

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, И.Г. Кириллова, Ю.О. Корсакова, Е.В. Черёмушкина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Желябина Ольга Владимировна, olga-sheliabina@mail.ru
Contacts: Olga Zhelyabina, olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 26.09.2022

Принята 12.01.2023

Частота и факторы риска (ФР) развития диастолической дисфункции (ДД) у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция (БДПК) и остеоартритом (ОА) не изучены.

Цель исследования — определить частоту и выявить факторы риска развития диастолической функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом.

Материал и методы. Включено по 26 пациентов (возраст — 18–65 лет) с БДПК и с ОА коленных суставов, сопоставимых по возрасту и полу, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Оценивались традиционные ФР ССЗ, проводилась эхокардиография.

Результаты. Частота ДД у пациентов с БДПК и ОА была довольно высокой и почти не различалась в обеих группах. ДД выявлена у 19 пациентов, в том числе у 11 (42%) — при БДПК и у 8 (31%) — при ОА ($p=0,39$). Выявлялась ДД ЛЖ 1-го типа у 10 (39%) пациентов с БДПК и у 8 (31%) — с ОА ($p=0,11$); ДД ПЖ 1-го типа — у 8 (31%) и 7 (27%) пациентов соответственно ($p=0,17$). ДД ЛЖ и ДД ПЖ 1-го типа выявлены у 7 (27%) пациентов как с БДПК, так и с ОА. ДД 2-го и 3-го типов в обеих группах выявлена не была. Не было выявлено различий в обеих группах по ФР ССЗ, кроме уровня С-реактивного белка (СРБ), который был выше при БДПК ($p=0,03$).

В группе БДПК средние значения отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/Е') ЛЖ ($p=0,02$), время замедления раннего диастолического наполнения (ДТ) ЛЖ ($p=0,03$), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ ($p=0,04$) были статистически значимо выше, чем при ОА. Напротив, у пациентов с ОА конечный диастолический объем ЛЖ ($p=0,004$) и ДТ ПЖ ($p=0,02$) были выше.

При БДПК выявлены прямые корреляционные связи между показателями ДД и следующими факторами: пиковой скоростью раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ и сывороточным уровнем паратгормона (ПТГ) ($r=0,7$; $p<0,005$); толщиной задней стенки ЛЖ и сывороточным уровнем ПТГ ($r=0,6$; $p<0,005$); скоростью движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (Е') ЛЖ и сывороточным уровнем ПТГ ($r=0,7$; $p<0,005$). Обратная корреляция была выявлена между толщиной межжелудочковой перегородки и сывороточной концентрацией ПТГ ($r=-0,5$; $p<0,005$), сывороточным уровнем ПТГ с ИММ ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,005$), содержанием витамина D и ДТ ПЖ ($r=-0,6$; $p<0,005$). У пациентов с ОА положительные корреляционные связи отмечались между уровнем витамина D и Е/Е' ЛЖ ($r=0,6$; $p<0,005$). Площадь правого желудочка в диастолу обратно коррелировала с концентрацией СРБ ($r=-0,6$; $p<0,005$) и сывороточным уровнем мочевины (МК) ($r=-0,7$; $p<0,005$).

Вывод. Выявлена высокая распространенность ДД ЛЖ и ПЖ у пациентов с БДПК и ОА. Наличие ДД при БДПК ассоциировалось с более низким уровнем витамина D, а при ОА — с более высоким уровнем МК и более низким уровнем ПТГ.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, остеоартрит, паратгормон, витамин D, мочевины кислота

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Кириллова ИГ, Корсакова ЮО, Черёмушкина ЕВ.

Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):112–119.

DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND OSTEOARTHRITIS

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Irina G. Kirillova, Yulia O. Korsakova, Elena V. Cheremushkina

The frequency and risk factors for the development of diastolic function in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) and osteoarthritis (OA) have not been studied.

The aim — to determine the frequency and to identify risk factors (RF) for the development of diastolic dysfunction (DD) of the left (LV) and right (RV) ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis.

Material and methods. 26 patients (18–65 years) each were included with CPPD and with knee OA, matched in age and gender, without cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus, rheumatic diseases. Traditional risk factors of CVD were assessed, echocardiography was performed.

Results. The frequency of DD in patients with CPPD and OA was quite high and almost did not differ in both groups: it was detected in 19 patients, of which 11 (42%) with CPPD and 8 (31%) with OA ($p=0,39$). Type 1 LV DD was detected in 10 (39%) patients with CPPD and in 8 (31%) with OA ($p=0,11$); type 1 RV DD — in 8 (31%) patients with CPPD and in 7 (27%) patients with OA ($p=0,17$); type 1 LV DD and RV DD — in 7 (27%) patients with both CPPD and with OA. DD types 2 and 3 were not detected in both groups. There were no differences in both groups in CV risk factors, except for the level of C-reactive protein (CRP) — it was higher in CPPD ($p=0,03$).

In the CPPD group, mean values of LV E/E' ($p=0,02$), LV DT ($p=0,03$), LV MI ($p=0,04$) were significantly higher than in patients with OA. On the contrary, in patients with OA, the following indicators: EDV ($p=0,004$), TVC ($p=0,02$) were higher.

There were direct correlations between diastolic function indices and the following factors in CPPD: LVL, PWLV and PTH level ($r=0.7$; $p<0.005$), LV E' and PTH level ($r=0.7$; $p<0.005$); inverse correlations – the level of PTH and IS ($r=-0.5$; $p<0.005$), LV MI ($r=-0.5$; $p<0.005$), the level of vitamin D and VD DT ($r=-0.6$; $p<0.005$). Direct correlations in OA: the level of CRP and PVAdiast ($r=0.6$; $p<0.005$), and the level of sUA ($r=0.7$; $p<0.005$), the level of vitamin D and E/E' LV ($r=0.6$; $p<0.005$).

Conclusion. A high prevalence of LV and RV DD was found in patients with CPPD and OA. The presence of DD in CPPD was associated with lower vitamin D levels, and in OA with a higher level of sUA and a lower level of PTH.

Key words: diastolic dysfunction, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, parathyroid hormone, vitamin D, uric acid

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Kirillova IG, Korsakova YuO, Cheremushkina EV. Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):112–119 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-112-119

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), достигающая 7% среди взрослого населения России [1], обуславливает пристальное внимание к данному синдрому. Частота выявления клинически диагностируемой ХСН у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – одним из самых распространенных микрокристаллических артритов – также весьма высока и составляет почти 12% [2]. При этом сердечная недостаточность является одной из основных причин смерти у лиц как с остеоартритом (ОА) [3], так и с БДПК [4], при которой формирование в организме кристаллов пирофосфата нередко сочетается с ОА и может быть одним из патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ОА.

В настоящее время имеются данные о частом выявлении симптомов ХСН при нормальной или близкой к нормальной (более 50%) фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), позволившие сформулировать представления о сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией (СНсСФВ) ЛЖ. Так, по результатам исследования ЭПОХА-ХСН, более 60% пациентов с ХСН имеют сохранную ФВ [5]. СНсСФВ, таким образом, является распространенным клиническим синдромом, частота которого увеличивается с возрастом [6], что актуализирует изучение данной патологии у пожилых пациентов, к которым относятся большинство больных БДПК и ОА. СНсСФВ характеризуется нарушением диастолической функции: наблюдается увеличение жесткости и уменьшение расслабления ЛЖ во время диастолы, что приводит к повышению давления и/или нарушению наполнения в нем [7]. Диастолическая дисфункция (ДД) желудочков, которая может длительное время протекать бессимптомно, считается начальной стадией ХСН и определяется нарушением релаксации, увеличением жесткости вязкоупругой камеры или комбинацией этих двух факторов [8]. Данный факт предполагает целесообразность выявления и ДД, и факторов, с ней связанных, как можно раньше, что будет способствовать своевременному проведению мероприятий, замедляющих прогрессирование ХСН.

Известно, что во многом причиной патогенетических изменений в хряще как при БДПК [9], так и при ОА является вялотекущее хроническое системное воспаление [10]. Предполагается, что именно хроническое воспаление может связывать эти заболевания с дисфункцией миокарда, активируя симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы [11]. Таким образом, ДД является важным предиктором ХСН. Однако на сегодняшний день нет данных ни о частоте ДД, ни о влиянии на ее развитие различных факторов у пациентов с БДПК и ОА.

Цель исследования – определить частоту и выявить факторы риска (ФР) развития диастолической дисфунк-

ции левого и правого (ПЖ) желудочков у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом.

Материалы и методы

В одномоментное исследование, выполненное методом случай-контроль, было включено 26 пациентов с БДПК и 26 пациентов с ОА, сопоставимых по возрасту и полу, находившихся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2019 г. по май 2021 г.

Критерии включения: больные в возрасте от 18 до 65 лет; наличие БДПК для основной группы и ОА коленных суставов для группы сравнения; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита; наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), онкопатологии (в т. ч. в случае ремиссии менее 5 лет), сахарного диабета; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; высокий или очень высокий риск ССЗ, расчёт которого проводился по шкале SCORE.

Всем пациентам с БДПК была выполнена диагностическая пункция коленных суставов с последующим исследованием синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе. Диагноз БДПК соответствовал критериям McCarty; обязательным компонентом было выявление кристаллов пирофосфата кальция в аспирированной из коленного сустава синовиальной жидкости при помощи поляризационной микроскопии [12]. Диагноз ОА коленных суставов устанавливался в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [13, 14]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Всем пациентам проводилась оценка антропометрических параметров, определялся уровень артериального давления (АД). Исследовались липидный спектр крови, сывороточная концентрация глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ; норма – до 5 мг/л), витамина D (уровень <20 нг/мл расценивался как дефицит; <30 нг/мл – как гиповитаминоз), остеопротегерина (ОПГ), паратгормона (ПТГ), магния, фосфора, общего кальция (Ca⁺⁺). Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Оценивались традиционные ФР ССЗ. Всем пациентам

выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [15, 16]. Исследования выполняли в М-, В- и доплеровском режимах на аппарате Vivid 7 (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивали размеры полости ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson); расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ – по формуле R. Devereux [17]. Индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) принимали увеличение ИММ ЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [17].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением трех видов наполнения ЛЖ по данным определения трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I – при Е/А<1; II – при Е/А=1–2, III – при Е/А>2 [18]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию.

Продольную функцию миокарда оценивали из 4-камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана (МК) для ЛЖ и по движению переднелатеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) для ПЖ. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A')

движения миокарда, отношение E'/A'. Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца МК и ТК по данным тканевой доплерографии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го; 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь двух признаков оценивалась с использованием корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Общая классификация корреляционных связей: корреляция расценивалась как сильная или тесная при коэффициенте корреляции $r>0,70$; как средняя – при $0,69\geq r\geq 0,50$; как умеренная – при $0,49\geq r\geq 0,30$; как слабая – при $0,29\geq r\geq 0,20$; как очень слабая – при $r<0,19$.

Анализ корреляционных связей проводился между исследуемыми показателями ЭхоКГ, ФР ССЗ и лабораторными параметрами сыворотки крови. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Включенные в исследование пациенты с БДПК ($n=26$) и ОА коленных суставов ($n=26$) статистически значимо не различались ни по одному из сравниваемых показателей, включая ФР ССЗ, за исключением сывороточного уровня СРБ, который был в 2 раза выше в группе БДПК ($p=0,03$) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК ($n=26$)	ОА ($n=26$)	p
Возраст (годы), $M\pm SD$	55,5 \pm 5,7	54,2 \pm 8,4	0,33
Возраст >55 лет, n (%)	16 (62)	15 (58)	0,77
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6 (23)/20(77)	7(27)/19(73)	0,29
Курение, n (%)	4 (15)	5 (19)	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
Абдоминальное ожирение, n (%)	12 (46)	11 (42)	0,78
Наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС (ммоль/л), $M\pm SD$	5,3 \pm 1,2	5,6 \pm 1,5	0,50
ХС >5 ммоль/л, n (%)	17 (65)	12 (46)	0,16
Мочевая кислота (мкмоль/л), $M\pm SD$	293,4 \pm 78,1	264,7 \pm 70,6	0,42
Мочевая кислота >360 мкмоль/л, n (%)	4 (15)	2 (7,7)	0,38
Магний (ммоль/л), $M\pm SD$	0,85 \pm 0,006	0,87 \pm 0,005	1
Магний <0,7 ммоль/л, n (%)	4 (15)	1 (3,8)	–
Фосфор (ммоль/л), $M\pm SD$	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2	0,91
Фосфор <0,87 ммоль/л, n (%)	2 (7,7)	0	–
Са ⁺⁺ (ммоль/л), $M\pm SD$	2,5 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	0,24
Са ⁺⁺ <2,25 ммоль/л, n (%)	5 (19)	10 (38)	0,13
Са ⁺⁺ >2,5 ммоль/л, n (%)	7 (27)	6 (23)	0,75
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,03
СРБ >2 мг/л, n (%)	9 (41)	6 (27)	0,36
Витамин D (нг/мл), $M\pm SD$	35,3 \pm 10,1	32,9 \pm 10,5	0,16
Витамин D <30 нг/мл, n (%)	8 (31)	11 (42)	0,67
Паратгормон (пг/мл), $M\pm SD$	34,7 \pm 12,7	37,2 \pm 16,9	0,09
Паратгормон >65 пг/мл, n (%)	3 (11,5)	0	–
Остеопротегерин (нмоль/л), $M\pm SD$	3,4 \pm 1,2	3,6 \pm 1,3	0,84

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; Са⁺⁺ – кальций общий; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 2. Отношение шансов развития ДД для отдельных факторов риска у пациентов с БДПК и ОА, *n* (%)

Параметры	БДПК (<i>n</i> =26)	ОШ (95% ДИ); <i>p</i>	ОА (<i>n</i> =26)	ОШ (95% ДИ); <i>p</i>
Возраст >55 лет	16 (62)	0,333 (0,012–9,395) <i>p</i> =0,9	15 (58)	1,389 (0,216–8,916) <i>p</i> =0,87
Пол: мужчины/женщины	6 (23)/20(77)	0,667 (0,107–4,170) <i>p</i> =1	7(27)/19(73)	1,154 (0,172–7,744) <i>p</i> =0,95
Курение	4 (15)	0,275 (0,026–2,891) <i>p</i> =0,56	5 (19)	0,371 (0,036–3,838) <i>p</i> =0,63
Артериальная гипертензия	12 (46)	5,33 (0,968–29,393) <i>p</i> =0,11	10 (38)	3,333 (0,588–18,891) <i>p</i> =0,22
Абдоминальное ожирение	12 (46)	2,5 (0,224–2,940) <i>p</i> =0,61	11 (42)	0,875 (0,068–11,313) <i>p</i> =1
Наследственность по ССЗ	6 (23)	0,611 (0,090–4,137) <i>p</i> =0,17	8 (31)	1,571 (0,293–8,422) <i>p</i> =0,68
ХС >5 ммоль/л	17 (65)	3,938 (0,627–24,731) <i>p</i> =0,22	12 (46)	3,500 (0,921–61,047) <i>p</i> =0,27
Мочевая кислота >360 мкмоль/л	4 (15)	1,500 (0,164–13,749) <i>p</i> =0,68	2 (7,7)	1,750 (0,084–36,287) <i>p</i> =0,77
Магний <0,7 ммоль/л	4 (15)	1,000 (0,108–9,229)	1 (3,8)	0,429 (0,013–5,081)
Фосфор <0,87 ммоль/л	2 (7,7)	1,112 (0,034–2,807) <i>p</i> =0,27	0	–
Са ⁺⁺ <2,25 ммоль/л	5 (19)	0,275 (0,026–2,891) <i>p</i> =0,36	10 (38)	1,750 (0,275–5,152) <i>p</i> =0,67
Са ⁺⁺ >2,5 ммоль/л	7 (27)	3,231 (0,340–2,210) <i>p</i> =0,78	6 (23)	0,467 (0,013–16,886) <i>p</i> =0,92
СРБ >2 мг/л	9 (41)	0,179 (0,006–5,678) <i>p</i> =0,4	6 (27)	2,667 (0,391–8,166)
Витамин D <30 нг/мл	8 (31)	2,444 (0,405–14,748) <i>p</i> =0,23	11 (42)	0,571 (0,090–3,641) <i>p</i> =0,66
Паратгормон >65 пг/мл	3 (11,5)	0,460 (0,017–12,451) <i>p</i> =0,92	0	–

Примечание: БДПК – болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ОА – остеоартрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; Са⁺⁺ – кальций общий; СРБ – С-реактивный белок

В группах БДПК и ОА было выявлено соответственно 14 (54%) и 10 (38%) пациентов с низким, 12 (46%) и 16 (62%) – с умеренным риском по шкале SCORE (*p* = 0,27). Частота ДД у пациентов с БДПК и ОА почти не различалась и была довольно высокой в обеих группах: всего ДД выявлена у 19 пациентов, в том числе у 11 (42%) с БДПК и у 8 (31%) с ОА (*p*=0,39). При этом ДД ЛЖ 1-го типа определялась у 10 (39%) пациентов с БДПК и у 8 (31%) – с ОА (*p*=0,11); ДД ПЖ 1-го типа – у 8 (31%) пациентов с БДПК и у 7 (27%) – с ОА (*p*=0,17); ДД ЛЖ и ДД ПЖ

1-го типа – у 7 (27%) пациентов в каждой группе. ДД 2-го и 3-го типов не была выявлена.

У пациентов каждой из групп было рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) ДД для отдельных ФР (табл. 2), при этом ни один из рассматриваемых параметров статистически значимого влияния на риск развития ДД не оказывал.

Эхокардиографические показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ у пациентов с БДПК и ОА, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с БДПК и ОА

Показатели	БДПК	ОА	<i>p</i>
АО (мм), M±SD	32,2±3,2	31,6±2,6	0,53
ЛП (мм), M±SD	36±3,9	36,3±5,6	0,88
Е ЛЖ (м/с), M±SD	0,7±0,2	0,7±0,2	0,17
Е/Е' ЛЖ, M±SD	6,1±1,1	5,8±1,16	0,02
А ЛЖ (м/с), M±SD	0,7±0,16	0,7±0,14	0,36
Е/А ЛЖ, M±SD	1,1±0,3	1,13±0,3	0,55
Е' ЛЖ (м/с), Ме [25-й; 75-й перцентиль]	0,11 [0,1; 0,13]	0,12 [0,3; 0,15]	0,9
ММ ЛЖ (г), M±SD	152,8±38,2	151,0±50,7	0,57
ИММ ЛЖ (г/м ²), M±SD	80,5±17,9	78,2±19,9	0,04

Показатели	БДПК	ОА	p
ДТ ЛЖ (мс), M±SD	231,6±39,9	218,8±41,4	0,03
IVRT ЛЖ (мс), M±SD	80,8±21,6	89,1±28,9	0,06
ДТ ПЖ (мс), M±SD	263,9±45,4	273,8±60,2	0,02
ПлПЖ _{диаст.} (см ²), M±SD	18,3±3,8	20,7±6,1	0,11
ПлПП (см ²), M±SD	16,5±3,4	17,3±3,2	0,34
Е ПЖ (м/с), M±SD	0,5±0,1	0,4±0,1	0,17
А ПЖ (м/с), M±SD	0,4±0,1	0,4±0,1	0,36
Е/А ПЖ, Ме [25-й; 75-й перцентиль]	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,1; 1,5]	0,12
Е' ПЖ (м/с), Ме [25-й; 75-й перцентиль]	0,13 [0,11; 0,14]	0,13 [0,12; 0,14]	0,7
Е/Е' ПЖ, M±SD	4,7±0,7	4,8±1,2	0,16
ТЗС ЛЖ (мм), M±SD	8,5±1,3	8,3±1,4	0,81
КДО (см ³), M±SD	93,8±18,8	100,9±37,8	0,004
ТМЖП (мм), M±SD	9,3±1,5	9,2±1,6	0,77
ИКСО (мл/м ²), M±SD	30,5±5,9	34,1±6,6	0,72

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция; ОА – остеоартрит; АО – размер аорты; ЛП – размер левого предсердия; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; ЛЖ – левый желудочек; Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда; ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмической релаксации (isovolumic relaxation time); ПЖ – правый желудочек; ПлПЖ_{диаст.} – площадь правого желудочка в диастолу; ПлПП – площадь правого предсердия; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИКСО – индекс конечного систолического объема

В группе БДПК средние значения Е/Е' ЛЖ, IVRT (время изоволюмической релаксации, isovolumic relaxation time) ЛЖ, ДТ ЛЖ, ИММ ЛЖ были статистически значимо выше, чем у пациентов с ОА. Напротив, у пациентов с ОА был выше конечный диастолический объем ЛЖ и ДТ ПЖ.

Шансы развития ДД у пациентов с БДПК были в 1,7 раза ниже по сравнению с группой ОА, но различия не достигали статистической значимости (ОШ=0,606; 95% ДИ: 0,194–1,894; p=0,57).

Анализ параметров, отражающих корреляционные связи диастолической функции с разными факторами риска ДД, показал, что у пациентов с БДПК прямо коррелируют Е ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ (r=0,7; p<0,005); ТЗС ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ (r=0,6; p<0,005); Е' ЛЖ и сывороточный уровень ПТГ (r=0,7; p<0,005). Обрато коррелируют ТМЖП и сывороточный уровень ПТГ (r=-0,5; p<0,005); сывороточный уровень ПТГ и ИММ ЛЖ (r=-0,5; p<0,005); уровень витамина D и ДТ ПЖ (r=-0,6; p<0,005). У пациентов с ОА положительные корреляционные связи отмечались между уровнем витамина D и Е/Е' ЛЖ (r=0,6; p<0,005). Обрато коррелировали площадь правого желудочка в диастолу (ПлПЖ_{диаст.}) и СРБ (r=-0,6; p<0,005); ПлПЖ_{диаст.} и сывороточный уровень МК (r=-0,7; p<0,005).

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование – первое, где оценивались распространенность и ФР ДД у пациентов с БДПК и ОА. Выбор в качестве инструмента для выявления ДД двумерных данных сонографии с импульсно-волновой и тканевой доплерографией был обусловлен возможностью выявить нарушения диастолической функции [18].

В рамках данного фрагмента работы нами было проведено обследование пациентов с БДПК и ОА для выявления сонографических признаков ДД. Было выявлено примерно по 30% пациентов, имеющих нарушение функции диастолы ЛЖ и/или ПЖ в обеих группах, что было нами расценено как высокая частота этих изменений, учитывая, что возраст пациентов соответствовал среднему возрасту, а серьезных сопутствующих ССЗ не отмечалось.

Тем не менее, в исследуемой когорте, то есть у лиц без ССЗ и без высокого риска их развития, и при БДПК, и при ОА отдельные ФР ССЗ (например, уровень холестерина, ХС >5 ммоль/л, ожирение) выявлялись довольно часто. Так, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена в 46% случаев при БДПК и в 38% при ОА; ожирение – более чем в 40%, а гиперхолестеринемия – в 35% в обеих группах. Традиционные ФР ССЗ и ХСН, такие как уровень АД и липидов, индекс массы тела, коррелировали с показателями ЭхоКГ, отражающими диастолическую функцию как при БДПК, так и при ОА, что соответствовало данным литературы по наличию аналогичных корреляций в популяции [19–21].

В этой связи также следует отметить, что ранее полученные нами в рамках когортного исследования данные демонстрировали наличие высокого или очень высокого риска ССЗ более чем у половины пациентов с БДПК (55%) [22]. Можно предположить, таким образом, что ДД может являться одним из предикторов развития у этих больных ССЗ. Это предположение относится и к пациентам с ОА, которые, как известно, также имеют превышающий популяционные показатели риск ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [23].

Одной из рассматриваемых гипотез была оценка связи ДД и хронического воспаления. Так, БДПК, особенно фенотипы заболевания, проявляющиеся острыми приступами артрита и хроническим артритом, ассоциируются

с иммунным воспалительным процессом, характеризующимся последовательной активацией кристаллами пирофосфата кальция Toll-like рецепторов, NALP3-инфлам-масомы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина 1β [24], предопределяя возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что также может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [25, 26]. Что касается ОА, то до недавнего времени это заболевание считалось исключительно невоспалительным, но последние исследования опровергают эту гипотезу. По данным мета-анализа S. Mathieu и соавт. [27], при ОА наблюдались значительно повышенные маркеры субклинического атеросклероза, показано, что пациенты с ОА, по-видимому, имеют более высокий риск ССЗ по сравнению со здоровым контролем и тот же риск ССЗ, что и пациенты с ревматоидным артритом.

По нашим данным, уровень СРБ умеренно обрат-но коррелировал с показателями ДД только у пациентов с ОА, хотя средний уровень СРБ у них был в 2 раза ниже, чем при БДПК. По аналогии с другими ревматическими заболеваниями можно предположить, что одно из возможных объяснений может быть связано с тем, что даже минимально выраженного системного воспаления достаточно для повышения риска ССЗ [28].

Неоднозначные данные мы получили по значимости витамина D. Так, его уровень отрицательно коррелировал с показателями диастолической функции у пациентов с БДПК (с ДТ ПЖ; $r=-0,6$; $p<0,005$) и положительно – у пациентов с ОА (с Е/Е'ЛЖ; $r=0,6$; $p<0,005$). Дефицит витамина D широко распространен и связан с ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца, гипертрофию ЛЖ и систолическую сердечную недостаточность [29–32]. Первое крупное перекрестное исследование, в котором изучалась связь между исходным уровнем витамина D и данными ЭхоКГ, не показало статистически значимой связи между содержанием витамина D и диастолическими характеристиками ЛЖ [33]. К сожалению, мы можем только предположить причинно-следственную связь выявленных в настоящей работе ассоциаций, так как полученные данные могут зависеть от того, что в нашу когорту вошли пациенты с АГ, которая может влиять на массу и диастолическую функцию ЛЖ.

У пациентов с БДПК отмечалась статистически значимая умеренная и сильная корреляция уровня ПТГ с несколькими параметрами диастолической функции, включая Е ЛЖ ($r=0,7$; $p<0,005$), ТЗС ЛЖ ($r=0,6$; $p<0,005$), Е' ЛЖ ($r=0,7$; $p<0,005$), ТМЖП ($r=-0,5$; $p<0,005$), ИММ ЛЖ ($r=-0,5$; $p<0,005$). Интересно, что при этом содержание ПТГ в обеих группах существенно не различалось и не превышало нормальные значения. Можно ли использовать

ПТГ в качестве биомаркера ДД? Подобным вопросом уже интересовались другие исследователи. S. Gandhi и соавт. [34] предположили, что повышенный уровень ПТГ является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН независимо от уровня кальция и фосфатов в сыворотке крови, дефицита витамина D и почечной недостаточности. Они выявили несколько ограничений использования ПТГ в качестве биомаркера ХСН, однако планируют провести дальнейшие проспективные исследования для выявления его роли в развитии ДД.

Уровень остеопротегерина в обеих группах не имел статистически значимых корреляционных связей с показателями диастолической функции. Данных по этому маркеру для пациентов с БДПК и ОА нам найти не удалось. Однако он может коррелировать с ДД при ХБП [35].

Концентрация МК имеет сильную корреляционную связь с показателями диастолической функции только у пациентов с ОА, при этом средний уровень МК не превышал 300 мкмоль/л в обеих группах. Показано, что у лиц с АГ без ХСН гиперурикемия независимо связана с наличием ДД у пациентов обоего пола и коррелирует с ее тяжестью у женщин [36].

Таким образом, в настоящем исследовании выявлена высокая распространенность ДД ЛЖ и ПЖ у пациентов с БДПК и ОА. Наличие ДД при БДПК ассоциировалось с более низким уровнем витамина D, а при ОА – с более высоким уровнем МК и более низким содержанием ПТГ.

У пациентов с БДПК исследований по влиянию различных факторов, кроме традиционных, на риск развития ССЗ до настоящего времени не проводилось. Выявление различных маркеров для ранней диагностики нарушения диастолической функции крайне актуальны. Выявление высокой частоты ДД предполагает проведение дальнейших исследований для оценки влияния различных факторов на развитие ССЗ.

Работа выполнена в рамках научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№ 2020-397-007).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Елисеев МС, Новикова АМ, Желябина ОВ, Герасимова ЕВ, Ильиных ЕВ, Попкова ТВ, и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами

и ревматоидным артритом с помощью шкал АТР III и Reynolds Risk Score. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512-519. [Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, Gerasimova EV, Ilyinykh EV, Popkova TV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the АТР III and Reynolds Risk Score. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):512-519 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-512-519

3. Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):848-854. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.793
4. Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Желябина ОВ, Чикина МН, Капитонова АА, Новикова АА, и др. Влияние терапии колхицином, метотрексатом и гидроксихлорохином на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Современная ревматология*. 2021;15(6):76-83. [Eliseev MS, Cheremushkina EV, Zhelyabina OV, Chikina MN, Kapitonova AA, Novikova AA, et al. Effect of colchicine, methotrexate, and hydroxychloroquine therapy on cardiovascular outcomes in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(6):76-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-6-76-83
5. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Бадин ЮВ, Галявич АС, и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность*. 2006;7(3):112-115. [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Badin YuV, Galyavich AS, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: Data of the EPOCH-CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7(3):112-115 (In Russ.)].
6. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-515. doi: 10.1038/nrcardio.2014.83
7. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037-1053. doi: 10.1007/s00424-014-1480-8
8. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-325.
9. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004;55:373-394.
10. Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritiden [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1055-1060. doi: 10.1055/a-0857-0916
11. Mobasheri A, Matta C, Zákány R, Musumeci G. Chondrosenescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*. 2015;80(3):237-244. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.003
12. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
13. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
14. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology: Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.)].
15. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483-489. doi: 10.1136/ard.2009.113100
16. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):625-627. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
20. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi: 10.1001/jama.290.7.898
21. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-2959. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
22. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(Suppl 2):46-51. doi: 10.1177/2047487320961980
23. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):545-552. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552
24. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938-946. doi: 10.1177/2047487315610663
25. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
26. Beck C, Morbach H, Richl P, Stenzel M, Girschick HJ. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009;29(3):229-238. doi: 10.1007/s00296-008-0710-9
27. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):679-684. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.013
28. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: Common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(4):405-414. doi: 10.1111/eci.12413
29. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949-1956. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.050
30. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-829. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604
31. Gupta GK, Agrawal T, DeCore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(1):82-90. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.04.006
32. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
33. Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Aryal Pandit A, Tandar A, Chaliki H, et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*. 2014;1(1):e000011. doi: 10.1136/openhrt-2013-000011

34. Gandhi S, Myers RB. Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? *Heart Fail Rev.* 2013;18(4):465-473. doi: 10.1007/s10741-012-9336-9
35. Romejko K, Rymarz A, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Niemczyk S. Serum osteoprotegerin is an independent marker of left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle and the presence of pericardial fluid in chronic kidney disease patients. *Nutrients.* 2022;14(14):2893. doi: 10.3390/nu14142893
36. Georgiopoulos G, Tsioufis C, Kalos T, Magkas N, Roussos D, Chrysohoou C, et al. Serum uric acid is independently associated with diastolic dysfunction in apparently healthy subjects with essential hypertension. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(1): 99-106. doi: 10.2174/1570161116666171226124959

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Корсакова Ю.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Черёмушкина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>