DOI: 10.18087/cardio.2019.4.2647

Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Капелько В. И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Характеристика давления и объема левого желудочка при диастолической и систолической дисфункции

Ключевые слова: доксорубицин, сердечная недостаточность, сократимость, расслабимость миокарда, систолическая и диастолическая дисфункция, диастолический объем.

Ссылка для цитирования: Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Капелько В. И. Характеристика давления и объема левого желудочка при диастолической и систолической дисфункции. Кардиология. 2019;59(4):45–51.

Резюме

Цель исследования. Детальное изучение кривых давление–объем при развитии доксорубициновой кардиомиопатии. *Материалы и методы.* Кардиомиопатия у крыс возникла после 4-недельного применения доксорубицина (2 мг/кг еженедельно подкожно). *Результаты.* Эхокардиография у крыс через 8 нед с начала применения доксорубицина выявила преобладание систолической дисфункции (67%) со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 30%. Одновременная регистрация давления и объема ЛЖ показала, что сохранение диастолического объема ЛЖ в группе доксорубицина осуществлялось за счет значительного удлинения диастолы – частота сокращений сердца была замедлена на 22%. Кроме того, наблюдали замедление расслабления, снижение максимальной скорости развития давления и ударной работы, а также значительное снижение периферического артериального сопротивления. Диастолическая дисфункция отличалась от систолической сохранением нормальных ФВ и индекса сократимости ЛЖ, а также меньшим диастолическим давлением в ЛЖ в течение всей диастолы. *Выводы.* На основании этих данных выделены 4 компенсаторных механизма при кардиомиопатии: 1) замедление расслабления миокарда, удлиняющее активное состояние миофибрилл; 2) снижение периферического артериального сопротивления, облегчающее выброс из ЛЖ; 3) снижение частоты сокращений сердца, удлиняющее диастолическую паузу и способствующее большему наполнению ЛЖ; 4) повышение давления в малом круге кровообращения, способствующее быстрому наполнению ЛЖ.

Abramov A. A., Lakomkin V. L., Prosvirnin A. V., Kapelko V. I.
National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Pressure and Volume Characteristics of the Left Ventricle in Its Diastolic and Systolic Dysfunction

Keywords: doxorubicin; heart failure; contractility; myocardial relaxation; systolic dysfunction; diastolic dysfunction; diastolic volume.

For citation: Abramov A. A., Lakomkin V. L., Prosvirnin A. V., Kapelko V. I. Pressure and Volume Characteristics of the Left Ventricular in Its Diastolic and Systolic Dysfunction. Kardiologiia. 2019;59(4):45–51.

Summary

The Aim of the study was a detailed investigation of pressure volume-loop (PV-loop) curves in the rat heart during development of doxorubicin cardiomyopathy. *Materials and methods.* Cardiomyopathy in rats has been developed after 4 weeks doxorubicin administration (2 mg/kg weekly). *Results.* Echocardiographic study of rats in 8 weeks from onset of doxorubicin administration showed preponderance of systolic dysfunction (67%) with decrease of left ventricular (LV) ejection fraction (EF) by 30%. Simultaneous registration of LV pressure and volume showed that diastolic LV volume was preserved in doxorubicin-treated rats due to considerable lengthening of the diastole, the heart rate was reduced by 22%. These hearts also showed slowing of relaxation, reduced maximal rate of pressure development and stroke work, as well as significant reduction in peripheral arterial resistance. Diastolic dysfunction differed from the systolic one by normal systolic EF and preserved LV contractility index as well as lower diastolic LV pressure throughout the diastole. *Conclusions*. Based on these data, four compensatory mechanisms associated with cardiomyopathy were distinguished - 1) slowing of myocardial relaxation, prolonging myofibrillar active state, 2) reduction of peripheral arterial resistance for easier LV ejection, 3) heart rate reduction, prolonging diastolic pause and thus facilitating better LV filling and 4) increased pressure in the small circle, also contributing to the LV rapid filling.

Антрациклиновая кардиомиопатия – нередкое осложнение лечения онкологических больных [1]. Наиболее эффективным представителем этой группы является доксорубицин. Вызываемая им кардиомиопатия характеризуется одинаковым симптомокомплексом у людей и животных [2], проявляющимся в виде систолической дисфункции (СД) левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Недавно было показано, что формирование СД со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ проходит через фазу диастолической дисфункции (ДД), при которой ФВ сохраняется нормальной. Через 4 нед применения доксорубицина у 73% крыс

ФВ не отличалась от таковой в контроле, а у 27% крыс была значительно снижена. Но через 8 нед у оставшихся животных соотношение ДД/СД изменилось в противоположную сторону – 43:57% [4]. В связи с этим первой задачей данной работы было выяснение вопроса о соотношении ДД/СД после 4-недельного применения доксорубицина с последующей 4-недельной отменой препарата. Второй задачей было детальное изучение фазы диастолы при ДД и СД, выполненное при помощи системы, позволяющей одновременно измерять давление и объем ЛЖ.

Материалы и методы

В работе использованы крысы-самцы популяции Wistar массой 300–380 г. Исследование выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (1985) и Хельсинкской декларацией (2000). Животные были разделены на 2 группы: 20 крыс получали подкожно доксорубицин 2 мг/кг еженедельно в течение 4 нед (группа доксорубицина), а 10 – изотонический раствор хлорида натрия (контрольная группа). В острый опыт крыс брали через 8 нед. Перед началом введения доксорубицина и через 8 нед у всех крыс была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), на 9–10-й неделе были выполнены инвазивные исследования.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнена на аппарате модели Vevo 1100. Использовали линейный датчик 24–13 МГц с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. У крыс под золетиловым наркозом (5 мг/кг) выбривали переднюю стенку грудной клетки, для получения изображений сердца использовали парастернальный доступ по короткой и длинной осям. В В-режиме измеряли диастолические и систолические размеры, на их основе рассчитывали объем ЛЖ в диастоле и систоле, толщину стенок, а также ФВ. В М-режиме непрерывной волновой допплерографии оценивали поток через митральный клапан и соотношение Е/А.

Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, усилителя ADV500, а также АЦП PowerLab 4/35 с программой LabChart 8.1. Крыс наркотизировали препаратом золетил 100 (5 мг/кг). ЛЖ катетеризировали через правую сонную артерию PV-катетером, а яремную вену – полиэтиленовым катетером PE-90. Перед введением катетера в ЛЖ из артерии забирали около 1 мл крови, и в этом объеме определяли удельное сопротивление крови специально калиброванным катетером, после чего кровь возвращали в систему. После этого делали надрез 2,5 см от конца мечевидного отростка по белой линии и под нижнюю полую вену заводили лигатуру между печенью и диафрагмой так, чтобы ее концы выходили наружу и были свободно доступны для кратковременного пережатия вены и уменьшения притока крови к сердцу.

Регистрацию параметров гемодинамики начинали после поиска оптимального места расположения измерительного катетера в желудочке. Запись исходного состояния выполняли 2–3 раза, в каждом из которых было от 10 до 40 измерений, результаты автоматически рассчитывались системой с вычислением средних данных. После записи исходного состояния осуществляли сдавление нижней полой вены путем подъема лигатуры до достижения давления в ЛЖ 50 мм рт. ст. Помимо расчетных данных, определяемых системой, рассчитывали показатели сократимости посредством деления максимальной скорости развития давления на величину давления в момент максимума скорости и индекс расслабления посредством деления максимальной скорости снижения давления на величину развиваемого давления [5].

Результаты представлены как M±SEM. Статистическую обработку данных проводили по методу Стьюдента.

Результаты

Через 8 нед крысы в контрольной группе прибавили в весе на 25% по сравнению с началом опыта, но фракция укорочения (ФУ) и ФВ уменьшились на 13% (табл. 1). Получавшие доксорубицин крысы перестали набирать вес; по сравнению с контролем через 8 нед он стал меньше на 22%, а ФВ в среднем была меньше на 25%. Но эта группа была неоднородной, среди них было 7 из 20 (35%) крыс с ФВ, сопоставимой с таковой в контроле. По данному критерию вся группа доксорубицина была разделена на 2 подгруппы (табл. 1). Крысы со сниженной ФВ имели нормальный конечный диастолический объем (КДО), но частота сердечных сокращений (ЧСС) была снижена на 19%. В подгруппе с ФВ, незначительно отличающейся от нормальной, отмечено уменьшение КДО ЛЖ на 19% по сравнению с аналогичным показателем в 1-й подгруппе. Соответственно 1-я подгруппа была обозначена как подгруппа с систолической дисфункцией (СД), а 2-я – как с диастолической дисфункцией (ДД).

Технически успешные опыты с катетеризацией ЛЖ были выполнены у 12 крыс, получавших доксорубицин, из них у трех был найден отек в брюшной полости, у одной – анасарка. Сопротивление крови у них было снижено (1,66±0,08 Ом с 1,89±0,05 Ом у контрольных животных, $p<0,05$). Согласно данным инвазивного определения, из 12 животных у 5 ФВ была сопоставима с ФВ в контрольной группе, а у 7 была снижена (табл. 2). Соответственно они были разделены на 2 подгруппы и квалифицированы как подгруппа ДД и подгруппа СД. Минутный объем крови у крыс, получавших доксорубицин, имел тенденцию к снижению, но это было связано

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(4).

Таблица 1. Эхокардиографические показатели функции сердца крыс через 8 нед от начала введения доксорубицина (Док)

Показатель	Контроль		Док-СД	Док-ДД
	исходно	через 8 нед	через 8 нед	через 8 нед
Число	30	8	13	7
Масса, г	352±6	440±15*	355±7**	352±11**
ЧСС, уд/мин	470±5	432±19	448±4	424±6#
КДР, см	0,64±0,01	0,66±0,03	0,72±0,01	0,71±0,02
ФУ, %	48±1	42±2*	29±1**	37±2##
КДО, мл	0,25±0,01	0,29±0,04	0,26±0,02	0,21±0,01#
ФВ, %	82±1	71±3 *	49±1**	63±3##
Е/а	2,21±0,05	2,37±0,14	2,24±0,06	2,29±0,05

* – p<0,01 по сравнению с исходным контролем; ** – p<0,001 по сравнению с 8-недельным контролем; # – p<0,05 по сравнению с подгруппой Док-СД; ## – p<0,01 по сравнению с подгруппой Док-СД. СД – систолическая дисфункция; ДД – диастолическая дисфункция; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДР – конечный диастолический размер; ФУ – фракция укорочения; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса.

Таблица 2. Гемодинамические и миокардиальные показатели насосной и сократительной функции сердца крыс с систолической (Док-СД) и диастолической (Док-ДД) дисфункцией

Показатель	Контроль	Док-СД	Док-ДД
Число опытов	8	7	5
Минутный объем, мл/мин	139±13	87±17*	101±8
Минутный объем на единицу массы тела, мл/мин/г	0,31±0,03	0,32±0,04	0,30±0,02
ЧСС, уд/мин	361±4	278±31*	277±15**
КДО, мл	0,54±0,05	0,59±0,09	0,47±0,03
ФВ, %	77±3	56±6*	81±4#
Максимальная скорость выброса, мл/с	10,67±1,5	7,9±1,6	7,5±0,9
Работа сердца, мм рт. ст. · мл	44,8±4,2	24,5±6,0*	31,3±3,0*
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	143±6	117±6*	106±10*
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	11580±1327	6550±1434**	7250±1161**
Индекс сократимости, $с^{-1}$	128±9	83±6**	112±8#
Упругость артерий Еа, мм рт. ст./мкл	0,43±0,06	0,28±0,03*	0,29±0,02*

* – p<0,05 и ** – p<0,01 – по сравнению с контролем; # – p<0,05 по сравнению с группой ДОК-СД.
ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек.

Таблица 3. Диастолические показатели сократительной функции сердца крыс, получавших доксорубицин, с систолической (Док-СД) и диастолической (Док-ДД) дисфункцией

Параметр	Контроль	Док-СД	Док-ДД
Число опытов	8	7	5
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	9160±626	4750±1294*	4800±605**
Индекс расслабления, $с^{-1}$	61±5	33±4***	42±4*
Константа времени расслабления тау, мс	11,1±0,8	30,0±6,8*	14,2±1,0#
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0.5±0,6	7,8±2,5*	1,0±1,2#
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	3,0±0,5	11,1±2,6*	3,6±1,4
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	0,18±0,01	0,26±0,06	0,12±0,03
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	11,2±1,1	9,9±2,3	9,6±1,7
Диастолическая упругость ЛЖ (Pes/Ves)	0,84±0,08	0,43±0,06**	0,30±0,01**

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с контролем; # – p <0,05 по сравнению с группой Док-ДД.
КДД – конечное диастолическое давление; ЛЖ – левый желудочек.

с меньшей массой тела – расчет на 1 г показал идентичные цифры (см. табл. 2), что свидетельствует об адекватности насосной функции сердца. Все крысы, получавшие доксорубицин, отличались от контроля сниженной ЧСС и работой сердца в основном за счет меньшего развития давления. Но подгруппа крыс с ДД выгодно отличалась от подгруппы с СД гораздо меньшим снижением индекса сократимости, что способствовало поддержанию нормальной ФВ.

Изучение диастолической фазы (табл. 3) показало в общем сходные изменения показателей, они отличались от таковых в контроле лишь по степени снижения.

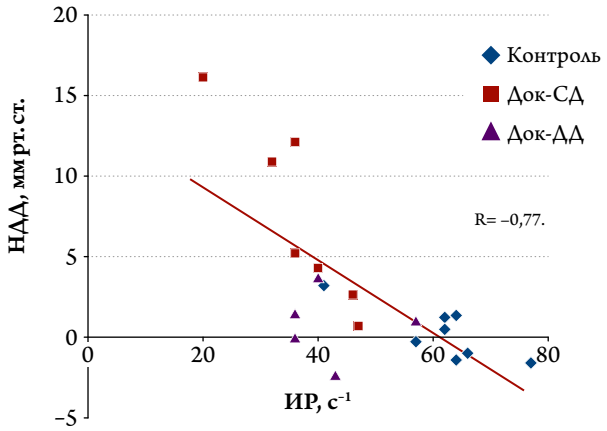

Рис. 1. Соотношение между индексом расслабления (ИР) и начальным диастолическим давлением (НДД) в группах контроля (ромбы), систолической дисфункции (Док-СД, квадраты) и диастолической дисфункции (Док-ДД, треугольники).

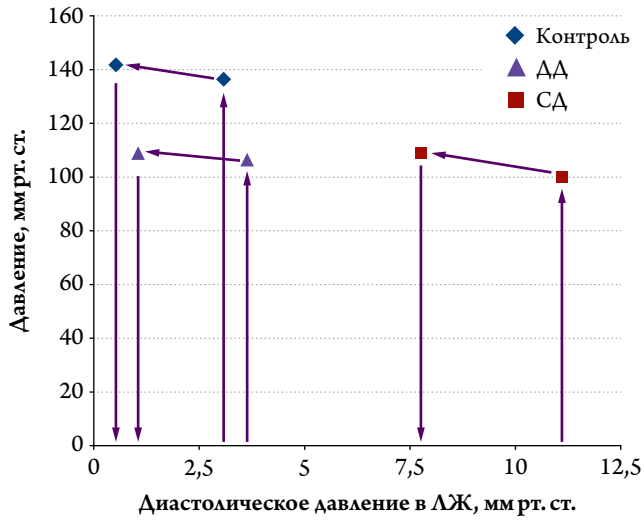

Рис. 3. Динамика давления в ЛЖ в ходе сердечного цикла

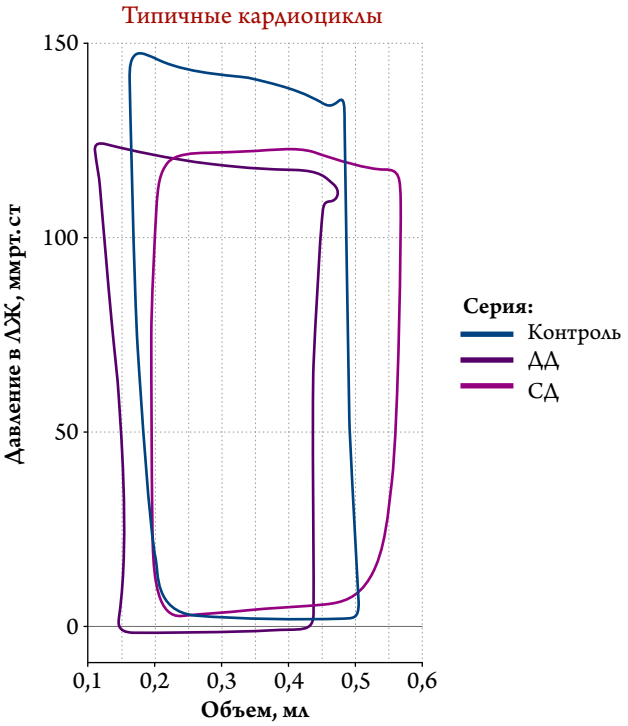

Рис. 2. Соотношение объема левого желудочка (ЛЖ) и давления в нем в ходе сердечного цикла.

ДД – диастолическая дисфункция, СД – систолическая дисфункция. Показаны результаты типичных опытов.

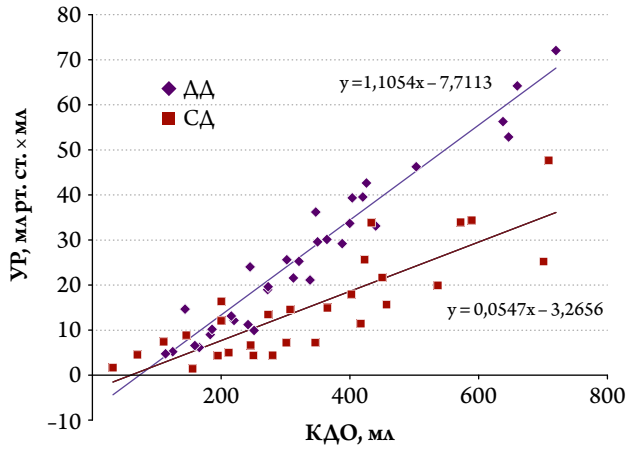

Рис. 4. Зависимость ударной работы (УР, мм рт. ст. × мл) от конечного диастолического объема (КДО, мкл) левого желудочка (ЛЖ) в группах контроля (ромбы) и крыс с систолической дисфункцией (квадраты). Формулы отражают линию регрессии.

Однако подгруппа с СД отличалась более выраженным замедлением расслабления – константа времени расслабления увеличена в 2 раза, а индекс расслабления снижен на 30% (см. табл. 3). Кроме того, был значительно повышен КДО, в то время как КДО в подгруппе ДД сопоставим с таковым в контроле (см. табл. 2). Снижение индекса расслабления сочеталось с повышением минимального диастолического давления в ЛЖ (коэффициент корреляции –0,77). Еще более тесная корреляция была без подгруппы ДД (–0,88), т. е. замедленное расслабление сопровождалось повышением начального диастолического давления (рис. 1). Кроме того, отмечена умеренная корреляция между скоростью снижения давления в ЛЖ при расслаблении и скоростью быстрого наполнения ЛЖ (коэффициент корреляции 0,68).

Примененный в данной работе метод катетеризации ЛЖ позволил определить соотношение объема и давления в ходе сердечного цикла в каждом опыте. Типичные кардиоциклы в каждой группе представлены на рис. 2. Видно значительное снижение систолического давления в опытах ДД и СД. При этом форма цикла в опыте ДД сопоставима с контрольной, в то время как в опыте СД систола начинается при повышенном давлении и характе-

ризуется некоторым увеличением КДО; противоположная тенденция наблюдалась в опыте ДД.

На рис. 3 отражены средние данные по изменениям давления в ЛЖ в ходе сердечного цикла. Изменения давления в контрольной группе и группе ДД хорошо сопоставимы, лишь последняя отличается меньшим развиваемым давлением, в то время как сердца в подгруппе СД характеризуются отчетливым сдвигом в сторону повышенного диастолического давления.

Изменение притока к сердцу позволило определить зависимость ударной работы от степени наполнения ЛЖ. Рис. 4 демонстрирует, что степень мобилизации сократительной функции сердец крыс с СД значительно снижена, наклон линии регрессии почти в 2 раза меньше, чем в контроле.

Обсуждение

В данной работе подтверждено сделанное ранее наблюдение [4], согласно которому через 8 нед от начала введения доксорубицина число сердец с СД составило 67%, т. е. хорошо сопоставимо с данными, полученными ранее при 8-недельном введении препарата. При этом надо иметь в виду, что в данной работе доксорубицин вводили в течение только 4 нед с последующей отменой препарата. Это означает, что доксорубицин дает отсроченный токсический эффект, возможно, реализующийся через нарушение синтеза ДНК и РНК в кардиомиоцитах. Исследование через 4 нед [6] дало противоположный результат – лишь у 27% крыс имелась СД, а у 73% крыс – ДД. Это означает, что ДД возникает раньше и затем преобразуется в СД.

Характеристика сократимости, расслабимости и растяжимости миокарда

1. В контрольных опытах исследование крыс через 8 нед сопровождалось отчетливым снижением ФВ при сохранении остальных параметров. Возможно, это связано со значительным увеличением массы животных. У этих животных при катетеризации было установлено значительное увеличение КДО по сравнению с данными ЭхоКГ – с 0,29 до 0,54 мл. Два фактора послужили вероятной причиной этого увеличения – наличие катетера в ЛЖ, занимающего определенный объем, а также замедление ЧСС на 16% с соответствующим увеличением времени наполнения ЛЖ. Последний фактор мог быть более значимым в группе доксорубицина, когда ЧСС снизилась на 36% по сравнению с таковой, зарегистрированной при ЭхоКГ.
2. ФВ, измеренная при ЭхоКГ и катетеризации, оказалась сопоставимой как в контроле (71±3 и 77±3% соответственно), так и в подгруппе крыс с СД (49±1 и 56±6% соответственно). Однако ФВ в подгруппе крыс с ДД при катетеризации (81±4%) оказалась значительно выше, чем по данным ЭхоКГ (63±3%). Существует мнение, что ФВ, широко принятая в настоящее время для классификации различных форм ХСН, недостаточно специфична для характеристики сократимости миокарда [7, 8]. Она весьма чувствительна к постнагрузке и скорее отражает взаимоотношения между желудочком и артериальным сопротивлением. Поэтому определение ударной работы, dP/dt max, эластичности и других параметров способно дать информацию, более значимую для определения сократимости миокарда [9]. Действительно, ударная работа, dP/dt max, эластичность были достоверно ниже при ДД, как, впрочем, и при СД, что свидетельствует о наличии ХСН у всех крыс, получавших доксорубицин.
3. Для всех крыс, получавших доксорубицин, было характерно замедленное расслабление, в меньшей степени для ДД. Это явление, закономерно наблюдаемое при разных видах кардиомиопатии [4, 10, 11], позволяет увеличивать длительность активного состояния миофибрилл и поддерживать выброс. Вместе с тем замедленное расслабление влечет за собой повышение начального диастолического давления (см. рис. 1), что снижает градиент между легочными венами и ЛЖ в начале диастолы и должно затруднять последующее наполнение ЛЖ. Однако скорость быстрого наполнения ЛЖ оставалась на уровне, близком к нормальному. Это позволяет допустить, что давление в малом круге кровообращения должно быть повышено. Действительно, легочная гипертензия в клинике является практически обязательным симптомом для больных с ДД или СД ЛЖ [12–14]. Растяжимость миокарда при кардиомиопатии, судя по соотношению изменений давления и объема ЛЖ в начале и конце диастолы, мало изменена. Однако при этом надо принять во внимание, что при обоих видах дисфункции длительность диастолической паузы больше.

Механизмы компенсации при кардиомиопатии

В работе обнаружен ряд изменений, которые можно трактовать, как включение факторов компенсации.

1. Для всех сердец крыс, получавших доксорубицин, характерно замедление расслабления. Этот феномен, наблюдаемый при многих видах патологии сердца [10, 11, 15], отражает замедленное извлечение Ca^{2+} из миофибрилл. Увеличение периода активного состояния миофибрилл в известной мере помогает ослабленному ЛЖ формировать должный ударный объем (УО). Поскольку в каждый момент систолы концентрация Ca^{2+} в миоплазме определяется конкуренцией между кальциевой АТФазой саркоплазматической сети и тропонином С миофибрилл, замедленное расслабление можно трактовать и как снижение активности кальциевой АТФазы, и как повышение чувствитель-

ности миофибрилл к Ca^{2+}. Обе версии подтверждаются известными фактами. Ингибирующее действие доксорубицина на активность кальциевой АТФазы саркоплазматической сети хорошо известно [16]. В то же время повышение чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} происходит вследствие длительного снижения действующей концентрации Ca^{2+} в миоплазме [17], что весьма вероятно вследствие уменьшения количества Ca^{2+}, высвобождаемого из саркоплазматической сети.

2. Вторым компенсаторным фактором является снижение периферического сопротивления, признаками которого служат сниженное давление в ЛЖ в начале и конце фазы изгнания, а также эластичность артерий Еа. Данный показатель был введен для оценки эффективной упругости артерий [18]. В дальнейшем было установлено, что Еа может быть определен простым отношением КСО и УО [19]. Снижение постнагрузки является одним из первых факторов, включаемых системой при ослаблении сократимости миокарда. Так система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ.
3. Для всех сердец крыс, получавших доксорубицин, характерно также снижение ЧСС, более выраженное в условиях катетеризации, вероятно, из-за помещения катетера в ЛЖ. Известно, что при брадикардии длительность цикла увеличивается главным образом за счет диастолы. Удлинение диастолической фазы способствует более полному наполнению ЛЖ и тем самым – увеличению УО. Известно, что реализация диастолы включает как активный, так и пассивный компоненты [20]. Роль последнего выполняет диастолическая упругость, которая в физиологическом диапазоне объема ЛЖ определяется состоянием титина – наиболее крупного (более 3 кДа) белка в миокарде. Его пружиноподобная структура обеспечивает упругое возвращение сокращенных миофибрилл в расслабленное состояние даже в отсутствие растягивающей силы, как например, в изолированных кардиомиоцитах. Сниженная диастолическая упругость способствует лучшему наполнению ЛЖ.
4. Скорость быстрого наполнения ЛЖ в опытах на сердцах крыс, получавших доксорубицин, оставалась на уровне, сопоставимом с контрольной группой, несмотря на повышение начального диастолического давления в ЛЖ, что позволяет предполагать наличие повышенного давления в малом круге кровообращения. Легочная гипертензия в клинической картине является практически обязательным симптомом для больных с ДД или СД ЛЖ [12–14]. Значение этого симптома понято недостаточно, его рассматривают как осложнение и предлагают принимать специальные средства для снижения давления в малом круге кровообращения, например, силденафил, но исследования свидетельствуют о его неэффективности [21]. Легочная гипертензия – это реципрокный механизм, направленный непосредственно на повышение притока к ЛЖ, а косвенно – на повышение давления в большом круге кровообращения. Данный механизм был открыт В.В. Париным [22] и подтверждается в наших опытах тем, что, несмотря на значительно повышенное начальное диастолическое давление при СД, максимальная скорость наполнения ЛЖ сохранялась на контрольном уровне. Аналогично величина Е/а при ЭхоКГ была в пределах нормы. Следовательно, попытки снижения давления в малом круге кровообращения будут нарушать естественный механизм компенсации.

Заключение

Обнаружены существенные различия гемодинамики левого желудочка при систолической и диастолической дисфункциях, возникших через 8 нед после начала введения доксорубицина. Обе формы характеризовались снижением частоты сердечных сокращений и периферического сопротивления, замедлением расслабления миокарда, снижением максимальной скорости развития давления в левом желудочке и ударной работы. Наиболее существенные отличия диастолической дисфункции от систолической заключались в сохранении нормальной сократимости и фракции выброса и уменьшении давления в левом желудочке во время всей диастолы. Рассмотрены возможные механизмы этих различий и их компенсаторное значение.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-015-00271

Конфликт интересов.
Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Information about the author:
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia
Abramov Alexander A. – researcher.
E-mail: ferk_88@list.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014: Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2014;64(4):252–71. DOI:10.3322/caac.21235
2. Bottone AE, Voest EE, de Beer EL. Impairment of the actin-myosin interaction in permeabilized cardiac trabeculae after chronic doxorubicin treatment. Clin Cancer Res. 1998;4(4):1031–7. PMID:9563899
3. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. Circulation. 2004;109(25):3122–31. DOI:10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9
4. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Lukoshkova E.V., Ermishkin V.V., Kapelko V.I. The Time Course of Formation of Systolic Dysfunction of the Heartin Doxorubicin Cardiomyopathy. Kardiologiia. 2017;57(1):59–64. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Kapelko В.И. Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии. Кардиология. 2017;57(1):59–64.] DOI:10.18565/cardio.2017.1.59-64
5. Orlova Ts.R., Kapelko V.I. Rate constants of left ventricular relaxation: the effect of inotropic and mechanical factors. Kardiologiia. 1986;26(6):79–83. [Russian: Орлова Ц.Р., Капелько В.И. Константы скорости расслабления левого желудочка: влияние механических и инотропных факторов. Кардиология. 1986;26(6):79–83.] PMID: 3761810
6. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Gramovich V.V., Vyborov O.N., Lukoshkova E.V., Ermishkin V.V., Kapelko V.I. Relationship between diastolic and systolic myocardial dysfunction at doxorubicin cardiomyopathy. Kardiologicheskij Vestnik. 2018;13(2):49–54. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Грамович В.В., Выборов О.Н., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Соотношение диастолической и систолической дисфункции миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии. Кардиологический Вестник. 2018;13(2):48–52.] DOI: 10.17116/Cardiobulletin201813248
7. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. Circulation. 1987;76(6):1422–36. PMID:3454658
8. Writing Committee Members, Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation [Internet]. 2005 [cited 2019];112(12). DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586
9. Borlaug BA, Kass DA. Invasive Hemodynamic Assessment in Heart Failure. Heart Failure Clinics. 2009;5(2):217–28. DOI: 10.1016/j.hfc.2008.11.008
10. Kapelko V.I. Role of the relaxation process in contractile function disturbance in various heart pathologies. Biulleten' Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR. 1982;5(1):99–107. PMID: 7046765 [Russian: Капелько В.И. Роль процесса расслабления в нарушении сократительной функции при различной патологии сердца. Бюлл Всесоюзн научн кардиологического центра АМН СССР. 1982;5(1):99–107.]
11. Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V., Gramovich V.V., Viborov O.N., Abramov A.A. Complex study of the rat heart at isoproterenol damage. Kardiologiia. 2014;54(3):46–56. [Russian: Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Выборов О.Н., Абрамов А.А. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопротеренолом. Кардиология. 2014;54(3):46–56.]PMID: 25102749
12. Farr G, Shah K, Markley R, Abbate A, Salloum FN, Grinnan D. Development of Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Progress in Cardiovascular Diseases. 2016;59(1):52–8. DOI:10.1016/j.pcad.2016.06.002
13. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(25):D100–8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.033
14. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(13):1119–26. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.051
15. Kapelko V.I., Novikova N.A., Pshennikova M.G., Meerson F.Z. Correlation of the parameters of myocardial contraction and relaxation in compensatory cardiac hypertrophy. Kardiologiia. 1979;19(9):88–91. [Russian: Капелько В.И., Новикова Н.А., Пшенникова М.Г., Меерсон Ф.З. Соотношение параметров сокращения и расслабления мышцы при компенсаторной гипертрофии сердца. Кардиология. 1979;19(9):88–91.] PMID: 158670
16. Maeda A, Honda M, Kuramochi T, Takabatake T. Doxorubicin cardiotoxicity: diastolic cardiac myocyte dysfunction as a result of impaired calcium handling in isolated cardiac myocytes. Jpn Circ J. 1998;62(7):505–11. PMID:9707007
17. Veksler V.I., Levitskaya E.L., Khatkevich A.N., Orekhova I.V., Khuchua ZA, Kapelko V.I. Myocardial adaptation to long-term action of substances associated with decreased intensity of cardiac function. Biochem Med Metab Biol. 1994;53(1):8–15. PMID:7857685
18. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1983;245(5):H773–80. DOI:10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773
19. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation. 1992;86(2):513–21. PMID:1638719
20. Borlaug BA, Kass DA. Mechanisms of Diastolic Dysfunction in Heart Failure. Trends in Cardiovascular Medicine. 2006;16(8):273–9. DOI: 10.1016/j.tcm.2006.05.003
21. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. Current Opinion in Cardiology. 2012;27(3):281–7. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835220b1
22. Parin VV. The rôle of pulmonary vessels in the reflex control of the blood circulation. Am J Med Sci. 1947;214(2):167–75. PMID:20257476

Поступила 20.09.18 (Received 20.09.18)