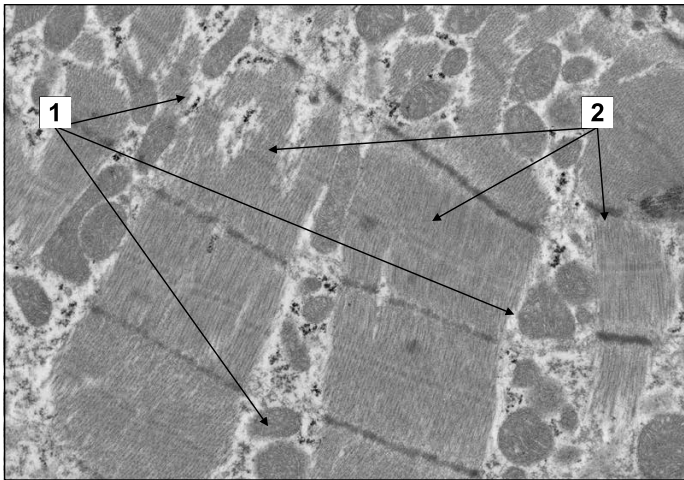
Всем пациентам выполнено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее эхокардиографию (ЭхоКГ) одним специалистом на приборе

Центральная иллюстрация. Перенесенная острая декомпенсация сердечной недостаточности: структурно-функциональные изменения митохондрий



ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, МТХ – митохондрии.

Рисунок 1. Ультраструктура кардиомиоцита ушка правого предсердия у пациента с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца



Электроннограмма, ув. $\times 5000$.
1 – межфибрилярные митохондрии; 2 – миофибриллы.

Philips HD 15, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), кардиореспираторный нагрузочный тест [7] на системе эргоспирометрии Schiller (Швейцария) с газоанализатором Ganshorn Power Cube с оценкой максимального потребления кислорода на пике нагрузочной пробы (пик VO_2).

Забор биоптата из ушка ПП проводили во время операции КШ. Электронную микроскопию осуществляли с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM-1400 (ЦКП «Субдифракционная микроскопия» на базе Отдела электронной микроскопии НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова). Для каждого пациента проанализировано от 3 до 5 продольно ориентированных срезов при увеличении $\times 5000$ (всего проанализировано 40 микрофотографий). Для обработки изображений использовали программное обеспечение ImageJ. Рассчитывали общую площадь межфибрилярных МТХ, равную отношению суммарной площади МТХ, расположенных между сократительными волокнами кардиомиоцита, к общей площади межфибрилярного пространства (МФП); полученное значение выражали в процентах $((\text{SMТХ}/\text{SMФП}) \times 100\%)$.

Данный параметр отражает плотность распределения МТХ между миофибриллами кардиомиоцита, что является важным морфологическим параметром, описывающим структурные особенности МТХ, поскольку в работах отечественных и зарубежных ученых доказана существенная роль межмитохондриальных контактов, формирующихся в местах соприкосновения МТХ и обеспечивающих повышение эффективности работы данных органелл за счет организации их в структурно-функциональные кластеры [8, 9]. Вместе с тем визуально на микрофотографиях кардиомиоцитов у включенных в исследование пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ межфибрилярные МТХ распо-

ложены на значительном удалении друг от друга, не контактируя между собой (рис.1). Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что такой показатель, как общая площадь межфибрилярных МТХ, может быть ассоциирован с особенностями клинического течения ХСН.

Оценку дыхательной активности изолированных МТХ проводили в оксигенированных инкубационных средах стандартного состава на фоне окисления NAD-зависимых субстратов (смесь пирувата и малата). Фиксировали скорости убыли кислорода в инкубационных средах после добавления в них суспензии МТХ и аденозиндифосфата – АДФ (200 нмоль). Рассчитывали скорость потребления кислорода МТХ (нмоль O_2 /мин/мг белка МТХ) в двух метаболических состояниях: V3 – фосфорилирующее метаболическое состояние (наличие в среде кислорода, фосфата, АДФ, субстрата окисления); V4 – неактивное/нефосфорилирующее метаболическое состояние (по исчерпанию АДФ в среде инкубации, выражается в резком падении убыли концентрации кислорода в буфере). На основании скоростей потребления кислорода рассчитывали коэффициент дыхательного контроля (ДК) – параметра, отображающего сопряженность процессов окисления и фосфорилирования, – по следующей формуле:

$$\text{ДК} = \text{V3}/\text{V4} \text{ усл. ед. [10].}$$

Учитывая сложный дизайн исследования с необходимостью забора биоптата из миокарда ушка ПП, небольшое количество включенных в исследование пациентов, основным объектом статистического анализа считали микрофотографии ($n=40$). Каждую из микрофотографий анализировали отдельно, поскольку усреднение полученных значений общей площади МТХ кардиомиоцитов ушка ПП может привести к снижению статистической мощности выборки и повлиять на полученные результаты.

Таким образом, было проанализировано 40 микрофотографий, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия эпизода ОДСН в течение 12 мес до включения в исследование: 1-я группа ($n=19$) – без ОДСН, 2-я группа ($n=21$) – с наличием эпизода ОДСН в течение анализируемого периода.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы IBM SPSS 21.0. Количественные непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. Категориальные данные представлены в абсолютных и относительных величинах – n (%). Непрерывные переменные в независимых выборках анализировали с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Для оценки корреляций использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Определение порогового значения общей площади МТХ в кардиомиоцитах ушка ПП, характе-

ризирующего пациентов с перенесенной ОДСН, осуществляли с помощью ROC-анализа. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Группу с эпизодом ОДСН составили пациенты мужского пола. У женщин, включенных в исследование, ХСН характеризовалась стабильным течением в течение 12 мес до госпитализации ($p=0,001$). У всех пациентов без эпизода ОДСН в анамнезе регистрировался перенесенный инфаркт миокарда, тогда как в группе с ОДСН доля таких больных составила 71,4% ($p=0,024$). В свою очередь, у пациентов с эпизодом декомпенсации чаще встречались желудочковые

нарушения ритма сердца в виде желудочковых экстрасистол 2-го класса и более по Lown–Wolf ($p=0,011$) и регистрировалось более высокое систолическое артериальное давление ($p=0,022$). Основная клиничко-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Согласно анализу результатов лабораторно-инструментального обследования, группы были сопоставимы по основным эхокардиографическим параметрам. Так, медиана ФВ ЛЖ составила 28 [28; 40] % для пациентов без ОДСН в течение 12 мес до включения в исследование и 31 [27; 44] % – для пациентов с эпизодом ОДСН ($p=0,594$). Вместе с тем пациенты без ОДСН характеризовались более высокими уровнями холесте-

Таблица 1. Клиничко-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (без ОДСН), n=19	2-я группа (с ОДСН), n=21	p
Пол мужской, n (%)	11 (57,9)	21 (100)	0,001
Пол женский, n (%)	8 (42,1)	0	
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	61 [47; 69]	67 [60; 72]	0,152
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	19 (100)	15 (71,4)	0,024
Ожирение, n (%)	16 (84,2)	12 (57,1)	0,062
Индекс массы тела, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	31 [30,2; 36]	31 [28; 36]	0,630
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	0	3 (14,3)	0,230
Нарушения ритма сердца, n (%)	16 (84,2)	18 (85,7)	1,000
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (57,9)	15 (71,4)	0,371
Желудочковая экстрасистолия (≥2 класса по Lown–Wolf), n (%)	5 (26,3)	15 (71,4)	0,011
Функциональный класс ХСН, n (%)			
I	0	3 (14,3)	0,059
II	8 (42,1)	9 (42,9)	
III	11 (57,9)	6 (28,6)	
IV	0	3 (14,3)	
Курение в настоящее время, n (%)	12 (63,2)	9 (42,9)	0,200
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	120 [120; 130]	140 [125; 160]	0,022
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	80 [80; 90]	80 [80; 82]	0,936
Частота сердечных сокращений, уд./мин (Ме [Q1; Q3])	78 [76; 80]	80 [70; 95]	0,668
Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, м (Ме [Q1; Q3])	350 [250; 430]	300 [170; 400]	0,165

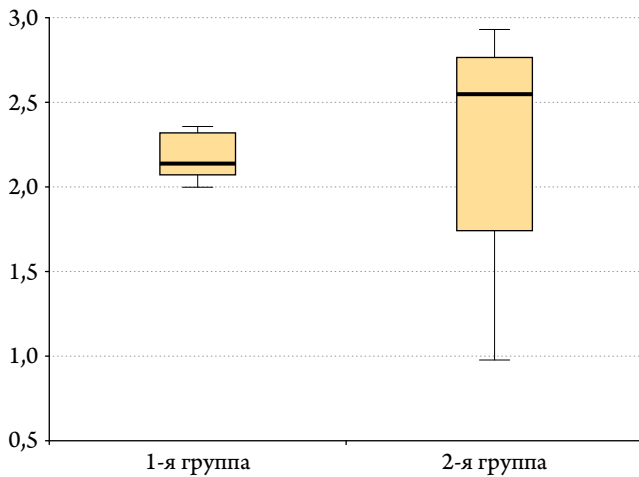
Ме [Q1; Q3] – медиана и интерквартильный размах; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов

Показатель	1-я группа (без ОДСН), n=19	2-я группа (с ОДСН), n=21	p
ФВ ЛЖ, %	28 [28; 40]	31 [27; 44]	0,594
иОЛП, мл/м ²	44 [38; 68]	56 [50; 57]	0,191
Е/А	0,73 [0,49; 0,76]	0,71 [0,52; 2,16]	0,492
Е/е'	10,3 [5,2; 13,8]	11,5 [9,1; 15,4]	0,104
СДЛА, мм рт. ст.	36 [32; 51]	37 [32; 44]	0,609
УО, мл	64 [51; 70]	61 [51; 67]	0,434
Индексированный МОК, л/мин/м ²	2 [1,6; 2,3]	2,2 [1,5; 2,7]	0,838
ИММ ЛЖ, г/м ²	126 [106; 172]	149 [129; 181]	0,060
рСКФ, мл/мин/м ²	78 [64; 81]	75 [62; 78]	0,053
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3 [1,6; 3,8]	2,8 [1,9; 2,8]	0,078
ХСнеЛВП, ммоль/л	3,7 [2,9; 5,3]	3,0 [2,7; 3,7]	0,022
Железо, мкмоль/л	17,5 [11,4; 18,9]	17,5 [15,1; 21]	0,056
Ферритин, мкг/л	80,3 [52,4; 123,9]	125,1 [28,8; 274,9]	0,271
КНТЖ, %	29 [18; 34]	32 [23; 36]	0,078
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9 [6,1; 9,4]	6,6 [5,8; 7,6]	0,002
Лимфоциты/нейтрофилы	0,72 [0,59; 0,84]	0,7 [0,62; 0,73]	0,360
СОЭ, мм/ч	13 [9; 20]	9 [3; 11]	0,003
Общий фибриноген, г/л	3,3 [2,4; 3,4]	3 [2,7; 3]	0,681
Гемоглобин, г/л	152 [142; 155]	142 [137; 159]	0,327
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,3; 6,1]	5,6 [4,9; 5,9]	0,775
Общий белок, ммоль/л	72 [68; 73]	68 [66; 75]	0,381

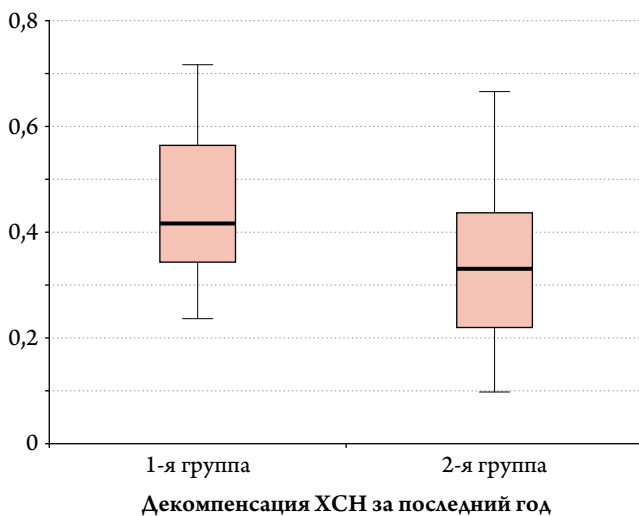
Данные указаны в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иОЛП – индексированное значение объема левого предсердия; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока в диастолу; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; УО – ударный объем, МОК – минутный объем крови; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСнеЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Рисунок 2. Величина дыхательного контроля в митохондриях лейкоцитов периферической крови у пациентов с ХСН ($p=0,047$)



1-я группа – пациенты без ОДСН; 2-я группа – пациенты с ОДСН; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Рисунок 3. Соотношение площади межфибриллярных митохондрий и общей площади межфибриллярного пространства в кардиомиоцитах ушка правого предсердия у пациентов с ХСН ($p=0,048$)



1-я группа – пациенты без ОДСН; 2-я группа – пациенты с ОДСН; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа показателей структурно-функционального состояния митохондрий

Показатель	Дыхательный контроль	Общая площадь митохондрий	ФВ ЛЖ	Расстояние, пройденное в ТШХ	Пик VO_2
Дыхательный контроль	–	$r = -0,227; p = 0,255$	$r = 0,375; p = 0,050$	$r = -0,109; p = 0,588$	$r = 0,108; p = 0,593$
Общая площадь митохондрий	$r = -0,227; p = 0,255$	–	$r = -0,063; p = 0,699$	$r = 0,482; p = 0,002$	$r = 0,395; p = 0,012$

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; Пик VO_2 – пиковое потребление кислорода при нагрузке по данным спирометрии; r – коэффициент корреляции Спирмена.

на, не связанного с липопротеидами высокой плотности – ХСнелВП ($p=0,022$), и маркеров воспаления в общем анализе крови (лейкоцитов; $p=0,002$), скорости оседания эритроцитов ($p=0,003$; табл. 2).

По данным спирометрии, пиковое потребление кислорода при нагрузке в обеих исследуемых группах было значительно снижено и оказалось сопоставимо у пациентов без ОДСН и с наличием эпизода ОДСН в течение 12 мес до настоящей госпитализации – 14,6 [10,5; 15,7] и 11 [10; 14,5] мл/мин/м² соответственно ($p=0,131$).

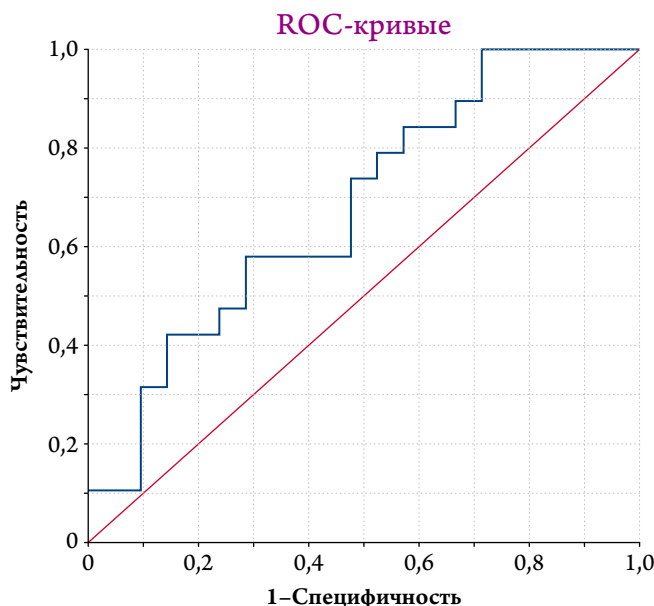
При анализе дыхательной функции МТХ лейкоцитов периферической крови получены сниженные уровни ДК в обеих исследуемых группах (2,14 [2; 32] и 2,55 [1,36; 2,84] усл. ед.), при этом в группе пациентов без ОДСН полученные уровни ДК оказались ниже, чем в группе с ОДСН ($p=0,047$; рис. 2).

Анализ микрофотографий позволил выявить, что у пациентов, перенесших эпизод ОДСН, была значительно меньше общая площадь межфибриллярных МТХ – 41,7 [32; 58] % в группе без ОДСН и 33 [21; 46] % у пациентов с ОДСН ($p=0,048$; рис. 3).

Был проведен анализ корреляций между параметрами, отражающими структуру (общая площадь межфибриллярных МТХ в кардиомиоцитах) и функцию (ДК в МТХ лейкоцитов) МТХ и ФВ ЛЖ, а также параметрами функционального состояния пациентов (расстояние, пройденное в ТШХ, пик VO_2). Согласно полученным результатам, анализируемые показатели структурно-функциональных особенностей МТХ между собой не коррелировали ($p>0,05$). При этом получены результаты, свидетельствующие о наличии корреляции между уровнем ДК и ФВ ЛЖ ($r=0,375$; $p=0,051$). В свою очередь, общая площадь межфибриллярных МТХ коррелировала с параметрами функционального статуса пациентов – расстоянием, пройденным в ТШХ ($r=0,482$; $p=0,002$), и пиком VO_2 ($r=0,395$; $p=0,012$; табл. 3).

Для определения порогового значения общей площади МТХ, по данным электронной микроскопии, характерной для пациентов, перенесших эпизод ОДСН, был проведен ROC-анализ (рис. 4) с определением площади под кривой (AUC), равной 0,679 ($p=0,048$). Точкой отсечения явилось значение 32%, позволяющее с чувствительностью 79% и специфичностью 48% выделять группу пациентов, перенесших эпизод ОДСН.

Рисунок 4. ROC-кривая для общей площади митохондрий в кардиомиоцитах ушка правого предсердия в зависимости от наличия эпизода ОДСН в течение 12 мес до включения в исследование (AUC=0,679; p=0,048)



Обсуждение

Роль структурно-функциональных изменений МТХ в патогенезе ХСН активно исследуется в настоящее время: в системе данных PubMed по запросу «mitochondria and heart failure» находится около 1500 публикаций за последние 5 лет, при этом они носят преимущественно экспериментальный характер с моделированием патологического процесса на лабораторных животных. В свою очередь работ, касающихся ассоциации изменений МТХ при ОДСН, значительно меньше. При этом исследование концентрации периферических маркеров дисфункции МТХ у пациентов с ХСН подтверждает наличие специфической реакции МТХ на эпизод перенесенной ОДСН [11].

Одним из основных ограничений изучения ультраструктуры МТХ кардиомиоцитов, по данным электронной микроскопии, помимо необходимости забора биоптата, является отсутствие универсального морфологического критерия, с помощью которого можно было бы представить количественную характеристику морфологии МТХ кардиомиоцитов человека, пригодную для статистической обработки. В связи с этим нами был предложен расчетный показатель – общая площадь межфибрилярных МТХ, равный отношению суммарной площади всех МТХ, расположенных между миофибриллами кардиомиоцита, к общей площади МФП.

Полученные нами результаты демонстрируют, что, несмотря на сопоставимость большинства анализируемых клинико-anamnestических параметров между пациентами, перенесшими эпизод ОДСН, и пациентами со стабильным клиническим течением ХСН, общая площадь межфибри-

лярных МТХ существенно различалась между анализируемыми группами. Так, среди пациентов с ОДСН общая площадь межфибрилярных МТХ составила по своим медианным значениям 33%, что на 8% меньше, чем в группе без ОДСН. Более того, корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых ассоциаций между общей площадью межфибрилярных МТХ и функциональными параметрами пациентов (расстояние, пройденное в ТШХ, и пиковое потребление кислорода при нагрузке). Подобных работ и, соответственно, результатов в доступной литературе мы не нашли. Можно предположить, что выявленная ассоциация может быть обусловлена наличием подобных изменений МТХ в скелетной мускулатуре пациентов с ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, поскольку ХСН является патофизиологическим синдромом, характеризующимся снижением перфузии всех органов и тканей, и таким образом отражающимся на структурно-функциональном состоянии их внутриклеточных органелл.

Кроме того, в настоящей работе проанализирована дыхательная функция МТХ лейкоцитов периферической крови. Получены данные о снижении уровня ДК, отражающего степень сопряженности процессов окисления и фосфорилирования, в МТХ как у пациентов с эпизодом ОДСН в анамнезе, так и без такового [12]. Это согласуется с данными литературы [10, 12], однако у пациентов без эпизода ОДСН в нашем исследовании уровень ДК оказался ниже, чем у пациентов с ОДСН. Возможно, это было связано с более высокими концентрациями воспалительных маркеров в общем анализе крови у пациентов без ОДСН, характеризующих большую активацию иммунной системы в данной группе больных в нашем исследовании. Обращает внимание наличие статистически значимой корреляции между уровнем ДК МТХ лейкоцитов периферической крови и ФВ ЛЖ. В литературе показано снижение уровня ДК у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с таковой у лиц с нормальными показателями систолической функции сердца [12]. Необходимы дальнейшее увеличение группы исследования и повторный анализ полученных результатов.

Важным результатом нашей работы явилось установление порогового значения общей площади межфибрилярных МТХ по данным электронной микроскопии, характерного для пациентов с ОДСН. Согласно результатам ROC-анализа, точкой отсечения явилось значение 32%, позволяющее с чувствительностью 79% и специфичностью 48% выделять группу пациентов, перенесших эпизод ОДСН.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования явилось небольшое число пациентов в исследуемой группе, в связи с чем осуществлялся анализ микрофотографий в качестве от-

дельных случаев, что позволило нам увеличить объем исследуемой выборки. При этом, учитывая сложный дизайн исследования с проведением электронной микроскопии биоптатов миокарда, можно констатировать, что полученные данные имеют высокую научную значимость, а объем выборки был сопоставим с таковым в других работах, анализирующих ультраструктуру МТХ кардиомиоцитов человека.

Заключение

Уменьшение общей площади межфибрилярных митохондрий кардиомиоцитов ушка правого предсердия, по данным электронной микроскопии, менее 32% является характерным для пациентов, перенесших эпизод острой декомпенсации сердечной недостаточности со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. При этом общая площадь межфибрилярных митохондрий коррелирует с функциональным состоянием пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, независимо от наличия эпизода декомпенсации, диагностируется снижение степени сопряжения процессов окисления

и фосфорилирования в митохондриях лейкоцитов периферической крови. Полученные результаты подтверждают развитие и сохранение ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что еще раз подчеркивает необходимость поддержания стабильного компенсированного течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-00009 «Ассоциация прямых ультраструктурных характеристик митохондрий в кардиомиоцитах и косвенных признаков митохондриальной дисфункции с клиническим течением и исходами хронической сердечной недостаточности» (рук. – д.м.н., проф. А. А. Гарганеева).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.07.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bueno H, Moura B, Lancellotti P, Bauersachs J. The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2021;42(6):657–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1061
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. *Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология*. 2015;55(5):12–21]
- Sepehrvand N, Islam S, Dover DC, Kaul P, Mcalister FA, Armstrong PW et al. Epidemiology of Worsening Heart Failure in a Population-based Cohort from Alberta, Canada: Evaluating Eligibility for Treatment With Vericiguat. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(8):1298–308. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.04.015
- Morciano G, Vitto VAM, Bouhamida E, Giorgi C, Pinton P. Mitochondrial Bioenergetics and Dynamism in the Failing Heart. *Life*. 2021;11(5):436. DOI: 10.3390/life11050436
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. [Russian: Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляри-
- зации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардиоторакальных Хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской Ассоциации по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
- Aleksandrova E.A., Pryakhin A.S., Andreev S.L., Mikheev S.L. Clinical ergospirometry in patients with surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine (Tomsk)*. 2016;31(2):71–5. [Russian: Александрова Е.А., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Михеев С.Л. Эргоспирометрия в клинической практике у пациентов при хирургическом лечении ишемической кардиомиопатии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины (г. Томск)*. 2016;31(2):71–5]. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-71-75
- Bakeeva LE, Chentsov YuS, Skulachev VP. Intermitochondrial contacts in myocardiocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1983;15(7):413–20. DOI: 10.1016/0022-2828(83)90261-4
- Vernay A, Marchetti A, Sabra A, Jauslin TN, Rosselin M, Scherrer PE et al. MitoNEET-dependent formation of intermitochondrial junctions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(31):8277–82. DOI: 10.1073/pnas.1706643114
- Korepanov VA, Atabekov TA, Rebrova TYu, Batalov RE, Afanasiev SA. Relationship between mitochondrial respiratory dysfunction of blood mononuclear cells and heart failure severity. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2024;21(1):130–4. DOI: 10.26599/1671-5411.2024.01.002
- Anguita E, Chaparro A, Candel FJ, Ramos-Acosta C, Martínez-Micaelo N, Amigó N et al. Biomarkers of stable and decompensated phases of heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2022;361:91–100. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.004
- Zhou B, Wang DD-H, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempion-Otero A et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(11):6054–63. DOI: 10.1172/JCI138538