ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.124.2+616.153.922-008.61-053.4/.7

ОЦЕНКА ГЛОБАЛЬНОЙ, СЕГМЕНТАРНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Галимова Л. Ф.[1, 2], Садыкова Д. И.[2], Макарова Т. П.[2], Камалова А. А.[2], Мельникова Ю. С.[2], Сластникова Е. С.[2], Рахмаева Р. Ф.[2], Петрова М. А.[2], Мустафаева А. А.[1], Семенова Г. Г.[1]

[1] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Контактная информация:
Галимова Лилия Фаридовна,
ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»,
ул. Оренбургский тракт, 140, Казань,
Республика Татарстан, 420138.
E-mail: lilu1@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 20.10.2022 и принята к печати 02.12.2022.

Резюме

Актуальность. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) сопровождается значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в крови. Актуальность своевременной диагностики и лечения обусловлена риском преждевременного развития атеросклероза. Среди пациентов с СГХС до 30 лет встречается ишемическая болезнь сердца вследствие атеросклероза коронарных артерий. В настоящее время недостаточно сведений о сердечной морфологии и функции миокарда при СГХС в детском возрасте. **Цель.** Оценить глобальную, сегментарную продольную деформацию левого желудочка и функцию эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 59 детей, из них 25 здоровых ребят (контрольная группа) и 34 человека с диагнозом «гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия». Эндотелин-1 и оксид азота определяли методом иммуноферментного анализа. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценка глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка проводилась в 4-х камерной апикальной, 3-х камерной и 2-х камерной проекциях с использованием автоматизированного инструмента измерения TOMTEC Autostrain LV. **Результаты.** Статистически значимых различий глобальной продольной деформации (ГПД) между детьми контрольной группы и с СГХС не выявлено. Индивидуальный анализ показал, что у 2 пациентов с СГХС отмечалось снижение ГПД. Анализ сегментарной продольной деформации выявил статистически значимое снижение показателей у пациентов с СГХС на уровне базального и апикального передне-перегородочных, базального нижнего сегментов. Оценка эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови выявила статистически значимое повышение показателей при СГХС относительно контрольной группы. **Заключение.** Применение спекл-трекинг эхокардиографии позволило выявить среди детей с СГХС пациентов со снижением глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка.

Ключевые слова: глобальная продольная и сегментарная деформация левого желудочка, семейная гиперхолестеринемия, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Камалова А.А., Мельникова Ю.С., Сластникова Е.С., Рахмаева Р.Ф., Петрова М.А., Мустафаева А.А., Семенова Г.Г. Оценка глобальной, сегментарной продольной деформации левого желудочка и функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией. Трансляционная медицина. 2022;9(5):33-43. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-33-43.

ASSESSMENT OF GLOBAL, SEGMENTAL LONGITUDINAL DEFORMATION OF THE LEFT VENTRICLE AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA

Liliya F. Galimova[1, 2], Dinara I. Sadykova[2], Tamara P. Makarova[2], Aelita A. Kamalova[2], Yulia S. Melnikova[2], Evgenia S. Slastnikova[2], Razilya F. Rakhmaeva[2], Maria A. Petrova[2], Almira A. Mustafaeva[1], Gulnur G. Semenova[1]

[1] Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia
[2] Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author:
Liliya F. Galimova,
Children's Republican Clinical Hospital,
Str. Orenburgskiy trakt, 140, Kazan, Russia, 420138.
E-mail: lilu1@inbox.ru

Received 20 October 2022; accepted 02 December 2022.

Abstract

Background. Familial hypercholesterolemia (FHC) is accompanied by a significant increase in the level of low-density lipoprotein cholesterol in the blood. The relevance of early diagnosis and treatment is due to the risk of premature development of atherosclerosis. Coronary heart disease due to atherosclerosis of the coronary arteries occurs among FHC patients up to 30 years. Currently, cardiac morphology and myocardial function in children with FHC are poorly understood. **Objective**. To assess global, segmental longitudinal deformation of the left ventricle and endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. **Design and methods.** The study involved 25 healthy children and 34 children with FHC. Endothelin-1 and NO were determined by enzyme immunoassay. Echocardiographic study was carried. Assessment of global and segmental longitudinal deformation of the left ventricle was carried out in 4-chamber apical, 3-chamber and 2-chamber projections. **Results.** There were no statistically significant differences in global longitudinal strain (GLD) between groups. Individual analysis showed that 2 patients with FHC had a decrease in GLD. There was a statistically significant decrease in parameters in FHC patients at the level of the basal and apical anterior-septal, basal lower segments. Endothelin-1 and NO were increased in FHC compared to the control group. **Conclusion.** Speckle-tracking echocardiography allowed identifying patients with a decrease in global and segmental longitudinal deformation of the left ventricle among children with FHC.

Key words: endothelial dysfunction, familial hypercholesterolemia, global longitudinal and segmental deformation of the left ventricle.

For citation: Galimova LF, Sadykova DI, Makarova TP, Kamalova AA, Melnikova YuS, Slastnikova ES, Rakhmaeva RF, Petrova MA, Mustafaeva AA, Semenova GG. Assessment of global, segmental longitudinal deformation of the left ventricle and endothelial function in children with family hypercholesterolemia. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(5):33-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-5-33-43.

Список сокращений: ГПД — глобальная продольная деформация, ГПС — глобальный продольный стрейн левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови [1]. Распространенность СГХС в общей популяции оценивается примерно в 1 на 200–250 человек [2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в некоторых регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет от 1 на 108 [3] до 1 на 322 человека [4]. Актуальность своевременной диагностики и лечения заболевания обусловлена многократным риском преждевременного развития атеросклероза в сравнении с общей популяцией [5, 6]. При этом процессы атеросклеротического повреждения сосудов при семейной гиперхолестеринемии могут начинаться уже в детском возрасте.

В ряде случаев среди молодых людей в возрасте до 30 лет, страдающих СГХС, зарегистрирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) вследствие атеросклероза коронарных артерий [7, 8]. У детей с СГХС повышенный уровень ЛПНП приводит к формированию эндотелиальной дисфункции [9] и ремоделированию артериальных сосудов [10]. При этом в настоящее время недостаточно сведений о сердечной морфологии и функции миокарда при семейной гиперхолестеринемии в детском возрасте.

На сегодняшний день методом выбора для выявления субклинической дисфункции сердечной мышцы является спекл-трекинг эхокардиография. Метод основан на анализе движения так называемых спеклов (speckle) — черных или белых вкраплений, пятен, возникающих в результате взаимодействия ультразвука с тканью миокарда. Специализированное программное обеспечение способно идентифицировать вкрапления и отслеживать их кадр за кадром в течение сердечного цикла, определяя расстояние и скорость, с которой перемещается пятно. По их движению получают данные о деформации миокарда в различных направлениях: удлинение, укорочение и утолщение [11]. Под деформацией или стрейном (strain) понимают изменение длины мышечного волокна в течение сердечного цикла, измеряемое в процентах (%). Для оценки функции миокарда ЛЖ используют показатель глобальной продольной деформации (ГПД, global longitudinal strain), который определяется в 17 или 18 сегментах ЛЖ из стандартных апикальных позиций и выражается в виде так называемого бычьего глаза [11, 12]. В 2015 году P. T. Levy и соавторы представили результаты метаанализа, включающего 43 исследования [13], согласно которым норма глобальной продольной деформации ЛЖ в детском возрасте составляет -20,2 %, нижняя граница нормы -18 % [13]. В литературе представлены данные по исследованию ГПД у детей с врожденными пороками сердца [14, 15], ожирением [16], мультисистемным воспалительным синдромом [17–19].

Цель исследования: провести оценку глобальной, сегментарной продольной деформации левого желудочка и функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Детского центра липидологии при ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» (г. Казань) в период с июля по сентябрь 2022 года. В исследовании участвовали 59 детей. Из них 25 здоровых детей составили контрольную группу (средний возраст 10,1 (7,3–14,1) лет) и 34 ребенка с диагнозом «гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия» вошли в основную группу (средний возраст 10,5 (7,0–14,3) лет) (табл. 1). Диагноз СГХС выставляли в соответствии с Британскими критериями Simon Broome [20]. Критерии исключения: вторичная дислипидемия, курение, дети со структурной патологией сердца. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, USA) на автоматическом биохимическом анализаторе (Au5800 Beckman Coulter, USA). Эндотелин-1 и оксид азота определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментных анализаторах Sunrise Tecan (Австрия) и Multiscan EX Thermo Electron (Китай).

Клиническое обследование включало тщательный сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, физикальный осмотр, оценку индекса массы тела (ИМТ), оценку артериального давления.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Philips Epiq Elite (США) с использованием секторного датчика S5-1 по стандартной методике. Оценка глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка проводилась в 4-камерной апикальной, 3-камерной и 2-камерной проекциях с использованием автоматизированного инструмента измерения TOMTEC Autostrain LV.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.1.2.0 (разработчик ООО «Статтех», Российская Федерация). Количественные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических или непараметрических методов в зависимости от результатов проверки на нормальность распределения, проводимой с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) (при распределении, отличном от нормального) или средних значений со стандартными отклонениями (M±SD) (при нормальном распределении). Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами проведен анализ возрастно-половых и физических характеристик обследованных детей (табл. 1). Как видно из приведенных данных, количество мальчиков и девочек было сопоставимо по полу и возрасту. Оценка физического

Таблица 1. Возрастно-половые и физические характеристики обследуемых детей, Me (Q1-Q3)

Table 1. Age-sex and physical characteristics of the examined children, Me (Q1-Q3)

Характеристика	Здоровые	СГХС	P
Возраст	10,1 (7,3–14,1)	10,5 (7,0–14,3)	0,803
Пол			0,749
Ж	12/25 (48 %)	17/34 (50 %)	
М	13/25 (52 %)	17/34 (50 %)	
Рост, см	144 (126–163)	145 (126–162)	0,825
Вес, кг	39 (25–51)	40 (25–52)	0,753
ППТ, м^2	1,24 (0,92–1,51)	1,27 (0,93–1,51)	0,9389
ИМТ, кг/м^2	17,85 (15,99–19,61)	18,55 (15,97–20,42)	0,2873
z-score ИМТ	0,1 (-0,4–0,8)	0,2 (-0,4–0,5)	0,382
z-score масса тела к возрасту	-0,1 (-0,4–0,3)	-0,2 (-0,6–0,2)	0,453
z-score длина тела к возрасту	-0,1 (-0,5–0,5)	-0,2 (-0,6–0,5)	0,215

Таблица 2. Липидный профиль обследуемых детей, Me (Q1-Q3)

Table 2. Lipid profile of the examined children, Me (Q1-Q3)

Показатель	Здоровые	СГХС	P
ОХ, ммоль/л	3,61 (3,30–4,20)	7,30 (6,96–7,64)	< 0,0001*
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,10–1,41)	1,20 (1,10–1,26)	< 0,0001*
ЛПНП, ммоль/л	2,20 (1,83–2,43)	5,20 (4,90–5,77)	< 0,0001*
ТГ, ммоль/л	1,00 (0,75–1,20)	1,2 (0,90–1,30)	0,0175*
Индекс атерогенности	1,86 (1,54–2,22)	4,53 (3,84–5,31)	< 0,0001*

развития детей основной и контрольной групп не выявила статистически значимых различий. Индивидуальный анализ пациентов с СГХС показал, что 91,1 % (31) из них имели нормальную массу тела по z-score ИМТ. Избыточная масса тела отмечалась у 2,9 % (1) детей, ожирение в 2,9 % (1) случаев. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени выявлена у 2,9 % (1) пациентов.

У детей контрольной группы нормальную массу тела по z-score ИМТ имели 92 % (23) детей. Избыточная масса тела зарегистрирована у 8 % (2) детей. Белково-энергетическая недостаточность не выявлена. Измерение артериального давления не выявило детей с артериальной гипертензией, как в основной, так и в контрольной группах.

Нами был проведен анализ липидограммы у обследованных детей, который показал статистически значимое увеличение общего холестерина, ЛПНП в группе СГХС, что является характерным для данного заболевания (табл. 2). Наряду с этим выявлено снижение ЛПВП ($p < 0,0001$), увеличение триглицеридов ($p < 0,05$) у детей основной группы в сравнении со здоровыми сверстниками.

Всем детям было проведено эхокардиографическое исследование, и сделан сравнительный анализ полученных показателей (табл. 3).

Статистически значимой разницы в показателях диаметра корня аорты, амплитуды раскрытия аортального клапана, размеров левого предсердия, правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка выявлено не было.

Всем пациентам было проведено определение показателей гемодинамики, и сделан их сравнительный анализ. Оценка проводилась по показателям, характеризующим систолическую функцию левого желудочка: фракция выброса (ФВ) левого желудочка, фракция укорочения (ФУ), ударный объем (УО). У обследованных детей ФВ, ФУ, УО регистрировались в одинаковых диапазонах значений, и статистически значимой разницы между группами получено не было ($p = 0,372$, $p = 0,115$, $p = 0,355$ соответственно).

Одним из показателей, характеризующих гипертрофию миокарда, является масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Нами был проведен анализ ИММЛЖ и его индексированных значений. В исследуемых группах статистически значимых отличий по ММЛЖ, индексированной ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м^2) и к росту в степени 2,7 получено не было.

Таблица 3. Показатели эхокардиографического исследования у детей исследуемых групп, Me (Q1-Q3)

Table 3. Echocardiographic parameters in children of the study groups, Me (Q1-Q3)

Показатель	Здоровые	СГХС	P
ДАо, мм	25,1 (24,2–30,5)	26,0 (23,0–29,0)	0,462
РаскАоК, мм	21,0 (18,0–22,0)	18,3 (17,0–20,8)	0,052
ЛП, мм	27,3 (25,6–31,1)	25,4 (23,0–27,0)	0,062
ПЖ, мм	12,5 (10,0–14,5)	14,1 (11,0–17,5)	0,320
ТМЖП, мм	6,3 (5,2-7,0)	6,5 (5,4–7,0)	0,461
ТЗС ЛЖ, мм	6,0 (5,0–7,0)	6,15 (5-6,8)	0,79
КДР, мм	41,0 (38,0–44,0)	42,0 (38,0–45,0)	0,057
КСР, мм	28,0 (26,4–30,5)	30,0 (26,5–31,0)	0,574
ФВ, %	67,0 (65,3–71,0)	66,0 (64,0–70,0)	0,372
ФУ, %	37,0 (34,5–43,0)	36,0 (34,0–42,5)	0,115
УО, мл	41,0 (35,0–45,0)	40,0 (36,0–43,5)	0,355
ММ ЛЖ, г	72,7 (47,0–87,9)	74,2 (43,2–81,2)	0,684
ИММ ЛЖ, г/м^2	55,3 (47,6–65,9)	58,0 (48,0–66,1)	0,4253
ИММ ЛЖ, г/м^{2,7}	25,1 (23,3–29,0)	24,4 (22,4–27,8)	0,892

При индивидуальном анализе полученных значений ИММЛЖ[2, 7] показано, что у 13 % (4) детей с СГХС исследуемый показатель превышал значения 95-го перцентиля. Данных пациентов можно выделить в группу риска по развитию гипертрофии левого желудочка. Пациентов с превышением значений 99-го перцентиля выявлено не было.

Наряду с эхокардиографией, проведенной в М- и В-режимах, мы оценили глобальную и сегментарную продольную деформацию левого желудочка с использованием спекл-трекинг эхокардиографии. Статистически значимых различий средних значений глобальной продольной деформации между группами выявлено не было (табл. 4).

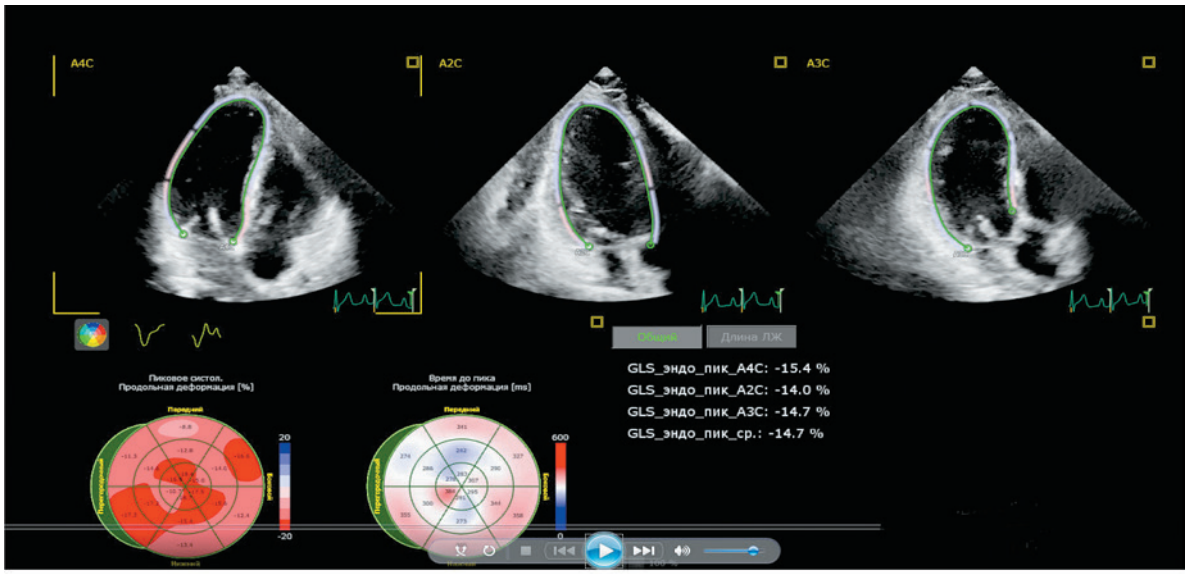

Рис. 1. Результаты глобальной продольной деформации левого желудочка (-14,7 %) у ребенка с семейной гиперхолестеринемией

Figure 1. Results of global longitudinal deformation of the left ventricle (-14.7 %) in a child with familial hypercholesterolemia

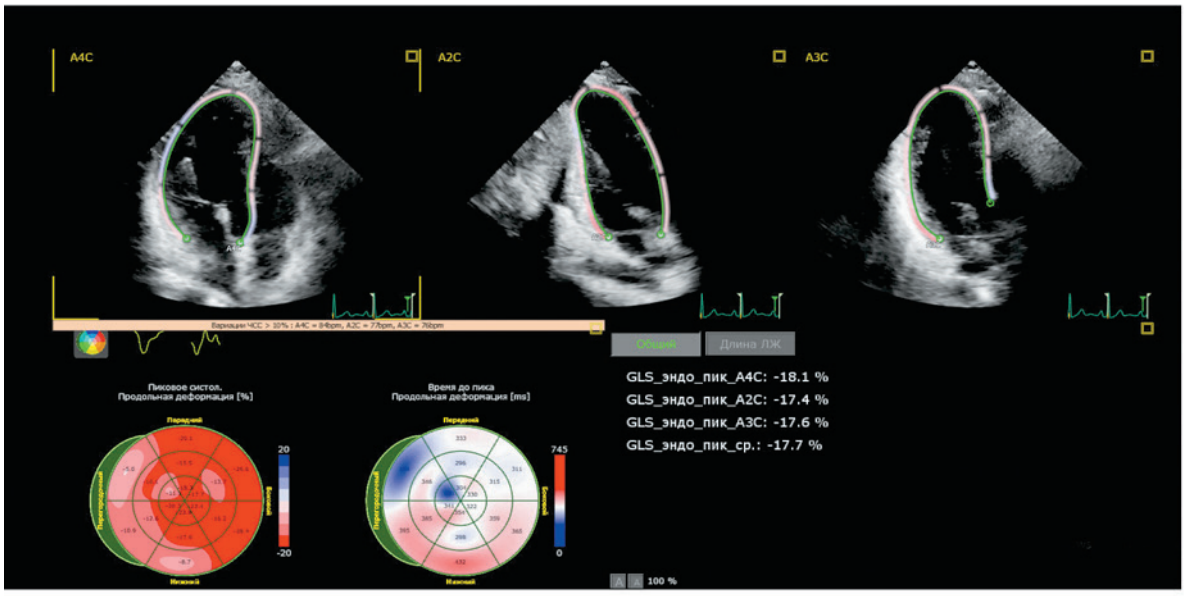

Рис. 2. Результаты глобальной продольной деформации левого желудочка (-17,7 %) у ребенка с семейной гиперхолестеринемией

Figure 2. Results of global longitudinal deformation of the left ventricle (-17.7 %) in a child with familial hypercholesterolemia

Таблица 4. Показатели глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка у детей исследуемых групп M±SD

Table 4. Indicators of global and segmental longitudinal deformation of the left ventricle in children of the studied groups M±SD

Показатель	Здоровые	СГХС	p
Глобальный	-22,5(2,5)	-21,2(2,9)	0,072
Базальный передний	-20,6(2,9)	-22,3(2,5)	0,63
Базальный передне-перегородочный	-23,4(2,5)	-17,5(1,8)	0,004*
Базальный нижне-перегородочный	-23,5(3,6)	-22,8(2,9)	0,25
Базальный нижний	-21,4(3,3)	-16,4(3,1)	0,021*
Базальный нижнебоковой	-22,3 (3,5)	-21,4(2,7)	0,52
Базальный переднебоковой	-21,3(4,3)	-20,5(3,6)	0,09
Средний передний	-24,2(4,2)	-22,6(3,8)	0,42
Средний передне-перегородочный	-20,6(2,9)	-22,3(4,2)	0,08
Средний нижне-перегородочный	-19,9(2,7)	-21,4(3,8)	0,56
Средний нижний	-23,5(4,2)	-21,6(2,5)	0,06
Средний нижнебоковой	-22,3(3,2)	-23,1(2,9)	0,23
Средний переднебоковой	-23,6(3,8)	-20,5(4,3)	0,35
Апикальный передний	-21,6(2,9)	-19,6(3,9)	0,06
Апикальный передне-перегородочный	-22,8(3,9)	-17,8(2,7)	0,003*
Апикальный нижне-перегородочный	-21,9(3,6)	-23,4(3,5)	0,09
Апикальный нижний	-20,5(3,5)	-21,9(2,2)	0,06
Апикальный нижнебоковой	-19,8(4,5)	-20,5(3,9)	0,25
Апикальный переднебоковой	-22,6(3,8)	-21,2(4,3)	0,34

Таблица 5. Показатели уровня эндотелина-1 и оксида азота у детей исследуемых групп, Me (Q1-Q3)

Table 5. Indicators of the level of endothelin-1 and nitric oxide in children of the studied groups, Me (Q1-Q3)

Показатель	Здоровые (n = 121)	СГХС (n = 122)	P
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,051 (0,031–0,073)	0,208 (0,059–0,405)	< 0,0001*
Оксид азота, мкмоль/л	31,0 (25,0–36,0)	61,0 (42,5–93,0)	< 0,0001*

Однако индивидуальный анализ показал, что у 2 пациентов с СГХС отмечалось снижение ГПД до -14,7 % и -17,7 % соответственно (рис. 1, 2).

Анализ сегментарной продольной деформации выявил статистически значимое снижение показателей у пациентов с СГХС на уровне базального и апикального передне-перегородочного, базального нижнего сегментов (табл. 4).

В настоящем исследовании была проведена оценка количественного содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и оксида азота у пациентов с СГХС и здоровых сверстников (табл. 5). При сравнитель-

ном анализе было выявлено статистически значимое повышение концентрации эндотелина-1 в группе детей с СГХС — 0,208 (0,059–0,405) фмоль/л относительно здоровых детей — 0,051 (0,031–0,073) фмоль/л, ($p < 0,0001$). При оценке оксида азота зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации оксида азота у пациентов СГХС (61,0 (42,5–93,0) мкмоль/л) относительно здоровых сверстников (31,0 (25,0–36,0) мкмоль/л), $p < 0,0001$.

Представляет интерес анализ состояния физического развития, сердечно-сосудистой системы и лабораторных показателей детей с СГХС, имеющих признаки снижения ГПД. Следует отметить, что у данных пациентов таких отклонений в состоянии здоровья, как ожирение, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, выявлено не было. В то же время у одного из них зарегистрировано увеличение уровня эндотелина-1 до 0,35 фмоль/мл, что выше средних значений для когорты детей с СГХС (0,208 фмоль/мл).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами был проведен сравнительный анализ показателей эхокардиографии, включающий наряду с параметрами, полученными в М- и В-режимах, результаты спекл-трекинг эхокардиографии, среди здоровых детей и детей, страдающих семейной гиперхолестеринемией. При использовании стандартной эхокардиографии значимых изменений систолической функции миокарда получено не было. Применение более чувствительной методики оценки деформации миокарда — спекл-трекинг эхокардиографии, позволило зарегистрировать субклинические нарушения функции миокарда левого желудочка. Выявлено, что семейная гиперхолестеринемия в детском возрасте сопровождается снижением сегментарной продольной деформации в базальном и апикальном передне-перегородочных, а также базальном нижнем сегментах. Статистически значимых отличий глобальной продольной деформации ЛЖ между исследуемыми группами зарегистрировано не было. Однако при индивидуальном анализе у 2 пациентов (5,8 %) отмечалось снижение ГПД.

Анализ литературы показал, что ряд заболеваний в детском возрасте приводит к нарушению функции миокарда и сопровождается снижением сегментарной продольной деформации, а именно — у детей с артериальной гипертензией [21], ожирением [22], врожденными пороками сердца [14, 15] при нормальной фракции выброса левого желудочка. Исследования деформации левого желудочка среди пациентов с СГХС в детском возрасте ранее не проводились. В литературе представлена единичная публикация по оценке деформации ЛЖ у детей с гиперхолестеринемией [23], в которой так же, как и в нашем исследовании, выявлено снижение ГПД в когорте участников с повышением ЛПНП относительно здоровых сверстников.

Нами проведен анализ функции эндотелия на основании изучения содержания эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови. Выявлено, что семейная гиперхолестеринемия сопровождается статистически значимым повышением уровня эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке крови относительно контрольной группы. Вероятно, высокий уровень оксида азота у детей с СГХС является компенсаторной реакцией в ответ на гиперпродукцию эндотелина-1, являющегося одним из самых мощных вазоконстрикторов. Полученные результаты позволяют говорить о том, что у детей с СГХС происходят процессы формирования эндотелиальной дисфункции, возможно, находящиеся во взаимосвязи с увеличением уровня общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови.

Проведенные ранее исследования показали, что такие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь сердца, диабетическая кардиомиопатия, гиперхолестеринемия, могут прямо или косвенно вызывать сердечные макрососудистые и/или микрососудистые аномалии. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что гиперхолестеринемия может привести к сердечной гипертрофии с помощью нескольких механизмов, таких как повышение концентрации эндотелина в плазме крови, что приводит к вазомоторным изменениям, активации гипертрофических сигнальных путей в кардиомиоцитах и усилению сердечного окислительного стресса [24, 25]. Также отмечалась ассоциация гиперхолестеринемии со снижением экспрессии коннексина-43, вызывающего повреждение сосудов и сократительную дисфункцию миокарда [26].

Таким образом, основываясь на представленных выше исследованиях, можно предположить, что выявленная нами эндотелиальная дисфункция у детей с СГХС, вероятно, является одним из механизмов развития субклинической дисфункции миокарда левого желудочка и объясняет снижение продольной сегментарной деформации ЛЖ. Дети с СГХС без других сопутствующих заболеваний представляют собой уникальную клиническую возможность оценить ранние эффекты наследственной гиперхолестеринемии на сердечно-сосудистую систему. Применение спекл-трекинг

эхокардиографии, возможно, позволяет на самых ранних стадиях выявить признаки дисфункции миокарда в виде снижения продольной сегментарной деформации в этой когорте пациентов, при отсутствии патологических отклонений при проведении стандартной эхокардиографии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Настоящее исследование проводилось с использованием средств гранта, предоставляемого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (договор №1/22-6 от 15.07.2022). / This study was conducted using the grant funds provided by the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Contract No. 1/22-6 dated 07/15/2022).

Список литературы / References

1. Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. In Russian [Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия.] https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf (2018)

2. Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. Curr Cardiol Rep. 2021; 23(10):151. DOI: 10.1007/s11886-021-01565-5.

3. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. PLoS One. 2017; 12(7):e0181148. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148.

4. Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA, et al. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. 2015; (2), 5–16. In Russian [Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. и др. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2015; (2), 5–16.]

5. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020; 41(24):2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

7. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Circulation. 1989; 79(2):225–232. DOI: 10.1161/01.cir.79.2.225.

8. Mouratidis B, Vaughan-Neil EF, Gilday DL, et al. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. Am J Cardiol. 1992; 70(13):1109–1112. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90038-z.

9. Bruzzi P, Predieri B, Madeo S, et al. Longitudinal evaluation of endothelial markers in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. Acta Biomed. 2021; 92(5):e2021343. DOI: 10.23750/abm.v92i5.11074.

10. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, et al. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. Circ Res. 2014; 114(2):307–310. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301430.

11. Atabaeva LS, Saidova MA, Shitov VN, et al. Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography — an additional method for assessment of myocardial ischemia. In Russian [Атабаева Л.С., Саидова М.А. Шитов В.Н. и др. Технология спекл-трекинг в сочетании с миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографией — дополнительный способ оценки ишемии миокарда. Кардиологический вестник. 2021; 16(2): 43–52.] DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211602143.

12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27(9):911–939. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.

13. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29(3):209–225.e6. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.016.

14. Campbell MJ, Quartermain MD, Cohen MS, et al. Longitudinal changes in echocardiographic measures of ventricular function after Fontan operation. Echocardiography. 2020; 37(9):1443–1448. DOI: 10.1111/echo.14826.

15. Zoeller BB, Miyamoto SD, Younoszai AK, et al. Longitudinal Strain and Strain Rate Abnormalities Precede Invasive Diagnosis of Transplant Coronary Artery Vasculopathy in Pediatric Cardiac Transplant Patients. Pediatr Cardiol. 2016; 37(4):656–662. DOI: 10.1007/s00246-015-1328-9.

16. Popp TJ, Henshaw MH, Carter J, et al. Racial differences in myocardial deformation in obese children: Significance of inflammatory state. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019; 29(4):378–382. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.01.013.

17. He M, Leone DM, Frye R, et al. Longitudinal Assessment of Global and Regional Left Ventricular Strain in Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Pediatr Cardiol. 2022;43(4):844–854. DOI: 10.1007/s00246-021-02796-7.

18. Ahmed S, Strait K, RayChaudhuri N, et al. Global Longitudinal Strain Reduction in the Absence of Clinical Cardiac Symptoms in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Case Series. Pediatr Cardiol. 2022; 43(1):233–237. DOI: 10.1007/s00246-021-02712-z.

19. Volgina SYa, Shurygin AD, Zaynutdinov AV, et al. Modern diagnostic criteria for Kawasaki disease in children. In Russian [Волгина С.Я., Шурыгин А.Д., Зайнутдинов А.В. и др. Современные диагностические критерии болезни кавасаки у детей. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (1): 48–56.] DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-1-48-56.

20. Neil HA, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ. 2000; 321(7254):148. DOI: 10.1136/bmj.321.7254.148.

21. Navarini S, Bellsham-Revell H, Chubb H, et al. Myocardial Deformation Measured by 3-Dimensional Speckle Tracking in Children and Adolescents With Systemic Arterial Hypertension. Hypertension. 2017; 70(6):1142–1147. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.

22. Zhang C, Deng Y, Liu Y, et al. Preclinical cardiovascular changes in children with obesity: A real-time 3-dimensional speckle tracking imaging study. PLoS One. 2018; 13(10):e0205177. DOI: 10.1371/journal.pone.0205177.

23. Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, et al. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. Medicine (Baltimore). 2014; 93(12):e71. DOI: 10.1097/MD.0000000000000071.

24. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso-prostaglandin f2alpha formation. J Cardiovasc Pharmacol. 2002; 40(6):868–874. DOI: 10.1097/00005344-200212000-00007.

25. Rajapurohitam V, Javadov S, Purdham DM, et al. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. J Mol Cell Cardiol. 2006; 41(2):265–274. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.05.001.

26. Chadjichristos CE, Matter CM, Roth I, et al. Reduced connexin43 expression limits neointima formation after balloon distension injury in hypercholesterolemic mice. Circulation. 2006; 113(24):2835–2843. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627703.

Информация об авторах:

Галимова Лилия Фаридовна, к.м.н., врач ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Садыкова Динара Ильгизаровна, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Макарова Тамара Петровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Камалова Аэлита Асхатовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Мельникова Юлия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Сластникова Евгения Сергеевна, к.м.н., врач ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Рахмаева Разиля Фоатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Петрова Мария Алексеевна, врач ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета;

Мустафаева Альмира Анасовна, к.м.н., заместитель главного врача ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»;

Семенова Гульнур Гарифулловна, заведующий поликлиникой «Азино», ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан».

Author information:

Liliya F. Galimova, PhD, doctor of ultrasound diagnostics, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Dinara I. Sadykova, MD, head of Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Tamara P. Makarova, MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Aelita A. Kamalova, MD, professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Yulia S. Melnikova, PhD, assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Evgenia S. Slastnikova, PhD, assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Razilya F. Rakhmaeva, PhD, assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Maria A. Petrova, doctor, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, postgraduate student, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Almira A. Mustafayeva, MD, deputy chief physician, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan;

Gulnur G. Semenova, head of the Azino Polyclinic, Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.