

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С МИОКАРДИТАМИ НА ФОНЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ



Шавазии Нурали Мамедович, Карджавова Гулноза Абилкасимовна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

МИОКАРДИТИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯ ФОНИДАГИ КАРДИАЛ МАРКЕРЛАРНИНГ ДИАГНОСТИК ҚИЙМАТИ

Шавазии Нурали Мамедович, Карджавова Гулноза Абилкасимовна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

DIAGNOSTIC VALUE OF CARDIAL MARKERS IN CHILDREN WITH MYOCARDITIS ON THE BACKGROUND OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Shavazi Nurali Mamedovich, Kardzhavova Gulnoza Abilkasimovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammi.uz

Резюме. Ҳозирги вақтда кардиологияда тропонинларни кардиомиоцитлар некрозининг биокимёвий белгиси сифатида аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Ушбу ишнинг мақсади миокард зарарланишининг белгиларини аниқлаш ва пневмония билан касалланган болаларда уларнинг энг муҳимини аниқлаш эди. РШТЎИМСФ асосидаги болалар бўлимларида 7 ойликдан 7 ёшгача бўлган 150 нафар бемор текширилди. Тропонин I, α -ГБДГ, МВКК параметрлари аниқланди. Истисно меъзони сифатида тузма юрак нуқсонлари (ТЮН), юрак аритмиялари, генетик аномалиялари бўлган беморлар бўлди, чунки сурункали юрак этишмовчилиги бўлган болаларда тропонин даражаси жуда оз ўзгаради. Бу ўтқир гипоксия эпизодларининг йўқлиги ва кардиомиоцитларнинг оўлими билан боғлиқ. Тадқиқот натижалари шуни коўрсатдики, клиник симптомлар, эхокардиография, гемостаз ва юрак белгиларини ўрганиш миокардити бўлган болаларда шифохонадан ташқари пневмония кечишининг ўзига хослигини ва улар ўртасидаги корреляция муносабатларини таҳлил қилиш, шу жумладан қўшимча тасдиқлашни талаб қилади.

Калит сўзлар: миокардит, болалар, юрак тропонинлари I, пневмония, юрак этишмовчилиги.

Abstract. Currently, in cardiology, it is important to determine troponins as a biochemical marker of cardiomyocyte necrosis. The aim of this work was to identify markers of myocardial damage and identify the most significant of them in children with pneumonia. On the basis of the SF RSCEMP, 150 patients aged from 7 months to 7 years were examined. The parameters of troponin I, α -HBDH, MVCC were determined. The exclusion criterion was congenital heart defects (CHD), cardiac arrhythmias, genetic abnormalities, since in children with chronic heart failure, the troponin level is little changed. This is due to the absence of episodes of acute hypoxia and death of cardiomyocytes. The results of the study showed that studies of clinical symptoms, echocardiography, hemostasis and cardiac markers indicate the peculiarities of the course of community-acquired pneumonia with myocarditis in children and need further confirmation, including analysis of the correlation relationships between them.

Key words: myocarditis, children, cardiac troponins I, pneumonia, heart failure.

Актуальность. В последние годы в кардиологии все большее значение придается определению компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов как наиболее чувствительному и специфичному биохимическому маркеру некроза миокарда.

Тропоины (I, T и C) в соотношении 1:1:1 входят в состав тропонинового комплекса, связанного с тропомозином, который вместе с активным образует тонкие филаменты миоцитов – важ-

нейший компонент контрактильного аппарата клеток поперечно-полосатой мускулатуры. Все три тропонина участвуют в кальций-зависимой регуляции акта сокращения–расслабления.

Кардиальные тропоины T и I могут быть отдифференцированы от аналогичных белков скелетных мышц иммунологическим методом с помощью моноклональных антител, что и используется в методах их иммунотестирования. Кардиальный тропонин C в противоположность тро-

понинам Т и I совершенно идентичен по структуре мышечному тропонину С и, следовательно, не является кардиоспецифичным протеином [4].

В последние несколько лет определение тропонинов стали применять и в педиатрии, в основном в неонатологии [2,6]. В перечисленных работах обследование новорожденных проводилось на 1-й неделе жизни, в исследование включались дети с патологией ЦНС, недоношенные, маловесные. В отечественной литературе определение тропонина Т у детей с ВПС проведено П.И. Слобиным [3] – отмечены повышенные значения тропонина Т у данной группы пациентов в первые дни жизни и снижение его уровня на 2–3-й неделе. Ю.В. Шматкова в своем исследовании [7] получила повышение уровня тропонина I у детей в возрасте от 3 до 16 лет с явлениями недостаточности кровообращения (НК) II–III степени и впоследствии умерших.

Тропоныны и кардиоспецифические ферменты МВКК и α -ГБДГ, являются наиболее чувствительными и специфическими биомаркерами поражения миокарда при различных патологических состояниях, позволяют усовершенствовать диагностические и прогностические возможности при миокардитах. Однако, в настоящее время результаты исследований данной проблемы в педиатрической практике носит лишь ориентировочный характер.

Цель исследования – выявить наиболее диагностически значимые кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда (тропонина I, α -ГБДГ, МВКК) у детей с внебольничной пневмонией [5].

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 150 детей, которые находились на стационарном лечении с внебольничными пневмониями в возрасте от 6 месяцев до 7 лет, из них 120 больных с сопутствующими миокардитами, находившимися на стационарном лечении в отделениях I, II экстренной педиатрии и детской реанимации Самаркандского филиала республиканского научного Центра экстренной

медицинской помощи в период с 2019 по 2021 годы.

Больные на 1-м этапе исследования были разделены на 4 группы:

В группу А вошло 30 детей с внебольничной пневмонией без миокардита.

Во группу В 60 больных с неосложненным течением внебольничной пневмонии с миокардитом.

В группу С 60 больных с осложненным течением внебольничной пневмонии с миокардитом.

Группа В+С состоящая из групп В и С, обозначаемая как группа детей с внебольничной пневмонией с миокардитами (120 больных).

Анализ больных по половым различиям показал, что преимущественно болели мальчики (58,7%) в сравнении с девочками (41,3%).

Среди обследованных больных большинство составляли дети в возрасте 3-4 лет - 81 (54,0%), от 1 до 2 лет - 47 (31,2%) и реже у детей в возрасте 5 лет - 22 (14,7%), что сопоставимо с литературными данными по заболеваемости пневмоний.

При исследовании тропонина I, нами использовались градации уровня сердечного маркера. Так интервал с низким уровнем тропонина I 0-0,1 нг/мл - расценивался как вариант нормы; интервал со средним уровнем - 0,2-0,3 нг/мл, свидетельствовал о повреждении миокарда средней степени и при уровне тропонина I в крови - 0,4 нг/мл и выше, о поражении тяжелой степени, вплоть до тяжелого органического повреждения миокарда.

При количественном определении уровня тропонина I у детей при ВП (таблица 3.3.1), содержание не превышавшее границы референсных значений (0-0,1 нг/мл) наблюдалось у 36,7% больных, в интервале 0,2-0,3 нг/мл у 6,7% и 0,4 нг/мл и > у 3,3% больных в сравнении с неосложненным течением ВПМ у которых выявлено в 10,0% (P=0,002), 58,3% (P=0,0010,266) и 10,0% (P=0,266) случаев соответственно установленным нами градациям.

Таблица 1. Частота выявления тропонина I у больных с внебольничной пневмонией и неосложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами

Показатель	Частота выявления (%)		χ^2	P	OR	ДИ min	ДИ max
	Группа В	Группа А					
тропонин I 0-0,1 нг/мл	10,0	36,7	9,28	0,002	0,48	0,06	0,59
тропонин I 0,2-0,3 нг/мл	58,3	6,7	22,05	0,001	2,01	4,27	89,94
тропонин I 0,4 нг/мл и >	10,0	3,3	1,24	0,266	1,32	0,37	28,07
обнаружен	78,3	46,7	9,18	0,002	1,72	1,61	10,62
не обнаружен	21,7	53,3	9,18	0,002	0,58	0,09	0,62

Примечание: показатели χ^2 , P, OR, ДИ min и ДИ max между группами

Таблица 2. Частота выявления тропонина I у больных с внебольничной пневмонией и осложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами

Показатель	Частота выявления (%)		χ^2	P	OR	ДИ min	ДИ max
	Группа С	Группа А					
тропонин I 0-0,1 нг/мл	3,3	36,7	17,98	0,001	0,20	0,01	0,29
тропонин I 0,2-0,3 нг/мл	65,0	6,7	27,44	0,001	2,22	5,63	120,02
тропонин I 0,4 нг/мл и >	25,0	3,3	6,42	0,011	1,54	1,21	77,17
обнаружен	93,3	46,7	25,20	0,001	4,00	4,62	55,42
не обнаружен	6,7	53,3	25,20	0,001	0,25	0,02	0,22

Примечание: показатели χ^2 , P, OR, ДИ min и ДИ max между группами

Таблица 3. Частота выявления тропонина I у больных с внебольничной пневмонией и внебольничной пневмонией с миокардитами

Показатель	Частота выявления (%)		χ^2	P	OR	ДИ min	ДИ max
	Группа В+С	Группа А					
тропонин I 0-0,1 нг/мл	6,7	36,7	12,96	0,001	0,36	0,04	0,43
тропонин I 0,2-0,3 нг/мл	61,7	6,7	24,64	0,001	2,10	4,90	103,60
тропонин I 0,4 нг/мл и >	17,5	3,3	3,89	0,048	1,46	0,80	53,06
обнаружен	85,8	46,7	16,36	0,001	2,36	2,64	20,89
не обнаружен	14,2	53,3	14,65	0,001	0,46	0,06	0,42

Примечание: показатели χ^2 , P, OR, ДИ min и ДИ max между группами

Таблица 4. Частота выявления тропонина I у больных с неосложненным и осложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами

Показатель	Частота выявления (%)		χ^2	P	OR	ДИ min	ДИ max
	Группа В	Группа С					
тропонин I 0-0,1 нг/мл	10,0	3,3	1,24	0,266	1,32	0,37	28,07
тропонин I 0,2-0,3 нг/мл	58,3	65,0	0,58	0,445	0,89	0,28	1,75
тропонин I 0,4 и > нг/мл	10,0	25,0	4,23	0,040	0,60	0,09	0,98
обнаружен	78,3	93,3	3,24	0,072	0,72	0,05	1,23
не обнаружен	21,7	6,7	3,24	0,072	1,38	0,81	18,44

Примечание: показатели χ^2 , P, OR, ДИ min и ДИ max между группами

Таблица 5. Показатели кардиоспецифических ферментов у больных с внебольничной пневмонией.

Показатели	контроль (M±m)	Группа А (M±m)	P
α-ГБДГ ед/л	115,1±6,1	132,8±7,8	<0,001
МВКК ед/л	18,2±1,1	20,7±1,2	<0,001

Примечание: P – достоверность различий между группами

Таблица 6. Показатели кардиоспецифических ферментов у больных с внебольничной пневмонией и неосложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами

Показатели	Группа А (M±m)	Группа В (M±m)	P
α-ГБДГ ед/л	132,8±7,8	173,6±8,6	<0,001
МВКК ед/л	20,7±1,2	54,3±3,5	<0,001

Примечание. P – достоверность различий между группами

Таблица 7. Показатели кардиоспецифических ферментов у больных с внебольничной пневмонией и осложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами (M±m)

Показатели	Группа А	Группа С	P
α-ГБДГ ед/л	132,8±7,8	215,3±10,3	<0,001
МВКК ед/л	20,7±1,2	69,2±3,8	<0,001

Примечание. P – достоверность различий между группами

Таблица 8. Показатели кардиоспецифических ферментов у больных с неосложненным и осложненным течением внебольничной пневмонией с миокардитами (M±m)

Показатели	Группа В	Группа С	Р
α-ГБДГ ед/л	173,6±8,6	215,3±10,3	<0,001
МВКК ед/л	54,3±3,5	69,2±3,8	<0,01

Примечание. Р – достоверность различий между группами

Таблица 9. Показатели кардиоспецифических ферментов у больных с внебольничной пневмонией и внебольничной пневмонией с миокардитами (M±m)

Показатели	Группа А	Группа В+С	Р
α-ГБДГ ед/л	132,8±7,8	194,6±10,6	<0,001
МВКК ед/л	20,7±1,2	61,8±2,7	<0,001

Примечание. Р – достоверность различий между группами

Важно отметить, что высокая частота обнаружения повышенного значения тропонина I (78,3%) у с ВПМ, в сравнении с ВП, можно объяснить повреждениями кардиомиоцитов при развитии миокардита с последующим увеличением в крови специфических белков.

Результаты исследования определения уровня тропонина I представленные в таблице 3.3.2, показывают, что при осложненном течении ВПМ общая частота обнаружения тропонина I (93,3%), так распределенных градациях: при 0-0,1 нг/мл у 3,3% больных, 0,2-0,3 нг/мл у 65,0% и при 0,4 нг/мл и более у 25,0%, значимо отличались от частоты выявления при ВП (P=0,001), свидетельствуя о более выраженном поражении миокарда.

Как показано в таблице 3.3.3, в группе больных ВПМ (группа В+С), частота тропонина I регистрирована у 85,8% больных, в интервале 0,2-0,3 нг/мл у 61,7% детей и в интервале 0,4 и более нг/мл у 17,5% больных, что достоверно выше чем у детей с ВП. Данные результатов, свидетельствуют, что концентрация тропонина I при миокардите у больных существенно возрастает и возможности определения частоты выявления тропонина I у больных, как объективного диагностического маркера ВПМ.

Рассматривая результаты сравнительного анализа (таблица 4), следует констатировать, у больных с осложненным течением ВПМ, только в интервале 0,4 и > нг/мл имелись достоверные различия 25,0% ($\chi^2=4,23$, P=0,040) в сравнении с неосложненным течением заболевания, вероятно связано с тем, по мере утяжеления заболевания происходит усиление степени поражения миокарда.

Проведенное исследование показало выявление частоты тропонина I в 85,8% у больных с ВПМ ($\chi^2 =16,36$, P=0,001), определение в интервале 0,2-0,3 нг/мл в 31,7% случаях ($\chi^2 =24,64$, P=0,001), в интервале 0,4 и более нг/мл в 17,5% случаев ($\chi^2=3,89$, P=0,048), что позволяет рекомендовать данный показатель в качестве диагно-

стического критерия и определения тяжести течения заболевания.

Изучение показателей кардиоспецифических ферментов у детей с ВП (таблица 3.3.5), выявило значимое повышение уровня α-ГБДГ на 15,34% и МВКК на 14,4% в сравнении с контрольной группой (P<0,001), являющихся следствием негативного влияния гипоксических, токсических и иных патологических изменений патогенетически возникающих при пневмонии на ССС у больных.

У детей с неосложненным течением ВПМ (таблица 3.3.6) достоверно выше определялись уровни α-ГБДГ - 173,6±8,6 ед/л и МВКК 54,3±3,5 ед/л (P<0,001) в сравнении с больными ВП, что закономерно свидетельствует о более выраженных изменениях в миокарде у данной группы больных.

Как указано в таблице 7, среди детей с осложненным течением ВПМ, наблюдались значимо высокие значения кардиоспецифических ферментов, так по α-ГБДГ ед/л - 215,3±10,3 ед/л и МВКК - 69,2±3,8 ед/л в сравнении с группой больных с ВП (P<0,001).

Как показано в таблице 8, у детей с неосложненным и осложненным течением ВПМ, результаты обследования подтверждая миокардиты и выявляя более высокие показатели обеих кардиоспецифических ферментов (P<0,01, P<0,001), подтверждали их диагностическую значимость определения состояния миокардиальной системы и течения заболевания.

При ВПМ (группа В+С) патологические проявления ССС (таблица 9), сопровождаются значимым повышением уровня кардиоспецифических ферментов по α-ГБДГ на 46,4% и по МВКК на 298,9% (P<0,001) в сравнении с ВП, свидетельствуя о выраженных патогенетических изменениях в миокарде, усугубляющих течение гипоксических процессов в организме при внебольничной пневмонии.

Результаты исследования. Таким образом, состояние кардиальных маркеров при ВПМ у де-

тей характеризуется увеличением частоты выявления тропонина I в 85,8% ($\chi^2 = 16,36$, $P=0,001$), в интервалах от 0,2-0,3 нг/мл в 31,7% ($\chi^2 = 24,64$, $P=0,001$), от 0,4 и более нг/мл в 17,5% случаев ($\chi^2=3,89$, $P=0,048$), наличием кардиоспецифической гиперферментемии по α -ГБДГ - $194,6 \pm 10,6$ ед/л и МБ-фракции КФК - $61,8 \pm 2,7$ ед/л ($P < 0,001$) в сравнении с ВП. Исследование позволяют рекомендовать частоту выявления тропонина I, уровни α -ГБДГ и МБ-фракции КФК, как диагностические критерии, определения тяжести внебольничной пневмонии с миокардитами и необходимость проведения корректирующих мероприятий.

Результаты исследования клинической симптоматики, ЭХОКГ, состояния гемостаза и кардиальных маркеров, свидетельствуют о особенностях течения внебольничной пневмонии с миокардитами у детей и нуждаются в необходимости дальнейшего подтверждения, в том числе проведением анализа корреляционных взаимоотношений между ними.

Обсуждение результатов. Для достоверности результатов нами проведен корреляционный анализ, в котором использованы величины койко-дней, фракции выброса, Д-Димера и МВКК, как наиболее демонстративными критериями ВПМ, при высокой степени достоверных различий в сравнении ВП. Проведен корреляционный анализ у больных групп А, В, С и ВС с последующей постройкой корреляционного графика, линии тренда и величины достоверности аппроксимации.

Данные корреляционного анализа при ВП показывают, что между 3 койко-днями, ФВ, Д-димером и МВКК что между койко-днями, ФВ, Д-димером и МВКК имелись очень слабые и слабые корреляционные отрицательные и положительные взаимосвязи между собой и корреляционном графике между показателями койко-дней к ФВ и ФВ к Д-димеру наблюдается довольно резкое расхождение точек по обе стороны от линии тренда, при недостаточной точности аппроксимации $R^2=0,0726$ и $R^2=0,0883$.

Диапазон диагностической значимости уровня тропонина I (диагностическое окно) в основном ограничивается 3–7 сутками, значительно варьируя у отдельных больных. Для тропонина T этот период более длителен и может быть пролонгирован до 12–14 дней [8].

Поэтому тропонины T и I могут расцениваться и как поздние диагностические маркеры, позволяющие выявить «пропущенный» миокардиальную дисфункцию. Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при условии их измерения в диапазоне более 12–14 ч от начала проявления симптоматики сердечной недостаточности.

Такая чувствительность тропонинов при высокой степени специфичности позволяет рас-

сматривать эти миокардиальные маркеры как «золотые стандарты» в диагностике миокардитов, имеющие явные преимущества перед КФК-МВ и ЛДГ1 [1,9].

Выводы:

Проведенный анализ кардиальных маркеров выявил частоту тропонина I в 85,8% у больных с ВПМ (группа В+С), в интервале 0,2-0,3 нг/мл в 31,7% случаях, в интервале 0,4 и более нг/мл в 17,5% случаев, в сравнении с ВП у которых определялось у 36,7%, у 6,7% и у 3,3% больных соответственно грациям, что позволяет рекомендовать их в качестве диагностического критерия и определения тяжести течения заболевания.

Внебольничная пневмония с миокардитами сопровождаются значимым повышением уровня кардиоспецифических ферментов по α -ГБДГ на 46,4% и по МВКК на 298,9% ($P < 0,001$) в сравнении с ВП и свидетельствует о более выраженных патогенетических изменениях развивающихся при поражении миокарда, что в свою очередь усугубляет течение гипоксических процессов в органе при внебольничной пневмонии.

Результаты частоты выявления тропонина I и уровня α -ГБДГ - и МБ-фракции КФК позволяет рекомендовать их как диагностически значимыми маркерами тяжести и необходимость проведения корректирующих мероприятий заболевания.

Для постановки диагноза миокардиальной дисфункции у пациентов с острой сердечной недостаточностью, обусловленной внебольничной пневмонией показано определение сывороточных белков-маркеров повреждения кардиомиоцитов (α -ГБДГ - и МБ-фракции КФК). Оценку повышения тропонина I у детей грудного возраста необходимо проводить после разработки нормативов для данной возрастной группы.

Литература:

1. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н. Тропонин: строение, свойства и механизм функционирования. химические маркеры пораженного миокарда. Клин. и лаб. Биохимия. 1999; 64 (9): 1155–1174.
2. Галышева Н.В. Оптимизация подходов к диагностике патологии сердца у новорожденных»: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2009.
3. Слобин П.И. Клинико-биохимические особенности адаптации сердечной деятельности при врожденных пороках сердца у новорожденных: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Астрахань, 2000.
4. Филатов В.Л., Катруха А.Г., Буларгина Т.В., Гусев Н.Б. Био диагностика. 1999; 7: 25–32.
5. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1-2

//Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – №. 2 (21)

6. Шибает А.Н. Значение клинико-функциональных методов исследования и определения сывороточного тропонина Т в диагностике и обосновании терапии сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию: Автореф. дисс. канд. мед. наук, Тверь, 2004.

7. Шматкова Ю.В. Клиническое значение динамики содержания тропонина I, миоглобина и цитокинов при хронической сердечной недостаточности у детей: Автореф. дисс.канд. мед. наук. М., 2006.

8. Apple FS, Christenson RH, Valdes RJ. Simultaneous rapid ГЭОТАР-Медиа, 2008. measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clin. Chem. 1999; (45): 199–205.

9. Rifai N, Douglas PS, Toole MO. Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analysis and ejection fraction. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1985; 7 (3): 424–436.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАРДИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У ДЕТЕЙ С МИОКАРДИТАМИ НА ФОНЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Шавази Н.М., Карджасова Г.А.

Резюме. В настоящее время в кардиологии важное значение имеет определение тропонинов как биохимического маркера некроза кардиомиоцитов. Целью данной работы было определение маркеров повреждения миокарда и выявление наиболее значимых из них у детей с пневмониями. На базе СФ РНЦЭМП обследовано 150 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 7 лет. Определяли показатели тропонина I, α-ГБДГ, МВКК. Критерием исключения являлись врожденные пороки сердца (ВПС), нарушения сердечного ритма, генетические аномалии, так как у детей с хронической сердечной недостаточностью уровень тропонинов является малоизменяемыми. Это объясняется отсутствием эпизодов острой гипоксии и гибели кардиомиоцитов. Результаты исследования показали, что исследования клинической симптоматики, ЭХОКГ, содержания гемостаза и кардиальных маркеров, свидетельствуют о особенностях течения внебольничной пневмонии с миокардитами у детей и нуждаются в необходимости дальнейшего подтверждения, в том числе проведением анализа корреляционных взаимоотношений между ними.

Ключевые слова: миокардит, дети, сердечные тропонины I, пневмония, сердечная недостаточность.