ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

4’2019
Том 59

ПРЯМОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ЧКВ У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ОИМ

ОТБОР БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОСА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФП

ВРС У ПАЦИЕНТОВ С СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛАГ НА ВРС

ИЗУЧЕНИЕ КРИВЫХ ДАВЛЕНИЕ – ОБЪЕМ ПРИ РАЗВИТИИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

ФУНКЦИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

BAYER

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра

Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов[1-3,5]

Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива[1-5]

Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов**[,3]

Единственный ПОАК с удобным однократным приемом[a] и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения[b] ТГВ/ТЭЛА[5-7]

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.
[a] После 21-го дня лечения. [b] После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.
* 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ** Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг, КлКр <50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами - клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[A], диарея, рвота[A], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях[A], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)[A], лихорадка[A], периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

[A] наблюдались после больших ортопедических операций.

[B] регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN–PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012, 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010, 363:2499–2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.I. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.I., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 12 00. www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.10.2018.1257

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

4'2019
Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru
Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.
Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ
Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ
Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)
Ардашев А. В. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Галявич А. С. (Казань)
Гарганеева А. А. (Томск)
Гендлин Г. Е. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)
Голицын С. П. (Москва)
Грацианский Н. А. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Драпкина О. М. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Задионченко В. С. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Капелько В. И. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Оганов Р. Г. (Москва)
Орлова Я. А. (Москва)
Палеев Н. Р. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)
Першуков И. В. (Воронеж)
Погосова Н. В. (Москва)
Покровский А. В. (Москва)
Розенштраух Л. В. (Москва)
Соколов Е. И. (Москва)
Сеферович Петар (Сербия)
Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Филиппатос Герасимос (Греция)
Фомин И. В. (Н. Новгород)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С. (Москва)
Albert Waldo (США)
Cappato Riccardo (Италия)
ČEŠKA Richard (Чехия)
Ma Chang-Sheng (Китай)
C. Michael Valentine (США)
Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В.А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
Чазов Е. И. (Москва)
Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.04.2019. Тираж 5 000 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.
© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

PUBLISHED SINCE 1961

KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4'2019
vol. 59

The journal "KARDIOLOGIIA" provides information and publishing support the Ministry of Health, Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIIA"
founded in 1961year Scientific
peer-reviewed medical journal
The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIIA"
is cited and indexed: Web of Science и Scopus
Founder of the magazine
Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"
Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE
121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,
tel.: +7 495 7652428
(mob.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru
Head of the Editorial office: Kruglova I. M.
Scientific editors:
Laykishev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER
Russian Heart Failure Society
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.
Address for correspondence:
121087, Russia, Moscow,
Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:
71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)
Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)
Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)
Deputy Editor – Sidorenko B.A. (Moscow)
Responsible secretarial – Liakishev A.A. (Moscow)
Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)
Alekhin M. N. (Moscow)
Anker Stefan (Germany)
Ardashev A. V. (Moscow)
Aronov D. M. (Moscow)
Batyraliev T. A. (Kyrgyzstan)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Galyavich A. S. (Kazan)
Garganeeva A. A. (Tomsk)
Gendlin G. E. (Moscow)
Gilyarevsky S. R. (Moscow)
Glezer M. G. (Moscow)
Golitsyn S. P. (Moscow)
Gratsiansky N. A. (Moscow)
Gurevich M. A. (Moscow)
Deev A. D. (Moscow)
Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)
Drapkina O. M. (Moscow)
Duplyakov D. V. (Samara)
Zadionchenko V. S. (Moscow)
Zateyschikov D. A. (Moscow)
Kapelko V. I. (Moscow)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kobalava Zh. D. (Moscow)
Koziolova N. A. (Perm)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mamedov M. N. (Moscow)
Martsevich S. J. (Moscow)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Oganov R. G. (Moscow)
Orlova Ia. A. (Moscow)
Paleev N. R. (Moscow)
Panchenko E. P. (Moscow)
Perepech N. B. (S-Petersburg)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Pogosova N. V. (Moscow)
Pokrovsky A. V. (Moscow)
Rozenshtraukh L. V. (Moscow)
Sokolov E. I. (Moscow)
Seferovich Petar (Serbia)
Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)
Filippatos Gerasimos (Greece)
Fomin I. V. (N-Novgorod)
Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)
Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)
Yavelov I. S. (Moscow)
Albert Waldo (USA)
Cappato Riccardo (Italy)
ČEŠKA Richard (Czech Republic)
Ma Chang-Sheng (China)
C. Michael Valentine (USA)
Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)
Azizov V. A. (Azerbaijan)
Atkov O. Yu. (Moscow)
Belov Y. V. (Moscow)
Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)
Iosseliani D. G. (Moscow)
Karpov R. S. (Tomsk)
Kovalenko V. N. (Ukraine)
Kurbanov R. D. (Uzbekistan)
Popovich M. I. (Moldova)
Savina N. M. (Moscow)
Tereshchenko S. N. (Moscow)
Chazov E. I. (Moscow)
Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883
Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru
The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors,
and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.
Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.
Printed in PC PRINTEX.
Periodicity – 12 issues per year.
Circulation – 5 000 copies.
Reprint is possible only with permission of publishing house.
© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С.
Связь стратегии прямого стентирования инфаркт-связанной артерии со снижением смертности у женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Зыков М. В., Хрячкова О. Н., Каштелап В. В., Быкова И. С., Коков А. Н., Шибанова И. А., Барбараш О. Л.
Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Фролова Е. В., Вачёв А. Н., Морковских Н. В., Корытцев В. К.
Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Курлянская Е. К., Денисевич Т. Л., Мрочек А. Г.
Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: прогностические критерии и немедикаментозная профилактика

АРИТМИИ СЕРДЦА

Романов А. Б., Шабанов В. В., Лосик Д. В., Елесин Д. А., Стенин И. Г., Минин С. М., Никитин Н. А., Михеенко И. Л., Покушалов Е. А.
Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Акгул Ф., Батыралиев Т. А., Фетцер Д. В., Сейфели Э., Арыстан А. Ж., Сейдалиева Т., Гали Э., Ялцин Ф., Сидоренко Б. А.
Снижение вариабельности ритма сердца у больных с серповидно-клеточной анемией при легочной артериальной гипертензии

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Капелько В. И.
Характеристика давления и объема левого желудочка при диастолической и систолической дисфункции

Contents

ACUTE CORONARY SYNDROME

5 *Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryanov I. P., Sapozhnikov S. S.*
Association of Strategy of Direct Stenting of Infarct-Related Artery with Reduction of Mortality in Woman with ST-Elevation Myocardial Infarction

ISCHEMIC HEART DISEASE

12 *Zykov M. V., Hryachkova O. N., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Kokov A. N., Shibanova I. A., Barbarash O. L.*
Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome

ARTERIAL HYPERTENSION

21 *Frolova E. V., Vachev A. N., Morkovskikh N. V., Koryttsev V. K.*
Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation

CHRONIC HEART FAILURE

26 *Kurlyanskaya E. K., Denisevich T. L., Mrochek A. G.*
Progression of Chronic Heart Failure: Prognostic Criteria and Non-Drug Prevention

CARDIC ARRYTHMIAS

33 *Romanov A. B., Shabanov V. V., Losik D. V., Elesin D. A., Stenin I. G., Minin S. M., Nikitin N. A., Mikheenko I. L., Pokushalov E. A.*
Visualisation and Radiofrequency Ablation of Sympathetic Innervation Loci in the Left Atrium in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

39 *Akgul F., Batyraliev T. A., Fettser D. V., Seyfeli E., Arystan A. G., Seydaliyeva T., Gali E., Yalcin F., Sidorenko B. A.*
Decreased Heart Rate Variability in Sickle Cell Anemia as Effect of Pulmonary Arterial Hypertension

EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

45 *Abramov A. A., Lakomkin V. L., Prosvirnin A. V., Kapelko V. I.*
Pressure and Volume Characteristics of the Left Ventricule in Its Diastolic and Systolic Dysfunction

Содержание

Мальцев А. В., Кокоз Ю. М.
Периферические эффекты взаимодействия α_2-адренергических и имидазолиновых агонистов в изолированных кардиомиоцитах

РАЗНОЕ

Буданова Д. А., Беленков Ю. Н., Соколова И. Я., Антюфеева О. Н., Ершов В. И., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю.
Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т., Плюснин С. В., Жаркова М. С., Масленников Р. В., Схиртладзе М. Р., Маевская М. В.
Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста

ЮБИЛЕЙ
Николай Романович Палеев
(к 90-летию со дня рождения)

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Кобалава Ж. Д., Ешниязов Н. Б., Медовщиков В. В., Хасанова Э. Р.
Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом

Пигаревский П. В., Снегова В. А., Назаров П. Г.
Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Алехин М. Н., Тер-Акопян А. В., Абрамов А. С., Скрипникова А. В.
Внутрисердечная и легочная эмболия цементом после чрескожной вертебропластики

Contents

52 *Maltsev A. V., Kokoz Y. M.*
Non-Central Influences of α_2-Adrenergic and Imidazoline Agonist Interactions in Cardiomyocytes Cardiac Cells

MISCELLANEOUS

64 *Budanova D. A., Belenkov Yu. N., Sokolova I. Ya. Antyufeeva O. N., Ershov V. I., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu.*
The Role of Endothelial Dysfunction in the Development of Cardiotoxic Action of Cytostatics in Patients with Lymphoproliferative Diseases

67 *Ivashkin K. V., Shirokova E. N., Ivashkin V. T., Plyusnin S. V., Zharkova M. S., Maslennikov R. V., Skhirtladze M. R., Maevskaya M. V.*
Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome

JUBILEE
74 Nikolai Romanovich Paleev
(to the 90th birthday)

PRACTICAL CARDIOLOGY
SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

76 *Kobalava Zh. D., Yeshniyazov N. B., Medovchshikov V. V., Khasanova E. R.*
Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis

88 *Pigarevsky P. V., Snegova V. A., Nazarov P. G.*
Macrophages and Their Role in Destabilization of Atherosclerotic Plaques

CASE REPORTS

92 *Alekhin M. N., Ter-Akopian A. V., Abramov A. S., Skripnikova A. V.*
Intracardiac and Pulmonary Cement Embolism after Percutaneous Vertebroplasty

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10246

Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С.
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Связь стратегии прямого стентирования инфаркт-связанной артерии со снижением смертности у женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Ключевые слова: инфаркт миокарда, женский пол, первичные чрескожные коронарные вмешательства, прямое стентирование.

Ссылка для цитирования: Бессонов И. С., Кузнецов В. А., Зырянов И. П., Сапожников С. С. Связь стратегии прямого стентирования инфаркт-связанной артерии со снижением смертности у женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2019;59(4):5–11.

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния стратегии прямого стентирования при первичных чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) на результаты лечения пациентов женского пола с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). *Материалы и методы*. Из 1297 больных с ОИМпST, которым в период 2006–2015 гг. были выполнены первичные ЧКВ, в анализ были включены 330 (25,4%) пациентов женского пола. В основной группе исследования выполнялось прямое стентирование, в нее был включен 161 (48,8%) пациент. Группу сравнения составили 169 (51,2%) пациентов, которым выполнялось непрямое стентирование. Баллонную предилатацию и мануальную тромбоаспирацию проводили по решению рентген-эндоваскулярного хирурга. *Результаты*. Непосредственный ангиографический успех ЧКВ чаще определялся в группе пациентов, у которых выполнялось прямое стентирование (97,5% против 87,6%; p<0,001). При этом феномен *no-reflow* чаще возникал у пациентов, которым выполнялась предилатация, мануальная тромбоаспирация, либо применялось сочетание этих методов (11,2% против 1,9%; p=0,005). Смертность (4,3% против 11,8%; p=0,013) и частота развития основных кардиальных осложнений – MACE (4,3% против 13%; p=0,005) были статистически значимо ниже у пациентов основной группы. При этом по частоте рецидива инфаркта миокарда и развитию осложнений в месте пункции между группами не выявлено статистически значимых различий. Случаев тромбоза стентов в исследуемых группах не регистрировалось. После применения метода случайного отбора подобного по вероятности (propensity score matching) были сформированы 2 группы по 78 пациентов, полностью сопоставимые по клиническим и ангиографическим характеристикам. Было выявлено, что у пациентов группы прямого стентирования смертность (2,6% против 12,8%; p=0,016) и частота развития событий MACE (2,6% против 14,1%; p=0,009) оставались ниже, чем в группе, в которой выполнялось непрямое стентирование. По результатам бинарной логистической регрессии проведение прямого стентирования было независимо связано со снижением смертности (отношение шансов – ОШ 0,29 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,09 до 0,97; p=0,04) и развитием событий MACE (ОШ 0,28 при 95% ДИ от 0,09 до 0,87; p=0,03). *Вывод.* Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии у женщин является эффективным и безопасным методом лечения при ОИМпST.

Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryanov I. P., Sapozhnikov S. S.
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Association of Strategy of Direct Stenting of Infarct-Related Artery with Reduction of Mortality in Woman with ST-Elevation Myocardial Infarction

Keywords: myocardial infarction; direct stenting; female gender; primary percutaneous coronary intervention.

For citation: Bessonov I. S., Kuznetsov V. A., Ziryanov I. P., Sapozhnikov S. S. Association of Strategy of Direct Stenting of Infarct-Related Artery with Reduction of Mortality in Woman with ST-Elevation Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(4):5–11.

Summary

Aim of this study was to evaluate the impact of direct stenting (DS) strategy on the results of treatment of female patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing percutaneous coronary interventions (PCIs). *Materials and methods*. Among 1297 patients with STEMI admitted to the coronary care unit and subjected to PCIs from 2006 to 2015 there were 330 women (25.4%). Data from 161 women (48.8%) who underwent DS were compared with those from 169 women who underwent indirect stenting (IS). Among patients of IS group in 148 (87.6%) stenting was performed after predilation, in 7 (4.1%) after manual thrombus aspiration, and in 14 (8.3%) after combination of predilation and thrombus aspiration. *Results*. The rate of angiographic success was higher in the DS group (97.5 vs. 87.6%, p<0.001). Rates of deaths (4.3 vs. 11.8%; p=0.013), major adverse cardiac events (MACE) (4.3 vs. 13%; p=0.005), and no-reflow (1.9% vs. 11.2%; p=0.013) were significantly lower in the DS group. There were no differences in rates of recurrent myocardial infarction and access site complications. Following propensity score matching, each group contained

78 patients. Rates of MACE (2.6 vs. 14.1%; p=0.009) and deaths (2.6 vs. 12.8%; p=0.016) remained significantly lower in the DS group. After multivariate adjustment, DS strategy was independently associated with lower mortality (odds ratio [OR] 0.29; 95% confidence interval [CI] 0.09–0.97; p=0.04) and MACE (OR=0.28; 95%CI 0.09–0.087; p=0.03). *Conclusion*. DS strategy in STEMI female patients turned out to be safe and effective technique.

Использование метода чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) как основной реперфузионной стратегии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) позволило существенно снизить смертность у больных этой категории [1, 2].

В Российской Федерации на протяжении нескольких лет отмечается значительное увеличение количества ЧКВ при ОИМпST. Так, за последние 10 лет количество центров, в которых проводятся ЧКВ при ОИМпST, увеличилось в 3 раза, а количество самих вмешательств – более чем в 13 раз [3]. Несмотря на широкую распространенность первичных ЧКВ при ОИМпST, смертность у женщин продолжает оставаться в 2 раза выше, чем у мужчин [4]. При этом, несмотря на наличие существенных гендерных различий в клинических проявлениях и результатах лечения при ОИМпST, патофизиологические механизмы этих различий до сих пор неясны [5]. Очевидно, что поиск новых подходов к выполнению ЧКВ, которые позволили бы снизить смертность у женщин при ОИМпST, является актуальной клинической задачей.

В ряде исследований показано, что проведение прямого стентирования инфаркт-связанной артерии (ИСА) при ОИМпST по сравнению со стентированием после предварительной баллонной дилатации или тромбоаспирации ассоциируется со снижением частоты развития осложнений [6–8]. Преимущества стратегии прямого стентирования были подтверждены в нескольких метаанализах [9, 10].

Целью настоящей работы была оценка влияния стратегии прямого стентирования при проведении первичных ЧКВ на результаты лечения пациентов женского пола с ОИМпST.

Материалы и методы

В анализе были использованы данные госпитального регистра ЧКВ у пациентов с ОИМпST, выполненных в Тюменском кардиологическом научном центре в период с 2006 по 2015 г. Тюменский кардиологический научный центр принимает пациентов из двух административных округов Тюмени (общее население административных округов 332 832 человека) в круглосуточном режиме.

Из 1297 больных в анализ были включены 330 (25,4%) пациентов женского пола. При этом из анализа были исключены 17 (1,3%) больных, у которых ЧКВ не были выполнены по техническим причинам (невозможность выполнить пункцию, провести инструмент в ИСА и др.).

В основной группе исследования выполнялось прямое стентирование, в нее был включен 161 (48,8%) пациент. Группу сравнения составили 169 (51,2%) пациентов, которым выполнялось непрямое стентирование. Этим больным перед стентированием проводили баллонную предилатацию (87,6%), мануальную тромбоаспирацию (4,1%) либо применяли комбинацию этих методов (8,3%).

Баллонную предилатацию и мануальную тромбоаспирацию проводили по решению рентген-эндоваскулярного хирурга. При полной окклюзии ИСА прямое стентирование выполняли в случае восстановления коронарного кровотока до TIMI 1 (частичное просачивание контрастного вещества ниже точки окклюзии) и более после проведения коронарного проводника. Таким образом, прямое стентирование выполняли при возможности визуализации точки восстановления кровотока по коронарной артерии (КА). Длину стента выбирали из расчета перекрытия точки начала окклюзии и точки восстановления кровотока не менее 5 мм. Диаметр стента подбирали по дистальному референсному диаметру КА. В случае, если этот диаметр было определить невозможно, стент выбирали по проксимальному референсному диаметру.

Все вмешательства до 2011 г. выполняли с использованием трансфеморального доступа, а начиная с 2011 г. – преимущественно трансрадиальным доступом (91,9%).

В обеих группах анализировали следующие показатели: время от начала болевого синдрома до поступления в стационар, время от поступления в стационар до раздувания баллона в КА (время дверь–баллон).

У всех пациентов оценивали степень коронарного кровотока в ИСА по шкале TIMI. Непосредственный ангиографический успех определяли как полное (TIMI 3) восстановление коронарного кровотока в ИСА, отсутствие пристеночных тромбов, окклюзии боковых ветвей. При оценке результатов вмешательств анализировали следующие показатели: смертность, частота рецидивов инфаркта миокарда (ИМ), тромбозов стентов, развития феномена *no-reflow*, который определяли как отсутствие адекватной перфузии миокарда после восстановления коронарного кровотока [11]. Кроме того, оценивали частоту развития основных кардиальных осложнений (MACE – смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента) на госпитальном этапе.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических прикладных программ («SPSS Inc.», версия 23.0). Результаты представлены в виде M±SD при нормальном распределении; при асимметричном распределении значения пред-

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

ставлены медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го процентилей. Распределение количественных переменных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сопоставлении количественных переменных в случае нормального распределения использовали критерий t Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных применяли критерий χ^2. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для оценки взаимосвязи прямого стентирования и развития осложнений на госпитальном этапе применяли многофакторный анализ – метод бинарной логистической регрессии. В модель бинарной логистической регрессии были включены показатели, по которым между сравниваемыми группами имелись исходные межгрупповые различия, а также показатели, которые потенциально могли явиться предикторами осложнений. Для достижения сопоставимости групп и исключения вероятности систематической ошибки при оценке влияния прямого стентирования на частоту развития осложнений на госпитальном этапе применяли метод случайного отбора подобного по вероятности (propensity score matching) [12]. При формировании групп использовали показатели уравнения бинарной логистической регрессии для всех переменных, по которым определялись исходные межгрупповые различия.

Результаты

При анализе клинической характеристики (табл. 1) было выявлено, что пациенты основной группы были моложе, у них реже определялась хроническая болезнь почек. Класс острой сердечной недостаточности по Killip был несколько ниже у пациентов основной группы. По таким показателям, как ИМ, сахарный диабет, артериальная гипертония, наличие ишемической болезни сердца, а также длительность болевого синдрома до госпитализации и проведение догоспитального тромболизиса, между сравниваемыми группами не было статистически значимых различий. Кроме того, между группами не определялись различия по частоте выполнения ЧКВ и операций КШ в анамнезе.

При анализе ангиографической характеристики (табл. 2) было выявлено, что у пациентов основной группы инфаркт-связанной чаще была правая КА, а реже – передняя межжелудочковая артерия. Полная окклюзия ИСА реже определялась у пациентов основной группы. По характеру поражения коронарного русла, количеству имплантированных стентов и использованию стентов с антипролиферативным покрытием между сравниваемыми группами не было статистически значимых различий. Определялась тенденция к более частому использованию трансрадиального доступа и сокращению времени дверь–баллон у больных группы прямого стентирования.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели		Все пациенты, включенные в исследование (n=330)			Пациенты после случайного отбора подобного по вероятности (n=156)		
		прямое стентирование (n=161)	непрямое стентирование (n=169)	p	прямое стентирование (n=78)	непрямое стентирование (n=78)	p
Возраст, годы		64,6±11,0	67,4±10,6	0,024	65,2±9,9	67,7±10,6	0,107
ИБС в анамнезе		66 (41)	80 (47,3)	0,246	36 (46,2)	32 (41,0)	0,518
ЧКВ в анамнезе		5 (3,1)	11 (6,5)	0,150	3 (3,8)	2 (2,6)	0,649
КШ в анамнезе		1 (0,6)	1 (0,6)	0,973	1 (1,3)	–	0,316
Сахарный диабет в анамнезе		51 (31,7)	56 (33,1)	0,777	28 (35,9)	27 (34,6)	0,867
Инсулинотерапия при сахарном диабете		26 (24,5)	19 (16,8)	0,158	16 (27,6)	9 (19,1)	0,313
Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)		9,4±3,7	10,0±4,5	0,268	10,3±4,2	9,8±4,6	0,284
Артериальная гипертония в анамнезе		145 (90,6)	156 (92,3)	0,585	71 (92,2)	70 (89,7)	0,593
Хроническая болезнь почек		12 (7,5)	26 (15,4)	0,024	6 (7,7)	9 (11,5)	0,415
ИМ в анамнезе		28 (17,4)	25 (14,8)	0,520	12 (15,4)	9 (11,5)	0,482
Тромболизис на догоспитальном этапе		33 (20,5)	14 (8,3)	0,002	7 (9,0)	7 (9,0)	1,000
Острая сердечная недостаточность (по Killip)	I	147 (91,3)	150 (88,8)	0,025	68 (87,2)	72 (92,3)	0,26
	II	5 (3,1)	11 (6,5)		3 (3,8)	3 (3,8)	
	III	7 (4,3)	1 (0,6)		6 (7,7)	1 (1,3)	
	IV	2 (1,2)	7 (4,1)		1 (1,3)	2 (2,6)	
Период от начала болевого синдрома до поступления в стационар, ч	менее 2	55 (34,2)	60 (35,5)	0,798	27 (34,6)	22 (28,2)	0,388
	от 2 до 12	95 (59,0)	95 (56,2)	0,608	43 (55,1)	51 (65,4)	0,191
	более 12	11 (6,8)	14 (8,3)	0,618	8 (10,3)	5 (6,4)	0,385

Здесь и в табл. 2, 3 данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), M±SD или Me [интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го процентилей]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов и характеристика выполненных вмешательств

Показатель		Все пациенты, включенные в исследование (n=330)			Пациенты после случайного отбора подобного по вероятности (n=156)		
		прямое стентирование (n=161)	непрямое стентирование (n=169)	p	прямое стентирование (n=78)	непрямое стентирование (n=78)	p
Локализация ИСА	ствол левой КА	1 (0,6)	1 (0,6)	0,973	1 (1,3)	–	0,316
	передняя межжелудочковая артерия	57 (35,4)	83 (49,1)	0,012	29 (37,2)	34 (43,6)	0,415
	огибающая ветвь левой КА	18 (11,2)	15 (8,9)	0,486	7 (9,0)	8 (10,3)	0,786
	правая КА	83 (51,6)	62 (36,7)	0,007	41 (52,6)	31 (39,7)	0,108
	диагональные ветви	–	3 (1,8)	0,089	–	–	–
	ветви тупого края	–	3 (1,8)	0,089	–	3 (3,8)	0,245
	интермедиарная артерия	2 (1,2)	3 (1,8)	0,692	–	2 (2,6)	0,497
Характер поражения коронарного русла	односсудистое	89 (55,3)	84 (49,7)	0,311	36 (46,2)	43 (55,1)	0,262
	двухсосудистое	19 (11,8)	28 (16,6)	0,216	8 (10,3)	12 (15,4)	0,338
	многососудистое	53 (32,9)	57 (33,7)	0,876	34 (43,6)	23 (29,5)	0,067
Окклюзия ИСА		82 (50,9)	145 (85,5)	<0,001	62 (79,5)	59 (75,6)	0,565
Среднее число имплантированных стентов		1,12±0,32	1,08±0,54	0,429	1,15±0,3	1,18±0,42	0,802
Стенты с антипролиферативным покрытием		53 (32,9)	47 (27,8)	0,676	22 (28,2)	24 (30,8)	0,725
Использование трансрадиального доступа		113 (70,2)	104 (61,5)	0,098	50 (64,1)	49 (62,8)	0,868
Время дверь–баллон, мин		60 [40;95]	70 [50;108,8]	0,077	60 [48,8;90]	70 [52,5;105]	0,158

КА – коронарная артерия; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

Таблица 3. Госпитальные результаты вмешательств

Показатель	Все пациенты, включенные в исследование (n=330)			Пациенты после проведения случайного отбора подобного по вероятности (n=156)		
	прямое стентирование (n=161)	непрямое стентирование (n=169)	p	прямое стентирование (n=78)	непрямое стентирование (n=78)	p
Непосредственный ангиографический успех	157 (97,5)	148 (87,6)	0,001	74 (94,9)	71 (91)	0,348
Смерть	7 (4,3)	20 (11,8)	0,013	2 (2,6)	10 (12,8)	0,016
Рецидив ИМ	–	2 (1,2)	0,499	–	1 (1,3)	0,316
Феномен *no-reflow*	3 (1,9)	19 (11,2)	0,001	3 (3,8)	5 (6,4)	0,719
MACE (смерть, рецидив ИМ, тромбоз стента)	7 (4,3)	22 (13)	0,005	2 (2,6)	11 (14,1)	0,009
Осложнения в месте пункции	8 (5)	10 (5,9)	0,695	5 (6,4)	5 (6,4)	1,000

После проведения процедуры случайного отбора подобного по вероятности были сформированы 2 группы по 78 пациентов. Сравниваемые группы были полностью сопоставимы по клиническим и ангиографическим характеристикам (см. табл. 1, 2).

При анализе госпитальных результатов вмешательств (табл. 3) среди всех пациентов, включенных в исследование, было выявлено, что непосредственный ангиографический успех статистически значимо чаще определялся в группе пациентов, у которых выполнялось прямое стентирование. При этом феномен *no-reflow* чаще определялся у пациентов, которым выполнялись предилатация, мануальная тромбоаспирация, либо применялось сочетание этих методов. Смертность и частота развития основных кардиальных осложнений (MACE) были статистически значимо ниже у пациентов основной группы. При этом по частоте рецидива ИМ и развитию осложнений в месте пункции между группами не выявлено статистически значимых различий. Случаи тромбоза стентов в исследуемых группах не регистрировались.

При анализе госпитальных результатов (см. табл. 3) после применения метода случайного отбора подобного по вероятности было выявлено, что у пациентов группы прямого стентирования смертность и частота развития событий MACE были ниже, чем в группе, в которой выполнялось непрямое стентирование. При этом не определялись различия по таким показателям, как непосредственный ангиографический успех, рецидив ИМ, развитие феномена *no-reflow* и осложнения в месте пункции.

По результатам бинарной логистической регрессии (см. рисунок 1, А) была установлена независимая взаимосвязь смертности на госпитальном этапе и следующих показателей: возраст, кардиогенный шок, уровень глюкозы в крови при поступлении, проведение прямого стен-

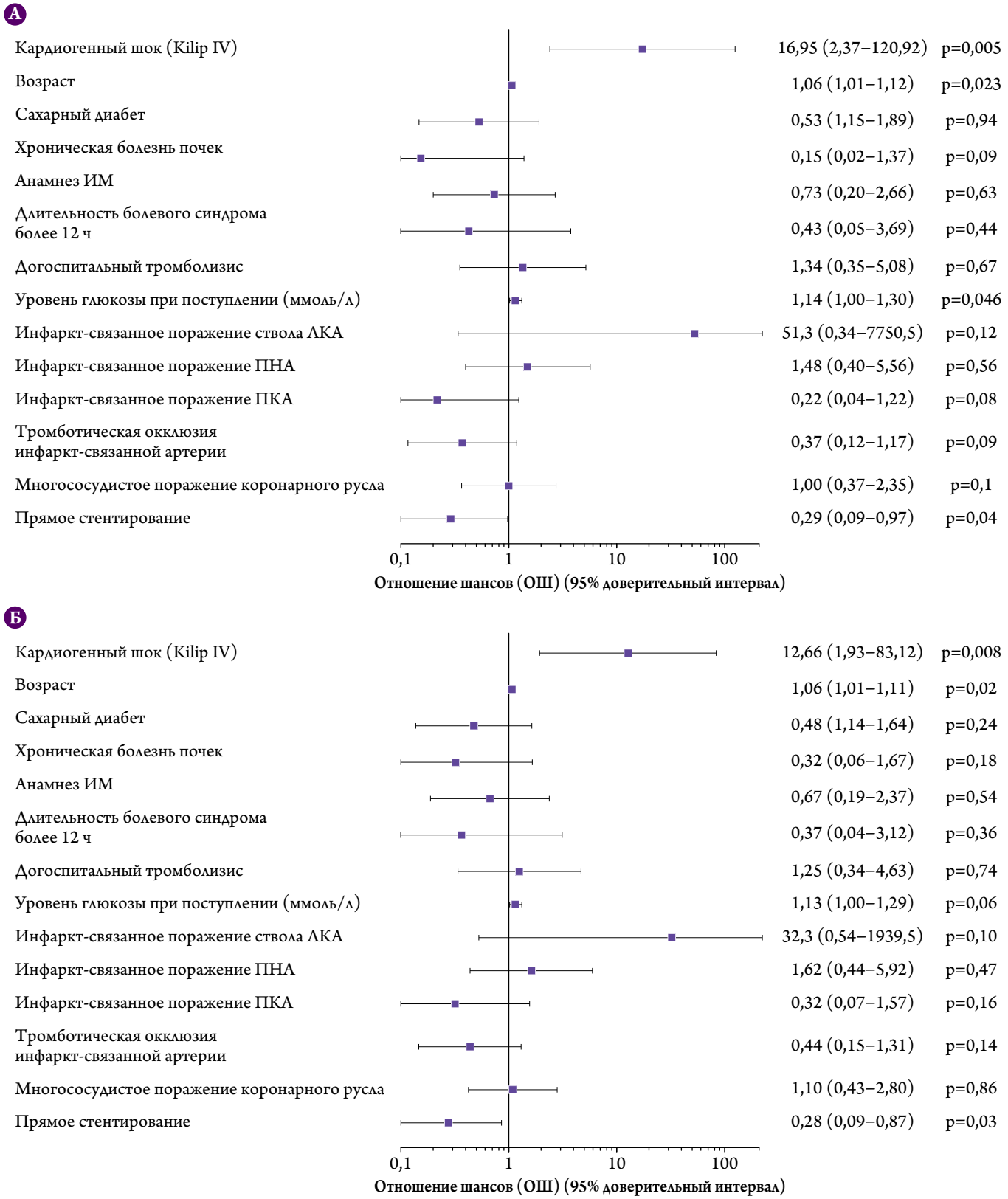

Рис. 1. Независимые предикторы смерти (А) и событий MACE (Б) на госпитальном этапе (бинарная логистическая регрессия).

ИМ – инфаркт миокарда; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

тирования ИСА. При этом проведение прямого стентирования ассоциировалось со снижением госпитальной смертности на 71% (отношение шансов – ОШ 0,29 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,09 до 0,97; p=0,044). Кроме того, была установлена независимая взаимосвязь развития событий MACE на госпитальном этапе и следующих показателей (см. рисунок 1, Б): возраст, кардиогенный шок, проведение прямого стентирования

ИСА. При этом проведение прямого стентирования ассоциировалось со снижением частоты событий MACE на 72% (ОШ 0,28 при 95% ДИ от 0,09 до 0,87; p=0,03).

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании данные продемонстрировали, что использование стратегии прямого стентирования у пациентов женского пола с ОИМпST характеризуется снижением смертности и частоты развития событий MACE. Вероятным механизмом снижения осложнений при прямом стентировании является мгновенное «прижатие» разорвавшейся или эрозированной покрышки атеросклеротической бляшки и тромба к стенке артерии, что предотвращает дистальную эмболию артерии компонентами бляшки и фрагментами тромба [8]. Так, наиболее полно эффект прямого стентирования реализуется при проведении ЧКВ у пациентов с исходной полной тромботической окклюзией ИСА [13]. В ряде исследований было отмечено снижение смертности при прямом стентировании по сравнению со стентированием после предварительной баллонной дилатации у мужчин и женщин [6–10]. Однако в проведенных ранее работах не рассматривался вопрос, может ли прямое стентирование влиять на результаты лечения женщин.

Вопрос о влиянии женского пола на увеличение смертности при ОИМпST остается предметом дискуссий. Ряд исследователей объясняют увеличение смертности от ОИМпST у женщин не гендерными особенностями, а более старшим возрастом и, как следствие, более частым наличием сопутствующей патологии [5]. По данным исследования J. Finnegan и соавт., большинство женщин считают ИМ типичной «мужской болезнью», что приводит к недооценке персонального риска и, как следствие, позднему обращению за медицинской помощью [14]. Из-за этого увеличивается общее время ишемии миокарда. Кроме того, зачастую для женщин характерно наличие нетипичной клинической симптоматики, что усложняет своевременную диагностику [15]. По данным исследования E. Cenko и соавт., включающего 8834 пациента, смертность у женщин была статистически значимо выше во всех возрастных когортах, при этом женский пол являлся независимым предиктором 30-дневной смертности лишь в когорте пациентов моложе 60 лет (ОШ 1,88 при 95% ДИ от 1,08 до 3,26; p=0,02), что не позволяет исключить влияние женского пола как фактора, связанного с увеличением смертности [16]. Однако данный феномен не имеет точного патофизиологического объяснения. Более того, недавно проведенные исследования с использованием оптической когерентной томографии не продемонстрировали различий в структуре инфаркт-связанных атеросклеротических бляшек, а также в механизмах их повреждений, приведших к развитию ИМ, между мужчинами и женщинами [17]. По результатам нашего исследования невозможно сделать вывод о влиянии женского пола на смертность при ОИМпST. Однако предложенная стратегия проведения ЧКВ у женщин характеризуется существенным снижением госпитальной смертности и частоты развития осложнений.

Выполнение прямого стентирования при ОИМпST имеет ряд технических ограничений. Не рекомендуется выполнять прямое стентирование в отсутствие уверенности, что коронарный проводник находится в основном сосуде дистально места стеноза или окклюзии, а также в отсутствие визуализации точки восстановления кровотока по КА. В ряде случаев прямое стентирование не может быть выполнено из-за анатомических особенностей, к которым относятся выраженная кальцификация, наличие крупных боковых ветвей, аортоустьевые поражения, выраженная извитость [18]. Однако, по нашим данным, с учетом указанных ограничений прямое стентирование может быть выполнено более чем у 59% всех больных ОИМпST.

Необходимо отметить, что проведенное нами исследование является ретроспективным и имеет ряд ограничений. Так, исследуемые пациенты имели исходные межгрупповые различия по клиническому статусу, характеру поражения коронарного русла, что могло повлиять на смертность и развитие осложнений на госпитальном этапе. Применяя методику случайного отбора подобного по вероятности, или псевдорандомизацию, мы смогли добиться полной сопоставимости групп по исходным клинико-ангиографическим характеристикам, однако это привело к значительному сокращению числа пациентов в исследуемых группах. Кроме того, решение о выполнении прямого стентирования принималось индивидуально, в зависимости от личных предпочтений рентгенэндоваскулярного хирурга. Тем не менее в нашей клинике имеется выраженный временной тренд, демонстрирующий увеличение частоты выполнения прямого стентирования у пациентов. Так, в 2006 г. прямое стентирование у женщин с ОИМпST выполнялось лишь в 13,3% случаев, а в 2015 г. – в 54,7%.

Заключение

Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии является эффективным и безопасным методом лечения женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. По результатам нашего исследования, в случае применения у женщин прямого стентирования по сравнению со стентированием после баллонной предилатации, мануальной тромбоаспирации или комбинации этих методов определялось снижение смертности и частоты развития основных кардиальных осложнений (MACE).

Конфликт интересов авторами не заявляется.

Information about the author:

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Bessonov Ivan S. – MD, PhD.

E-mail: ivanbessnv@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
2. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Pushkarev G. S., Zyryanov I. P., Bessonov I. S., Gorbatenko E. A. et al. Interrelation of transcutaneous coronary interventions for acute forms of coronary heart disease and mortality parameters in tyumen region inhabitants. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(6):42–6. [Russian: Кузнецов В. А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Зырянов И.П., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А. и др. Взаимосвязь чрескожных коронарных вмешательств при острых формах ишемической болезни сердца и показателей смертности населения Тюменской области. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):42–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-42-46
3. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V. X-ray endovascular diagnostics and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation –2016 year. -M.: LA Graphics; 2016. –220p. [Russian: Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2016 год. –М.: ЛА Графикс; 2016. -220с.] ISBN 978-5-4465-1503-5
4. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction – A report from the SWEDEHEART register. International Journal of Cardiology. 2013;168(2):1041–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.028
5. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender and In-hospital Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from a Multihospital Nationwide Registry Study of 31,689 Patients). The American Journal of Cardiology. 2015;115(3):303–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.001
6. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Kleczyński P, Zasada W, Dubiel JS et al. Impact of direct stenting on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER registry): Direct Stenting in STEMI. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014;84(6):925–31. DOI: 10.1002/ccd.25266
7. McCormick LM, Brown AJ, Ring LS, Gajendragadkar PR, Dockrill SJ, Hansom SP et al. Direct stenting is an independent predictor of improved survival in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2014;3(4):340–6. DOI: 10.1177/2048872614530864
8. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S., Potolinskaya Y.V., Zyrianova T.I. Comparison of Direct Stenting Versus Stending After Pre-Dilation in ST-Elevation Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2017;57(11):5–10. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Потолинская Ю.В., Зырянова Т.И. Сравнение прямого стентирования и стентирования с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2017;57(11):5–10.] DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10048
9. Li C, Zhang B, Li M, Liu J, Wang L, Liu Y et al. Comparing Direct Stenting With Conventional Stenting in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of 12 Clinical Trials. Angiology. 2016;67(4):317–25. DOI: 10.1177/0003319715585662
10. Azzalini L, Millán X, Ly HQ, L'Allier PL, Jolicoeur EM. Direct Stenting Versus Pre-Dilation in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis: Direct Stenting Versus Pre-Dilation in ST-Elevation Myocardial Infarction. Journal of Interventional Cardiology. 2015;28(2):119–31. DOI: 10.1111/joic.12190
11. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2008;117(24):3152–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312
12. D'Ascenzo F, Cavallero E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omedè P, Bollati M et al. Use and Misuse of Multivariable Approaches in Interventional Cardiology Studies on Drug-Eluting Stents: A Systematic Review: MULTIVARIABLE APPROACH IN DRUG-ELUTING STENT STUDIES. Journal of Interventional Cardiology. 2012;25(6):611–21. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2012.00753.x
13. Bessonov I, Zyryanov I, Sapozhnikov S, Kuznetsov V. Direct Stenting Strategy is Associated with Improved Outcomes in Patients with Totally Occluded Culprit Arteries Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST Elevation Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(18):B1. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.039
14. Finnegan JR, Meischke H, Zapka JG, Leviton L, Meshack A, Benjamin-Garner R et al. Patient Delay in Seeking Care for Heart Attack Symptoms: Findings from Focus Groups Conducted in Five U.S. Regions. Preventive Medicine. 2000;31(3):205–13. DOI: 10.1006/pmed.2000.0702
15. Lawesson SS, Isaksson R-M, Thylén I, Ericsson M, Ängerud K, Swahn E. Gender differences in symptom presentation of ST-elevation myocardial infarction – An observational multicenter survey study. International Journal of Cardiology. 2018;264:7–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.084
16. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. JAMA Internal Medicine. 2018;178(5):632. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0514
17. Sun R, Sun L, Fu Y, Liu H, Xu M, Ren X et al. Culprit plaque characteristics in women vs men with a first ST-segment elevation myocardial infarction: In vivo optical coherence tomography insights. Clinical Cardiology. 2017;40(12):1285–90. DOI: 10.1002/clc.22825
18. Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, Anselmi M, Bolognese L, Ribichini F et al. Persistent Coronary No Flow After Wire Insertion Is an Early and Readily Available Mortality Risk Factor Despite Successful Mechanical Intervention in Acute Myocardial Infarction. JACC: Cardiovascular Interventions. 2011;4(1):51–62. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.09.016

Поступила 18.09.18 (Received 18.09.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10247

Зыков М. В.[1], Хрячкова О. Н.[1], Кашталап В. В.[1, 2],
Быкова И. С.[1], Коков А. Н.[1], Шибанова И. А.[1], Барбараш О. Л.[1, 2]

[1] ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом

Ключевые слова: коронарное шунтирование, коронарная кальцификация, остеопенический синдром, отдаленный прогноз.

Ссылка для цитирования: Зыков М. В., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В., Быкова И. С., Коков А. Н., Шибанова И. А., Барбараш О. Л. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. Кардиология. 2019;59(4):12–20.

Резюме

Цель исследования. Изучить связь степени выраженности кальцификации коронарных артерий (КА), остеопенического синдрома (ОС) и клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (3–5 лет) наблюдения. *Материалы и методы.* В проспективное исследование были включены 111 мужчин, госпитализированных для проведения КШ с использованием искусственного кровообращения. Всем пациентам выполнены цветовое дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), полипроекционная коронарография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА для оценки степени кальциноза, денситометрия шейки бедренной кости. Кальциевый индекс сосудов определяли по методу Агатстона. В динамике через 3–5 лет наблюдения у 111 пациентов оценили прогноз (статус жив/умер). Средняя длительность периода наблюдения составила 4,2 года. Летальность за время наблюдения у пациентов после КШ составила 11,7% (умерли 13 больных). Из всех 98 выживших 59 повторно проведены ЦДС БЦА и МСКТ КА с подсчетом баллов кальцификации КА. *Результаты.* Выраженный кальциноз КА перед КШ выявлен у 57,6% пациентов. Установлено, что из всех клинико-анамнестических факторов с летальностью ассоциирован только фактор риска – курение (отношение шансов 9,8 при 95% доверительном интервале от 1,2 до 78,1; p=0,01). Не получено ассоциации летальности с индексом кальциноза КА, оценкой по шкале SYNTAX, ОС, поражением БЦА. Относительно комбинированной конечной точки (смерть, возвратная стенокардия, инфаркт миокарда) выявлена лишь тенденция к повышению медианы (нижний и верхний квартили) индекса кальциноза КА на 15% у пациентов с неблагоприятным прогнозом: с 571,55 (182,85–1174,65) до 657,55 (248,40–1064,0) балла (p=0,087). Установлено, что в группе с исходным индексом коронарной кальцификации более 400 в 2 раза чаще выявлялись курильщики (p=0,026) и в 1,4 раза чаще – пациенты с поражением более 3 КА (p=0,037). На дооперационном этапе выявлены связи кальциевого индекса КА с Т-критерием, характеризующим наличие ОС (r= –0,24; p=0,06), балльной оценкой тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX (r=0,26; p=0,041), количеством пораженных КА (r=0,25; p=0,048). При повторном обследовании через 3–5 лет наблюдения после КШ определена средней силы положительная корреляция между тяжестью кальцификации КА и выраженностью стенозов БЦА (r=0,28; p=0,029). Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что достоверным предиктором повышения кальциевого индекса в течение 3–5 лет наблюдения оказались только исходно (до операции КШ) более высокие значения Т-критерия, оцененного по данным денситометрии бедренной кости. *Заключение.* У пациентов с ИБС мужского пола в течение 3–5 лет наблюдения после КШ выявлена разнонаправленная динамика кальциноза КА, однако в 66% случаев это было прогрессирующее течение. Выявлена связь между коронарным кальцинозом и курением, снижением Т-критерия, определяемого по данным денситометрии бедренной кости до выполнения КШ. В отдаленном периоде наблюдения установлена зависимость между тяжестью поражения БЦА и коронарным кальцинозом. Определена отрицательная связь между прогрессированием кальцификации КА и исходным нарушением минеральной плотности бедренной кости.

Zykov M. V.[1], Hryachkova O. N.[1], Kashtalap V. V.[1, 2],
Bykova I. S.[1], Kokov A. N.[1], Shibanova I. A.[1], Barbarash O. L.[1, 2]

[1] Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

[2] Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome

Keywords: coronary artery bypass grafting; coronary calcification; osteopenic syndrome; long-term prognosis.

For citation: Zykov M. V., Hryachkova O. N., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Kokov A. N., Shibanova I. A., Barbarash O. L. Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome. Kardiologiia. 2019;59(4):12–20.

Summary

Purpose: to study the relationship between degree of calcification of coronary arteries, osteopenic syndrome, and clinical course of ischemic heart disease (IHD) during 3–5 years of follow-up in men after coronary artery bypass grafting (CABG). *Materials and methods.* We included in this prospective study 111 men admitted for CABG under cardiopulmonary bypass. All patients underwent color duplex scanning (CDS) of brachiocephalic arteries (BCA), coronary angiography, multislice computed tomography (MSCT) of coronary arteries (CAs) to assess the degree of calcification, densitometry of femoral neck. Cardiac calcium score of the vessels was assessed by the Agatston method. After 3–5 (mean 4.2) years we assessed dead or alive status of 111 patients. Mortality during follow-up was 11.7% (n=13). In 59 of 98 survived patients we repeated CDS of BCA and MSCT of CAs with calculation of CA calcification scores. *Results.* Significant CA calcification prior to CABG was detected in more than half of the patients (57.6%). Among all clinical and anamnestic factors only one risk factor – smoking was associated with mortality (odds ratio [OR] 9.8, 95% confidence interval [CI] 1.2–78.1, χ^2=6.6, p=0.01). There were no association of mortality with index of CA calcification, Syntax score, osteopenic syndrome and BCA involvement. In the group of patients with baseline coronary calcification index >400 there were more smokers (p=0.026) and patients with lesions in >3 CAs (p=0.037) compared with the group with values ≤400. At the preoperative stage we revealed associations of CAs calcification index with T-test characterizing presence of the osteopenic syndrome (r= –0.24, p=0.06), Syntax score (r=0.26, p=0.041), and number of affected CAs (r=0.25, p=0.048). At repeated examination 3–5 years after CABG a medium positive correlation was detected between the severity of CA calcification and the severity of BCA stenoses (r=0.28, p=0.029). Linear regression analysis with stepwise selection identified baseline (prior to CABG) higher values of T-test evaluated at femoral bone as the only significant predictor of calcium score increase during 3–5 years of follow-up. *Conclusion.* Dynamics of calcification of CAs in men with IHD during 3–5 years of follow-up after CABG was multidirectional, but in most cases (66%) it was progressive. There was correlation between coronary calcification and smoking status and decreased T-test assessed at femoral bone prior to CABG. In the long-term follow-up period the correlation between severity of BCA lesion and severity of coronary calcification was found. Negative correlation was detected between progression of coronary calcification and baseline impairment of mineral density of femoral bone.

Коронарный кальциноз – распространенный феномен, ассоциирующийся с коронарным атеросклерозом [1]. Тем не менее его клинико-прогностическая значимость и провоцирующие факторы остаются спорными [2].

Негативная клинико-прогностическая значимость кальцификации коронарных артерий (КА) не вызывает сомнений у пациентов с субклиническими формами атеросклероза, что позволяет ряду исследователей предлагать метод оценки тяжести коронарного кальциноза с помощью компьютерной томографии для прогнозирования риска прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [3, 4]. Тем не менее клинико-прогностическая значимость коронарного кальциноза у пациентов с клинически проявляющимся коронарным атеросклерозом остается неизученной. В ранее опубликованных работах обсуждалось значение коронарной кальцификации у пациентов без подтвержденной ИБС в сравнении с различными формами ИБС [5].

Следует также отметить, что в настоящее время в научных публикациях все чаще упоминается существование связи кальцификации КА с нарушениями метаболизма костной ткани [6]. Однако однозначных результатов, подтверждающих или опровергающих такую связь, до сих пор не получено. В литературе имеются данные и о связи прогрессирования кальцификации КА с нарушениями обмена костной ткани, например, у пациентов с выраженным нарушением функции почек, а также в общей популяции [7, 8]. Для больных ИБС такой информации найдено не было.

Цель исследования – изучить связь степени выраженности кальцификации КА, остеопенического синдрома (ОС) и клинического течения ИБС у мужчин после коронарного шунтирования (КШ) по данным длительного (3–5 лет) наблюдения.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 111 мужчин, госпитализированных в 2011–2013 гг. в кардиологическое отделение ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с клинической картиной стабильной ИБС для выполнения реваскуляризации миокарда методом КШ с использованием искусственного кровообращения. Критериями включения являлись возраст моложе 75 лет; наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Не включались пациенты с IV ФК стенокардии и хронической сердечной недостаточностью IV ФК по классификации NYHA; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, для которой характерно развитие ОС: с онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го

типа), заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, приемом кортикостероидов более 3 мес.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ КПССЗ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем включенным больным выполняли полипроекционную коронарографию (КГ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), денситометрию, эхокардиографию, цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА).

Полипроекционную КГ проводили с использованием ангиографической установки Innova. Оценивали варианты поражения КА: одно-, двух- и трехсосудистое. Кроме того, использовали шкалу SYNTAX для объективной оценки тяжести коронарного атеросклероза, при этом умеренное поражение определяли при наличии <22 баллов, тяжелое – от 22 до 32 баллов, крайне тяжелое – более 32 баллов. Медиана значения оценки по шкале SYNTAX составила 21,9 (межквартильный интервал: 20,0–23,8) балла.

МСКТ выполняли с целью количественной оценки кальциноза КА на 64-срезовом компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo. Кальциевый индекс сосудов оценивали по методу Агатстона [медиана составила 780,5 (межквартильный интервал: 625,3–935,7) балла], и при выявлении кальциноза его классифицировали по 4 степеням: индекс 1–10 баллов – минимальный, 11–100 баллов – средний, 101–400 баллов – умеренный, ≥401 балла – выраженный кальциноз. Кальциевый индекс более 400 баллов исходно выявлен в 57,6% (n=64) случаев, тогда как через 3–5 лет – в 72,9% (n=43).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 по минеральной плотности кости (г/см^3) и показателям Т-критерия, представляющего собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции в шейке бедренной кости (ШБК) и поясничном отделе позвоночника (тела позвонков L_I–L_{IV}). Интерпретацию результатов денситометрии по Т-критерию проводили согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007). Значение Т-критерия менее –2,5 стандартного отклонения расценивали как остеопороз, от –1,0 до –2,5 стандартного отклонения – как остеопению, от +2,5 до –1 стандартного отклонения – как нормальные показатели МПКТ.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

В 2016 г. через 3–5 лет наблюдения у 111 пациентов по данным базы органа ЗАГС оценили прогноз (статус жив/умер). Средняя длительность периода наблюдения составила 4,2 года. Летальность за указанное время составила 11,7% (умерли 13 больных): в 11 случаях – кардиоваскулярная смерть, в 2 – смерть от неустановленных причин.

У 59 пациентов (57% от числа 98 выживших пациентов), давших согласие на повторное посещение исследовательского центра, на отдаленном этапе наблюдения дополнительно проведены оценка объема получаемой терапии; выявление повторных госпитализаций и новых жалоб в течение периода наблюдения; оценка достижения целевых значений липидограммы и артериального давления; определение результатов лабораторных анализов и подсчет баллов по шкале кальцификации КА при повторной МСКТ. Оказались потеряны для контакта или не желали отвечать на вопросы по телефону 39 пациентов.

«Конечные точки», определяемые как повторные госпитализации и прогрессирование ИБС, выявлены у 11 (18,6%) из 59 обследованных пациентов. Так, у всех пациентов с конечными точками регистрировалась клиническая картина возвратной стенокардии. При этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы	61 (55-65)
ИМТ, кг/м^2	24,8 (27,5–29,4)
Курение	66 (59,5)
АГ	101 (91)
ПИКС	88 (79,3)
Инсульт	6 (5,4)
СД 2-го типа	20 (18)
ФВ ЛЖ, %	57 (48-63)
Стенозы БЦА более 50%	20 (18)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	103 (85–123)
Наличие остеопении (ШБК)	58 (52,3)
Наличие остеопороза (ШБК)	31 (27,9)
Наличие остеопении (ПОП)	45 (40,5)
Наличие остеопороза (ПОП)	4 (3,6)

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me (QL-QU) или абсолютного числа больных (%). ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; БЦА – брахиоцефальные артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ШБК – шейка бедренной кости; ПОП – поясничный отдел позвоночника.

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

один пациент через 1 год после КШ перенес инфаркт миокарда (ИМ), еще один пациент – стентирование КА другой локализации.

В отношении терапии следует отметить, что при выписке всем 111 пациентам назначены статины в максимально переносимых дозировках. При этом на этапе повторного наблюдения высокие дозы статинов принимали только 12 (20,3%) из 59 обследованных больных, а уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л по результатам анализа зарегистрирован только у 4 (6,8%) пациентов и ни у одного – менее 1,5 ммоль/л.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала – нижнего и верхнего квартилей [QL–QU] с учетом отсутствия нормального распределения. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для выявления связей количественных показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли одно- и многофакторный анализ с применением линейной регрессии. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Исходная клинико-анамнестическая характеристика 111 пациентов-мужчин с ИБС на госпитальном этапе перед запланированным КШ была подробно представлена нами в ранее опубликованных работах [6, 9].

Самые «яркие» закономерности выявлены в группе пожилых пациентов, у которых определена ассоциация количественных параметров кальцификации КА (CaScore) со снижением МПКТ и тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX [10].

В настоящем исследовании установлено, что из всех клинико-анамнестических факторов с летальностью в основной группе больных (n=111) ассоциирован только один предиктор – курение (отношение шансов – ОШ 9,8 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,2 до 78,1; p=0,01). Не выявлено связи летальности ни с индексом кальциноза КА, ни с оценкой по шкале SYNTAX, ни с Т-критерием, ни с поражением БЦА.

В дальнейшем у 72 пациентов, у которых помимо статуса «жив/умер» были известны подробные данные об остальных кардиоваскулярных «конечных точках» через 3–5 лет наблюдения после КШ (возобновление стенокардии, ИМ), проведен анализ факторов, ассоциированных с прогнозом. Выявлена лишь тенденция к повышению медианы индекса кальциноза КА на 15% у пациентов с «конечными точками» – от 571,55 (182,85–1174,65) до 657,55 (248,40–1064,0) балла; p=0,087. С описанны-

Таблица 2. Клинические показатели у пациентов с различной тяжестью кальцификации КА исходно и через 3–5 лет наблюдения после КШ

Показатель, %	Исходно		Отдаленный этап наблюдения	
	CaScore ≤400 баллов (n=24)	CaScore >400 баллов (n=35)	CaScore ≤400 баллов (n=16)	CaScore >400 баллов (n=43)
Остеопороз	16,8	31,4	31,2	23,3
Остеопения	50,0	51,4	50	51,2
Курение	33,3*	62,9*	56,2	48,8
	*p=0,026, χ^2=12,9		–	
ХСН II–III ФК	95,8	94,3	100	93
МФА (любые некоронарные стенозы)	37,5	51,4	50	44,2
ПИКС	12,5	31,4	25	23,3
АГ	70,8	97,1	81,2	88,37
Инсульт	4,2	2,9	0	4,65
СД	16,7	22,9	18,7	20,9
ИМТ >30 кг/м^2	19,1	23,4	18,7	30,2
Более 3 поражений	54,2*	74,3*	56,2	69,7
	*p=0,037, χ^2=11,8		–	
Конечные точки через 3–5 лет наблюдения	12,5	22,9	6,25	23,3
ХСН II–III ФК через 3–5 лет наблюдения	95,8	94,3	87,5	97,7
МФА через 3–5 лет наблюдения	58,3	80	75	69,8
Прогрессирование МФА	41,7	37,1	50	34,9

КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; МФА – мультифокальный атеросклероз; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии. В таблице * и # указаны достоверные различия, в остальных случаях достоверные различия в группах отсутствовали.

ми ранее клинико-анамнестическими данными, тяжестью поражения КА и БЦА ассоциации не получено.

В следующий анализ были включены 59 пациентов с известными прогнозом, объемом получаемой терапии и результатами дополнительного обследования через 3–5 лет наблюдения. Зарегистрированы следующие характеристики коронарного кальциноза: средний индекс кальциноза составил 1152,1 (882,6–1421,6) балла, что на 36% выше от исходного (p=0,0001). Индекс CaScore более 400 баллов выявлен у 43 (72,9%) пациентов (исходно – у 57,6%).

Анализ связи тяжести коронарного кальциноза с различными клинико-анамнестическими данными и результатами дополнительного инструментального обследования КА и БЦА (табл. 2), полученными исходно и через 3–5 лет наблюдения, позволил выявить ряд статистически значимых ассоциаций. Установлено, что исходный индекс CaScore >400 баллов ассоциируется с курением (ОШ 3,4 при 95% ДИ от 1,1 до 10,1) и с многососудистым поражением КА (ОШ 1,4 при 95% ДИ от 0,9 до 3,9). Исходно не была выявлена связь между индексом кальциноза КА и степенью стенозов БЦА. Однако при длительном наблюдении определена средней силы положительная корреляция между тяжестью кальцификации КА и выраженностью стенозов БЦА (r=0,28; p=0,029).

Однофакторный анализ количественных данных, представленных в табл. 3, выявил ряд достоверных различий между пациентами с наличием и без тяжелого коронарного кальциноза на разных этапах оценки. Так, на дооперационном этапе наблюдения у пациентов с индексом кальцификации КА более 400 баллов наблюдалась тенденция к выявлению более низких значений Т-критерия и статистически значимо более высокая средняя балльная оценка тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, а также положительная корреляция (r=0,25; p=0,048) между индексом кальцификации и количеством пораженных КА.

У пациентов с индексом кальцификации КА более 400 баллов, оцененном на отдаленном этапе наблюдения, обнаружены более низкие исходные (определяемые на дооперационном этапе) уровни триглицеридов.

У 30 (50,8%) пациентов тяжелый коронарный кальциноз в долгосрочном периоде наблюдения сохранялся неизменным. У 5 (8,5%) пациентов с исходным CaScore > 400 баллов через 3–5 лет отмечалось значительное снижение интенсивности кальциноза КА (CaScore ≤400 баллов). Вновь выявленный тяжелый коронарный кальциноз регистрировался у 13 (22%) пациентов. У 43 (72,9%) пациентов с индексом CaScore >400 баллов регистрировалось дальнейшее прогрессирование коронарного кальциноза (повышение балльной оценки). Еще у 11 (18,6%) пациентов индекс ≤400 баллов был зарегистрирован на обоих этапах наблюдения.

Для анализа клинико-прогностической значимости прогрессирования коронарного кальциноза условно сформированы 3 группы. В 1-ю вошли 20 (34%) пациентов с некоторым регрессом индекса кальцификации (n=10, 16,9%) или незначительным его повышением через 3–5 лет (не более чем на 50 баллов от исходных значений; n=10, 16,9%), во 2-ю – 18 (31%) пациентов с увеличением индекса на 51–300 баллов от исходных значений, в 3-ю – 21 (35%) пациент с увеличением индекса на 301 балл и более от исходных значений.

Таким образом, у пациентов с ИБС мужского пола в течение 3–5 лет наблюдения после КШ выявлена разнонаправленная динамика кальциноза КА, однако в большинстве случаев – 39 (66%) из 59 больных – это было значительное прогрессирование коронарного кальциноза, что, вероятно, может ассоциироваться с ухудшением клинических признаков основного заболевания.

Тем не менее статистически значимых различий в клинических и прогностических параметрах между сформированными группами получено не было, однако выявлена тенденция к более высокой исходной частоте курения и мультифокального атеросклероза в группе пациентов без прогрессирования кальциноза КА (табл. 4). Кроме того, только в этой группе имелись незначимое снижение частоты курения через 3–5 лет на 15% (p=0,32), более

Таблица 3. Лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с различной выраженностью кальцификации КА исходно и через 3–5 лет наблюдения

Исходные данные	Исходно		Через 3–5 лет	
	CaScore ≤400 баллов (n=24)	CaScore >400 баллов (n=35)	CaScore ≤400 баллов (n=16)	CaScore >400 баллов (n=43)
Т-критерий (ШБК) до КШ	–1,40* [–2,12; –0,66]	–2,12* [–2,61; –1,31]	–2,09 [–2,46; –1,40]	–1,86 [–2,48; –0,71]
	*p=0,06; r= –0,24, p=0,06		p>0,05	
SYNTAX Score до КШ	17,25* (10,50–24,25)	23,00* (13,00–28,50)	17,25 (11,50–24,25)	22,0 (14,0–28,0)
	*p=0,042; r=0,26, p=0,041		p>0,05	
Триглицериды до КШ, ммоль/л	1,82 (1,32–2,33)	1,63 (1,23–1,84)	1,93* (1,75–2,52)	1,60* (1,17–1,82)
	p>0,05		*p=0,005; r= –0,36; p=0,005	

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me (QL-QU).
КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; ШБК – шейка бедренной кости.

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

Таблица 4. Характеристика пациентов с прогрессированием коронарного кальциноза в течение 3–5 лет наблюдения

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа, n=18	3-я группа, n=21	p
Курение до КШ, %	70	33,3	37,6	0,07
МФА (любые стенозы) до КШ, %	60	44,4	33,3	0,087
Т-критерий (ШБК) до КШ	–1,79 [–2,54; –1,39]	–2,16 [–2,48; –1,31]	–1,53 [–2,19; –0,66]	>0,05
SYNTAX Score до КШ	16,5 (12,5–22,8)	22,3 (17,0–28,0)	24,0 (13,0–28,0)	>0,05
Возраст до КШ, годы	57,0 (54,0–64,0)	61,5 (55,0–66,0)	61,0 (55,0–65,0)	>0,05
Кальциевый индекс КА через 3–5 лет после КШ	386,5 (149,2–995,1)	524,0 (382,5–1025,9)	1908,7 (1346,9–2655,3)	0,0002

Данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей – Me (QL–QU). КШ – коронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз; КА – коронарные артерии; ШБК – шейка бедренной кости.

Таблица 5. Результаты линейного регрессионного анализа с пошаговым отбором независимых факторов, являющихся предикторами прогрессирования коронарного кальциноза

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	стандартная ошибка	бета		
Константа	701,597	190,490	–	3,683	0,001
Т-критерий (ШБК)	229,476	93,559	0,311	2,453	0,017

ШБК – шейка бедренной кости.

высокая частота приема статинов (95%), более молодой возраст пациентов. Как и следует ожидать, кальциевый индекс через 3–5 лет наблюдения достоверно выше оказался в 3-й группе прогрессирования, тогда как исходно этот показатель не различался.

Линейный регрессионный анализ с пошаговым отбором позволил установить, что из всех описанных ранее показателей предиктором прогрессирования коронарного кальциноза оказался только Т-критерий, оцененный по данным денситометрии бедренной кости (табл. 5). Так, медиана повышения в течение 3–5 лет наблюдения индекса кальцификации КА у пациентов без нарушений МПКТ составила 333,4 (12,9–644,5), у пациентов с остеопенией – 136,6 (12,9–355,9), с остеопорозом – 81,5 (–476,1–379,4).

Таким образом, у мужчин с ИБС и исходно более тяжелыми проявлениями ОС в отдаленном периоде наблюдения регистрировалось статистически значимо меньшее увеличение индекса CaScore КА. Клинико-прогностическая значимость выявленного феномена требует дальнейшего уточнения.

Обсуждение

Ранее динамика коронарного кальциноза оценивалась в работе M.J. Budoff и соавт. (2010). Было выявлено, что у пациентов без установленного диагноза ИБС (n=4 609) при включении в исследование наряду с тяжестью кальцификации КА негативную прогностическую значимость имело прогрессирование коронарного кальциноза [11].

В настоящем исследовании определено, что прогрессирующее течение коронарной кальцификации выявлено у большинства пациентов – 66%, течение без существенной динамики – у 16,9%, течение с регрессией кальциноза – у 16,9%.

Клиническая значимость выявленных динамических изменений требует уточнения. Морфологически кальцификация КА может быть разнообразной, подтверждением чему является наличие группы пациентов с регрессом кальцификации.

В настоящем исследовании не выявлено связи тяжести коронарной кальцификации со значимыми клиническими параметрами и конечными точками. Следует отметить, что у пациентов с ИБС в отличие от обследуемых лиц без клинических признаков коронарного атеросклероза прогностическая значимость кальциноза КА исследовалась значительно реже. По данным исследования SYNTAX, кальциноз КА ассоциировался с общей летальностью, тогда как для сердечно-сосудистых катастроф достоверных результатов получено не было [12]. По данным K. Ertelt и соавт. (2013), выраженный кальциноз КА ассоциировался со всеми неблагоприятными исходами после КШ [13].

В силу того что имеющиеся данные о клинико-прогностической значимости коронарного кальциноза и его прогрессирования у пациентов с установленным диагнозом ИБС носят противоречивый характер [6, 9, 10], актуальным представляется выявление ассоциаций коронарной кальцификации и ее долговременной динамики с различными показателями гомеостаза пациента с ИБС в частности, с ОС.

Так, в работе J.A. Hyder и соавт. (2008) остеопороз оказался независимым предиктором развития кальциноза КА и аорты у мужчин и женщин [14]. По данным иссле-

дования других авторов, такая связь существовала только у пациентов с метаболическим синдромом, но не у больных без такового [15]. Еще в одной работе сниженная МПКТ достоверно ассоциировалась с кальцификацией КА только у женщин с ИБС, тогда как для кальцификации аорты были выявлены связи с низкой МПКТ и у мужчин, и у женщин [16].

Обратная связь МПКТ с выраженностью кальциноза КА, аорты и сонных артерий по результатам одно- и многофакторного анализов была выявлена только у афроамериканцев с сахарным диабетом 2-го типа [17]. В других работах обсуждается негативная прогностическая значимость кальциноза КА, реализующаяся через сердечно-сосудистые катастрофы, а также через тяжесть проявлений остеопороза у пожилых пациентов [3, 4].

Следует отметить, что сочетанное рассмотрение нарушений плотности костной ткани и кальцификации КА актуально не только ввиду изучения возможной связи этих двух патологий, но и вследствие существующих по сей день дискуссий о природе и характере внекостной «минерализации» органов и тканей. Так, в одном из морфологических исследований было показано, что в пораженных атеросклерозом артериях выявляется структура ткани, подобная кости [18]. Предполагается, таким образом, что интраваскулярно протекают процессы как «образования», так и «резорбции костной ткани», что может обусловливать связь костного обмена и кальцификации КА.

При анализе клинических данных об ассоциации кальциноза КА с различными факторами на госпитальном этапе включения пациентов в исследование выявлена его связь только с курением и выраженным коронарным атеросклерозом. В литературе данные о связи с перечисленными факторами весьма противоречивы [19–21]. Возможно, это обусловлено особенностью терапии на протяжении всего периода наблюдения в обследуемой нами группе больных. Кроме того, не исключаются и этнические различия в ассоциации курения с кальцинозом КА, что было ранее установлено N. Hirooka и соавт. [22].

При изучении связи кальциноза КА с МПКТ нами были получены противоречивые данные. Не было выявлено явной связи наличия остеопороза/остеопении с выраженностью кальциноза КА на этапе включения пациентов в исследование и через 3–5 лет наблюдения. Однако была выявлена тенденция к снижению Т-критерия (ШБК) у пациентов с тяжелым коронарным кальцинозом на этапе включения. Данные литературы о связи кальциноза КА с МПКТ также неоднозначные. Имеются исследования, в которых показаны гендерные особенности в ассоциации остеопороза с кальцинозом КА. Ассоциация остеопороза и кальциноза КА может быть обусловлена как наличием ряда общих факторов риска развития этих патологий, так и более тонкими патофизиологическими механизмами [23–25].

Значимым фактом является то, что в собственном исследовании при проведении линейного регрессионного анализа для долгосрочного периода была выявлена несколько неожиданная ассоциация – снижение Т-критерия (ШБК) явилось предиктором более медленного нарастания индекса кальциноза КА в долгосрочном периоде. В литературе нами было найдено возможное объяснение данной зависимости. M. Jeziorska и соавт. (1998) в стенке артерии, пораженной атеросклерозом, гистологически выявлено наличие остеокластоподобных клеток, которые располагались по краям костно-подобных структур [26]. Как известно, остеокласты образуются из моноцитов, а также из макрофагов при контакте с кальцием [27]. Таким образом, атеросклеротическая бляшка богата предшественниками остеокластов, что может привести к резорбции аналога костной ткани в КА. Возможно, именно это объясняет парадоксальные результаты собственного исследования и косвенно может подтверждаться тем, что ранее были доказаны про- и антикальцифицирующие эффекты макрофагов в зависимости от пути их активации и от микроокружения макрофагов у пациентов с наличием коронарного атеросклероза и без такового [28, 29].

Выявленный факт может также объясняться приемом статинов, которые, как ранее было доказано, приводят к увеличению выраженности кальциноза КА [30] и МПКТ [31].

В отдаленном периоде наблюдения нами установлена связь между тяжестью поражения БЦА и коронарным кальцинозом, при этом исходно на госпитальном этапе наблюдения такой связи выявлено не было. Известно, что количество кальция может коррелировать с общим объемом атеросклеротической бляшки в КА [32]; таким образом, то, что атеросклероз является мультифокальным заболеванием, объясняет полученные нами результаты.

Несмотря на многочисленные данные о возможной высокой прогностической значимости кальциноза КА [33] для первичной профилактики в общей популяции, в настоящем исследовании у пациентов, имевших диагноз ИБС, таковой выявлено не было. Можем предполагать, что увеличение количества наблюдений за пациентами с ИБС и их продолжительности может скорректировать полученные результаты.

Заключение

Выраженный кальциноз коронарных артерий у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца, госпитализированных в стационар с целью проведения операции коронарного шунтирования, исходно выявлен в 57,6% случаев. В динамике через 3–5 лет наблюдения

частота выраженного коронарного кальциноза недостоверно возрастает на 15% (p=0,09). Однако динамика прогрессирования коронарной кальцификации оказалась не связана ни с неблагоприятным прогнозом, ни с тяжестью клинического течения ишемической болезни сердца в отдаленном послеоперационном периоде. При этом получены данные об отрицательной связи между прогрессированием кальцификации коронарных артерий и нарушением минеральной плотности шейки бедренной кости.

На момент включения в настоящее исследование (до проведения коронарного шунтирования) выявлена связь между коронарным кальцинозом и курением, снижением Т-критерия, определяемого по данным денситометрии шейки бедренной кости. В отдаленном периоде наблюдения установлена зависимость между тяжестью поражения брахиоцефальных артерий и коронарным кальцинозом, при этом исходно такой связи выявлено не было.

Information about the author:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Zykov Michail V. – MD.

E-mail: mvz83@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(1):127–42. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.012
2. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014;34(4):724–36. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302642
3. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. Renal Replacement Therapy. 2017;3(1). DOI: 10.1186/s41100-017-0094-y
4. Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, Schulman-Marcus J, O'Hartaigh BWJ, Gransar H et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcium Scoring Among Low-Intermediate Risk Women and Men. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2016;9(4). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003742
5. Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. General factors of formation and progression. Atherosclerosis. 2016;12(4):68–78. [Russian: Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз. 2016;12(4):68–78]
6. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA, Hryachkova ON, Voronkina AV et al. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopoenia/Osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(7):691–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.002
7. Malluche HH, Blomquist G, Monier-Faugere M-C, Cantor TL, Davenport DL. High Parathyroid Hormone Level and Osteoporosis Predict Progression of Coronary Artery Calcification in Patients on Dialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;26(10):2534–44. DOI: 10.1681/ASN.2014070686
8. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. Osteoporosis International. 2008;19(8):1161–6. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
9. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V., Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Kokov A.N. et al. Association of osteopontin level with coronary atherosclerosis and osteoporosis in male patients with stable coronary artery disease. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;4(25):40–8. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Коков А.Н. и др. Связь концентрации остеопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;4(25):40–8]
10. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. The relationship between lipid, calcium and phosphorus metabolism, severety of coronary artery lesions and osteopenia in elderly patients with coronary artery disease. Creative Cardiology. 2016;10(2):117–27. [Russian: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2016;10(2):117–27]. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.02.02
11. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D et al. Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3(12):1229–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.08.018
12. Bourantas CV, Zhang Y-J, Garg S, Mack M, Dawkins KD, Kappetein AP et al. Prognostic implications of severe coronary calcification in patients undergoing coronary artery bypass surgery: An analysis of the SYNTAX Study: Coronary Calcification and Prognosis in CABG. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2015;85(2):199–206. DOI: 10.1002/ccd.25545
13. Ertelt K, Généreux P, Mintz GS, Reiss GR, Kirtane AJ, Madhavan MV et al Impact of the Severity of Coronary Artery Calcification on Clinical Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). The American Journal of Cardiology. 2013;112(11):1730–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.038
14. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. American Journal of Epidemiology. 2008;169(2):186–94. DOI: 10.1093/aje/kwn303
15. Lee HT, Shin J, Lim Y-H, Kim BK, Kim YT, Lee JU et al. The Relationship Between Coronary Artery Calcification and Bone Mineral Density in Patients According to Their Metabolic Syndrome Status. Korean Circulation Journal. 2011;41(2):76. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.2.76
16. Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Samelson EJ. QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular

and Valvular Calcification: The Framingham Study: Bone density and vascular and valvular calcification. Journal of Bone and Mineral Research. 2015;30(10):1767–74. DOI: 10.1002/jbmr.2530
17. Divers J, Register TC, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ et al. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. Journal of Bone and Mineral Research. 2011;26(7):1554–60. DOI: 10.1002/jbmr.389
18. Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, Myśliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2012;18(1):RA1-11. PMID: 22207127
19. Lutai M.I., Golikova I.P. Calcification of the aorta and coronary arteries in patients with chronic ischemic heart disease: age and gender characteristics, the relationship with risk factors. Ukrainian Journal of Cardiology. 2017;1:25–31. [Russian: Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска. Украинский кардиологический журнал. 2017;1:25–31]
20. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary Artery Calcification: pathogenesis and prognostic implications. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(17):1703–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.017
21. Berezin AE, Kremzer AA. Serum Uric Acid as a Marker of Coronary Calcification in Patients with Asymptomatic Coronary Artery Disease with Preserved Left Ventricular Pump Function. Cardiology Research and Practice. 2013;2013:1–7. DOI: 10.1155/2013/129369
22. Hirooka N, Kadowaki T, Sekikawa A, Ueshima H, Choo J, Miura K et al. Influence of cigarette smoking on coronary artery and aortic calcium among random samples from populations of middle-aged Japanese and Korean men. Journal of Epidemiology and Community Health. 2013;67(2):119–24. DOI: 10.1136/jech-2011-200964
23. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(10):587–98. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.120
24. Kokov A.N., Masenko V.L., Tarasov R.S., Barbarash O.L., Malyuta E.B., Sigareva A.A. et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. Therapeutic Archive. 2014;86(3):65–70. [Russian: Коков А.Н., Масенко В.Л., Тарасов Р.С., Барбараш О.Л., Малюта Е.Б., Сигарева А.А. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014;86(3):65–70]
25. Verbovoy A.F., Mitroshina E.V., Pashentseva A.V. Association between pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis. Obesity and metabolism. 2016;13(4):8–14. [Russian: Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):8–14]. DOI: 10.14341/omet201648-14
26. Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE. Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries. Virchows Archiv: An International Journal of Pathology. 1998;433(6):559–65. PMID: 9870690
27. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular Calcification: Mechanisms and Clinical Ramifications. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004;24(7):1161–70. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42
28. Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2016;310(10):C788–99. DOI: 10.1152/ajpcell.00370.2015
29. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nature Reviews Immunology. 2008;8(12):958–69. DOI: 10.1038/nri2448
30. Henein M, Granåsen G, Wiklund U, Schmermund A, Guerci A, Erbel R et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. International Journal of Cardiology. 2015;184:581–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.072
31. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J. Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine. 2016;95(22):e3042. DOI: 10.1097/MD.0000000000003042
32. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eht296
33. Korok E.V., Sumin A.N. Current issues of CHD diagnosis in materials of the Russian Cardiology Congress (Ekaterinburg, 20–23 September 2016). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;1:131–40. [Russian: Корок Е.В., Сумин А.Н. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20–23 сентября 2016 г.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;1:131–40]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1-131-140

Поступила 28.06.18 (Received 28.06.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234

Фролова Е. В., Вачёв А. Н., Морковских Н. В., Корытцев В. К.
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, внутрисосудистая ренальная симпатическая денервация, целевой уровень артериального давления, алгоритм отбора.

Ссылка для цитирования: Фролова Е. В., Вачёв А. Н., Морковских Н. В., Корытцев В. К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. Кардиология. 2019;59(4):21–25.

Резюме

Цель исследования. Разработка алгоритма отбора больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ) для проведения внутрисосудистой ренальной симпатической денервации (ВРСД). *Материалы и методы.* Обследовали 284 пациентов с установленной резистентной АГ. На первом этапе исключали наиболее распространенные причины вторичных АГ. При этом у 247 (86,9%) больных был установлен вторичный характер АГ, у 37 (13,1%) – эссенциальная АГ. На втором этапе больным эссенциальной АГ назначали 3–5-компонентную гипотензивную терапию и на этом фоне проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Выполнение процедуры ВРСД считали показанной только при условии, что среднее суточное АД, по данным СМАД, сохранялось выше 150 и 100 мм рт. ст., а время повышенного АД составляло более 60% в течение суток. Такое течение АГ и показания к выполнению ВРСД были установлены у 13 (35%) из 37 больных. Для проведения ВРСД был использован высокочастотный генератор. Собственно абляцию выполняли катетером Symplicity с мощностью подачи энергии не более 8 Вт. Результаты ВРСД оценивали через 1, 6, 9, 12, 24 и 28 мес. Критерии оценки – возможность достижения целевого уровня АД и градиента снижения давления в послеоперационном периоде. *Результаты.* У 11 (85%) удалось достичь целевого уровня АД на фоне минимальных доз гипотензивных препаратов, что подтверждено данными СМАД. Показано достоверное снижение уровня среднего суточного систолического АД (с 173,9±14,9 до 143±21,3 мм рт. ст.; $p<0,05$) и диастолического АД (с 108,2±8,7 до 91,4±13,8 мм рт. ст.; $p<0,05$), а также индекса времени повышенного систолического АД (с 78,2±14,6 до 49,8±29,6%; $p<0,05$). Наилучший эффект был достигнут у больных, у которых длительность АГ до процедуры составляла менее 7 лет. Ни у одного из больных за период наблюдения после ВРСД не возникали эпизоды сосудистой мозговой недостаточности, прогрессирования сердечной недостаточности. *Заключение.* При определении показаний к билатеральной ВРСД необходимо руководствоваться такими критериями, как исключение симптоматической АГ и объективные доказательства резистентности АГ (по данным СМАД на фоне гипотензивной терапии).

Frolova E. V., Vachev A. N., Morkovskikh N. V., Koryttsev V. K.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation

Keywords: resistant arterial hypertension; intravascular renal sympathetic denervation; target blood pressure level.

For citation: Frolova E. V., Vachev A. N., Morkovskikh N. V., Koryttsev V. K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. Kardiologiia. 2019;59(4):21–25.

Summary

Purpose: elaboration of algorithm for selection of patients with resistant arterial hypertension (AH) for Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation (CBRSD). *Materials and methods*. We examined 284 patients with resistant AH. On stage 1 we excluded most frequent causes of secondary AH. In 247 patients (86.9%) we established secondary character of AH, in 37 patients (13.1%) AH was found to be essential. On stage 2 patients with essential AH were given 3–5 component hypotensive therapy. At the background of this therapy we conducted 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). CBRSD procedure was considered indicated if according to ABPM average 24-hour blood pressure (BP) was above 150 and 100 mm Hg, and 24-hour elevated BP load exceeded 60%. In 13 of 37 patients (35%) BP level satisfied these conditions. For CBRSD we used high frequency generator. Ablation was performed using the Symplicity Catheter. Results were assessed in 1, 2, 9, 12, and 28 months. *Results*. Target BP level at the background of minimal doses of hypotensive drugs was achieved in 11 patients (85%), what was confirmed by ABPM data. Levels of mean 24–4 hour systolic and diastolic BP significantly decreased from 173.9±14.9 to 143±21.3, $p<0.05$, and from 108.2±8.7 to 91.4±13.8 mm Hg., $p<0.05$, respectively. Index of elevated systolic BP time decreased from 78.2±14.6 to 49.8±29.6%, $p<0.05$. Best effect was achieved in patients

with AH duration before the procedure less than 7 years. None of the patients had episodes of cerebral vascular insufficiency or heart failure progression. *Conclusion*. While determining indications to bilateral CBRSD one should be governed by such criteria as exclusion of symptomatic AH and objective proofs of AH resistance (according to ABPM at the background of hypotensive therapy).

Проблема лечения больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ) остается актуальной [1–3]. В многочисленных исследованиях показано, что не более чем у 5–17% больных, получающих лечение по поводу АГ, удается достичь стойкого снижения артериального давления (АД) [4].

Негативные последствия для больного, страдающего резистентной АГ, очевидны [5, 6]. В исследовании РЕГАТА показано, что частота поражения органов-мишеней у таких больных весьма значительна: у 55% развивается гипертрофия левого желудочка, у 23% – микроальбуминурия, более чем у 8% – стойкая азотемия [7]. Кроме того, установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких больных возрастает в 2,5 раза по сравнению с пациентами, у которых АГ поддается коррекции [8].

Одним из механизмов развития резистентной АГ является активация симпатической части вегетативной нервной системы. Это приводит к стимуляции выброса ренина, усилению канальцевой реабсорбции натрия и снижению почечного кровотока. Афферентные сигналы из почек влияют на центральные эфферентные симпатические сигналы и, таким образом, прямым путем усиливают нейрогенную АГ [9].

Одним из новых методов лечения больных с резистентной АГ является внутрисосудистая ренальная симпатическая денервация (ВРСД). Суть данного метода заключается в том, что посредством радиочастотной абляции проводят подавление активности симпатических нервных волокон в стенке почечной артерии (ПА) [10–12].

Первые рандомизированные исследования (Simplicity HTN-1 и HTN-2) показали, что данное вмешательство может приводить к стойкому снижению АД [13, 14]. Но законченное в 2014 г. исследование Simplicity HTN-3 не подтвердило эти данные [15, 16]. Анализ дизайна этого исследования показал несколько возможных причин отрицательного результата. Так, возникают вопросы по критериям подбора и оценке не всех больных, вошедших в группы исследования, отмечены технические «огрехи» и несовершенство технических устройств для процедуры, не всегда прослеживается последовательность ведения больных после процедуры ВРСД [17, 18]. Кроме того, не разработаны критерии, позволяющие прогнозировать клинический эффект после процедуры [19]. Поэтому вопросы отбора больных для выполнения процедуры и поиска стандартов ведения пациентов до и после процедуры следует признать нерешенными.

Цель исследования: разработать алгоритм отбора больных с резистентной АГ для проведения процедуры ВРСД.

Материалы и методы

За период с мая 2014 г. по май 2017 г. на обследовании и лечении в клинике находились 284 пациента с установленной резистентной АГ. При отборе больных на процедуру билатеральной ВРСД на первом этапе исключали наиболее распространенные причины вторичных АГ. Для этого всем больным выполняли компьютерную томографию надпочечников, ультразвуковое исследование почек, ультразвуковую допплерографию и цветовое дуплексное сканирование ПА и брахиоцефальных артерий, трансфеморальную аортографию с исследованием ПА, эхокардиографию. У всех пациентов оценивали скорость клубочковой фильтрации, исследовали уровень гормонов надпочечников и щитовидной железы, гликированного гемоглобина, проводили консультации кардиолога, эндокринолога, психоневролога.

На все исследования были получены информированные согласия пациентов в соответствии с протоколом, утвержденным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ».

После обследования у 247 (86,9%) больных была установлена симптоматическая АГ, у 37 (13,1%) – эссенциальная АГ (см. табл. 1).

После исключения симптоматической АГ на втором этапе у больных с эссенциальной АГ объективно доказывали резистентный характер АГ. Для этого проводили коррекцию гипотензивной терапии (назначали 3–5-компонентную гипотензивную терапию) и проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Выполнение процедуры ВРСД считали показанным при условии, что среднее суточное АД сохранялось выше 150 и 100 мм рт. ст. При этом

Таблица 1. Выявленные причины АГ у обследованных больных (n=284)

Показатель	Абс. число	%
Гормонально-активные опухоли надпочечников	41	14,5
Стеноз почечных артерий	83	29,2
Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий	46	16,1
Поражение паренхимы почек	36	12,2
Гипоталамо-диэнцефальная дисфункция	41	14,7
Эссенциальная АГ	37	13,1

АГ – артериальная гипертензия.

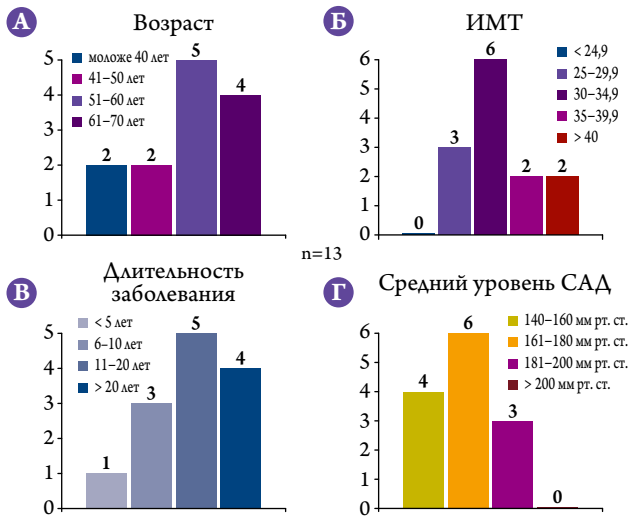

Рис. 1. Распределение больных по возрасту (А), индексу массы тела (Б), длительности заболевания (В) и среднему уровню систолического АД (Г).

ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

продолжительность повышенного АД, по данным СМАД, составляла более 60% в течение суток.

После обследования из 37 больных у 13 (35%; 6 мужчин и 7 женщин) были установлены показания к проведению процедуры ВРСД и им была выполнена билатеральная ВРСД. Распределение больных по возрасту, индексу массы тела, среднему уровню АД и длительности заболевания представлено на рис. 1.

Для проведения ВРСД был использован высокочастотный генератор. Собственно абляцию выполняли катетером Simplicity с мощностью подачи энергии не более 8 Вт.

Доступ осуществляли через бедренную артерию под сочетанной анестезией и постоянным мониторингом основных витальных функций.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ Excel 2007, SPSS 17.0 и «Биостатистика». Был проведен однофакторный дисперсионный анализ с использованием теста Мак-Немара (для 2 групп связанных совокупностей). Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$ (при вероятности безошибочного прогноза P=95%)

Результаты

Результаты оценивали через 1, 6, 9, 12, 24 и 28 мес после ВРСД. Критерии оценки – возможность достижения целевого уровня АД и оценка градиента снижения давления в послеоперационном периоде.

В ближайшем послеоперационном периоде у всех 13 пациентов после процедуры ВРСД отмечали снижение АД. У 2 больных градиент снижения давления составил 10–20 мм рт. ст., у 3–20–40 мм рт. ст., у 8–40 мм рт. ст. и более. После вмешательства продолжалась коррекция гипотензивной терапии. Целевой уровень АД у всех больных был достигнут через 3–4 дня после процедуры. При осмотре через 1 мес у всех больных сохранялся гипотензивный эффект.

Отдаленные результаты через 6 мес после ВСРД были оценены у всех 13 пациентов. У 2 пациентов АГ вновь стала носить резистентный характер. Это были больные, у которых продолжительность заболевания составляла более 20 лет. У 1 пациентки для достижения целевого уровня АД потребовалось усиление гипотензивной терапии. У 10 пациентов сохранялся целевой уровень АД на фоне минимальных доз гипотензивных препаратов.

У 11 больных период наблюдения составил 9 мес, у 10 больных – 12 мес, у 5 больных результаты были оценены через 28 мес после операции. Результаты представлены на рис. 2. Критерии оценки: хороший результат – достижение целевого уровня АД, удовлетворительный – целевой уровень АД не достигнут, но АД снизилось более чем на 20 мм рт. ст., неудовлетворительный – сохранение резистентности АГ, снижение АД менее чем на 20 мм рт. ст.

Объективно уровень АД и индексы времени существования повышенного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) оценивали по результатам СМАД. Валидность измерений была высокой (около 90%). С помощью корреляционного анализа была показана тесная корреляция показателей среднего САД за сутки с показателями среднего САД за день и ночь, а также среднего ДАД за сутки с показателями среднего ДАД за день и ночь (R2=0,99). После процедуры ВРСД мы

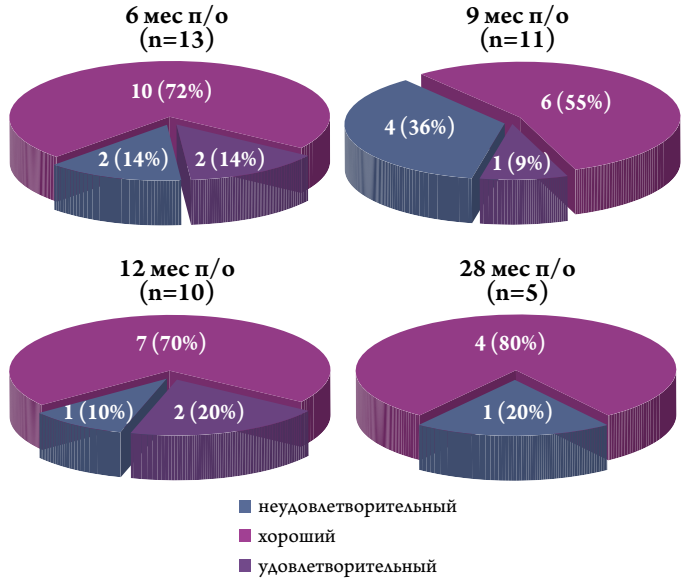

Рис. 2. Отдаленные результаты внутрисосудистой ренальной симпатической денервации.

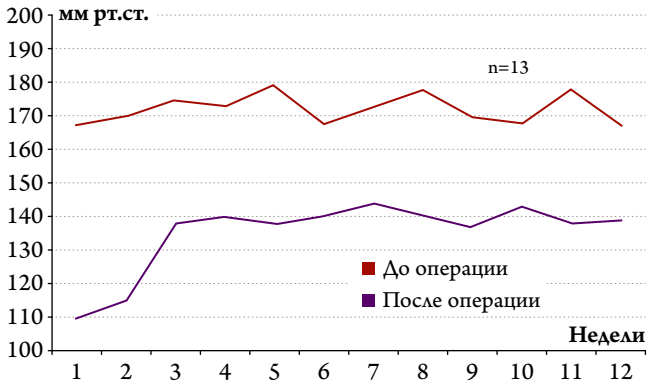

Рис. 3. Течение артериальной гипертензии у пациентов до и после операции.

регистрировали достоверное снижение среднего суточного уровня САД (с 173,9±14,9 до 143±21,3 мм рт. ст.; p<0,05) и ДАД (с 108,2±8,7 до 91,4±13,8 мм рт. ст.; p<0,05) и снижение индекса времени повышенного САД с 78,2±14,6 до 49,8±29,6% (p<0,05).

При анализе течения АГ после операции было выявлено более «мягкое» течение без резких скачков АД (вариабельность уровня АД в течение 1 мес не более 5–10 мм рт. ст.) (рис. 3).

Обсуждение

В последние годы катетерную радиочастотную денервацию ПА стали рассматривать в качестве возможного альтернативного подхода к лечению больных с резистентной АГ. Такое вмешательство уже выполняется в клинической практике более 80 стран мира, включая Европу, Северную Америку, Австралию и Канаду [10–12].

В литературе последних 2 лет активно обсуждают и анализируют результаты исследований SYMPLICITY HTN-2 и SYMPLICITY HTN-3 [13, 14, 16]. Среди факторов, которые могли бы повлиять на «негативные» результаты, авторы указывают на несовершенство отбора больных, адекватность их ведения и оценки в послеоперационном периоде, а также неполную или недостаточно эффективно выполненную денервацию ПА [17, 19–21]. Так, у многих пациентов, отобранных на вмешательство, проводили только офисное измерение АД, что не соответствовало критериям принадлежности больного к группе с резистентной АГ. В 1/3 центров, где проводилось исследование, отсутствовал достаточный опыт по ведению больных данной категории. Так, в исследование SYMPLICITY HTN-3 были включены пациенты более чем из 90 центров, привлечено более 100 интервенционных кардиологов. Таким образом, число пациентов из каждого центра было слишком мало [17].

Результаты нашего исследования показали, что залогом успеха является, прежде всего, тщательный отбор пациентов на процедуру. Так, при отборе больных на первом этапе мы исключали наиболее распространенные причины симптоматической АГ. В результате обследования у 237 (86,9%) из 284 пациентов были установлены вторичные причины АГ, и на этом основании они были исключены из числа кандидатов на данную процедуру.

После исключения симптоматических АГ вторым обязательным этапом считали объективизацию резистентного характера АГ. Из 37 больных с эссенциальной АГ показания были определены у 13 (35%). Наши данные совпали с данными M. Jaff [20], Т.М. Рипп и соавт. [21], которые указывали на необходимость отбора «правильных» больных на данную процедуру с документальной объективизацией резистентности АГ. Только это позволяет прогнозировать успешный результат ренальной десимпатизации [21].

Выполненное исследование полностью подтвердило правильность такого подхода. Так, у 85% удалось не только добиться степени снижения САД более чем на 20 мм рт. ст. (а у 62% более чем на 40 мм рт. ст.), но и достичь целевого уровня АД на минимальных дозах гипотензивных препаратов. При этом полученные результаты подтверждались не только данными офисных измерений АД, но и СМАД. Мы регистрировали не только статистически значимое снижение уровня среднего суточного САД (p<0,05) и ДАД (p<0,05), но и снижение индекса времени повышенного САД (p<0,05). Наилучший эффект был достигнут у больных, у которых длительность АГ до процедуры составляла менее 7 лет.

Кроме того, мы отметили более «мягкое» течение АГ (с вариабельностью уровня АД в течение 1 мес не более 5–10 мм рт. ст.). Это важно, потому что именно резкие колебания уровня АД являются причиной ССО [22].

Ни у одного из включенных в исследование пациентов за период наблюдения после ВРСД не возникали эпизоды сосудистой мозговой недостаточности, прогрессирования сердечной недостаточности. У 3 больных была отмечена стабилизация стенокардии напряжения II функционального класса (при этом до операции они часто отмечали возникновение болей стенокардитического характера, связанных с повышением АД). Это позволяет предположить, что стабилизация течения АГ после процедуры ВРСД приводит к снижению частоты ССО.

Заключение

При определении показаний к билатеральной внутрисосудистой ренальной симпатической денервации необходимо руководствоваться следующими критериями: исключить вторичный характер артериальной гипертензии; объективно доказать резистентность артериальной гипертензии (по данным суточного мониторирования артериального давления на фоне гипотензивной терапии). Лучшие результаты были достигнуты у больных с длительностью течения артериальной гипертензии не более 7 лет.

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

Information about the author:

Samara State Medical University, Samara, Russia

Vachev A. N. – MD, professor.

E-mail: anvachev@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Shlyakhto E. V. The resistant arterial hypertension. -St. Petersburg: Studio NP-Print; 2012. - 117p. [Russian: Шляхто Е. В. Резистентная артериальная гипертензия. –СПб.: Студия НП-Принт, 2012. –117с]. ISBN 978-5-91542-147-8
2. Messerli FH, Bangalore S. Treatment-resistant hypertension: another Cinderella story. European Heart Journal. 2013;34(16):1175–7. DOI: 10.1093/eurheartj/eht028
3. Ripp T. M., Mordovin V. F. Renal denervation: view of cardiologist. Cardiology: news, views, education. 2017;2(13):31–8. [Russian: Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;2(13):31–8]
4. Moser M, Setaro JF. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. New England Jour-nal of Medicine. 2006;355(4):385–92. DOI: 10.1056/NEJMcp041698
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systol-ic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihy-pertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.). 2002;4(6):393–404. PMID: 12461301
7. Chazova I. E., Fomin V. V., Razuvaeva M. A., Vigdorchik A. V. Resistant and un-controlled essential hypertension in Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches. Russian register of uncontrolled and resistant hypertension REHATA "REsistant Hypertension ArTeriAl". Kardiologicheskii vestnik. 2011;6(1):40–8. [Russian: Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению. (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная»). Кардиологический вестник. 2011;6(1):40–8]
8. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, Di Carlo S, Esposito AL, Di Mascio R et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonre-sponder hypertension: Blood Pressure Monitoring. 2006;11(6):303–7. DOI: 10.1097/01.mbp.0000218008.65580.5d
9. Bakris G, Nathan S. Renal Denervation and Left Ventricular Mass Regression. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(18):1924–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.015
10. Bhatt DL, Bakris GL. The promise of renal denervation. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2012;79(7):498–500. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12051
11. Thukkani AK, Bhatt DL. Renal Denervation Therapy for Hypertension. Circulation. 2013;128(20):2251–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004660
12. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JGF, Bhatt DL et al. Renal Sympathetic Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Contemporary Synop-sis and Future Implications. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2013;6(2):184–97. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000037
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. The Lancet. 2009;373(9671):1275–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3
14. Elser MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympa-thetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. The Lancet. 2010;376(9756):1903–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
15. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension: the re-sults of trial SYMPLICITY HTN-3. Evidence-based cardiology. 2014;2:4–9. [Russian: Эффективность денервации почек у больных с устойчивой к лечению артериальной гипертонией: результаты рандомизированного простого слепого исследования SYMPLICITY HTN-3. Доказательная кардиология. 2014;2:4–9]
16. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1393–401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
17. Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal Denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium Sapientiae Initium" (Doubt Is the Beginning of Wisdom). Circulation Re-search. 2014;115(2):211–4. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304099
18. Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TR, Zlobina MV, Baev AE et al. Pre-dictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension. Cur-rent Hypertension Reports. 2015;17(12):90. DOI: 10.1007/s11906-015-0603-8
19. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Falkovskaya AU et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treat-ment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. Journal of Hypertension. 2017;35(2):369–75. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160
20. Jaff MR, Bass TA. Competent care through the lens of the vascular patient: Next steps in quality. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014;83(2):169–70. DOI: 10.1002/ccd.25217
21. Ripp TM, Rebrova TY, Mordovin VF, Afanasiev SA, Pekarsky SE, Semke GV et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denerva-tion. Therapeutic Archive. 2016;88(8):14–8. [Russian: Рипп Т. М., Реброва Т. Ю., Мордовин В. Ф., Афанасьев С. А., Пекарский С. Е., Семке Г. В. и др. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервации почек. Терапевтический архив. 2016;88(8):14–8]. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18
22. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (AS-COT-BPLA). The Lancet. 2005;366(9489):907–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67186-3

Поступила 19.02.18 (Received 19.02.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10248

Курлянская Е. К., Денисевич Т. Л., Мрочек А. Г.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: прогностические критерии и немедикаментозная профилактика

Ключевые слова: сердечная недостаточность, прогрессирование,
прогностические критерии, шкала оценки риска, программа профилактики.

Ссылка для цитирования: Курлянская Е. К., Денисевич Т. Л., Мрочек А. Г. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности: прогностические критерии и немедикаментозная профилактика. Кардиология. 2019;59(4):26–32.

Резюме

Цель исследования. Оценка частоты прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), разработка многофакторных моделей оценки риска прогрессирования и мер немедикаментозной вторичной профилактики ХСН. *Материалы и методы.* Исследование включало 531 пациента с ХСН I–III функционального класса – ФК (с ФК I – 254 пациента, с ФК II – 255 пациентов, с ФК III – 22 пациента). Обследование пациентов включало клинико-инструментальные, клинико-функциональные и лабораторные (с определением концентрации NT-proBNP) исследования, применение опросников AUDIT и Мориски–Грина. *Результаты.* Частота прогрессирования ХСН в течение 24 мес составила 11,7% (ФК I – 16,1% случаев, ФК II – 7,8%, ФК III – 4,5%). Вне зависимости от ФК прогностически значимыми факторами риска прогрессирования ХСН являются инфаркт миокарда в анамнезе и низкая приверженность к лечению. Дополнительные прогностические критерии увеличения тяжести ХСН с ФК I до ФК II – возраст старше 74 лет, избыточная масса тела, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия и частое употребление алкоголя. Прогрессирование ХСН II ФК ассоциировано с такими факторами, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия 3-й степени, постоянная форма мерцательной аритмии и курение. С использованием указанных прогностических критериев разработаны многофакторные модели, на основании которых созданы шкалы оценки риска прогрессирования ХСН I и II ФК, обладающие высокой точностью прогноза (>90%) и хорошей воспроизводимостью (точность прогнозирования на независимых тестовых выборках пациентов с ХСН I и II ФК – 86,3 и 85,5% соответственно). Разработана программа вторичной немедикаментозной профилактики ХСН, включающая структурированное динамическое обучение пациентов с организацией контроля и самоконтроля качества знаний. После терапевтического обучения прогрессирование ХСН у пациентов из группы высокого риска составило 2,2%. *Заключение.* Комплексное применение прогностических шкал оценки риска прогрессирования ХСН I–II ФК и программы немедикаментозной вторичной профилактики способствовало снижению частоты увеличения класса тяжести ХСН с 11,7 до 2,2%.

Kurlyanskaya E. R., Denisevich T. L., Mrochek A. G.
Republic Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

Progression of Chronic Heart Failure: Prognostic Criteria and Non-Drug Prevention

Keywords: heart failure; progression; prognostic criteria; risk assessment scale; prevention program.

For citation: Kurlyanskaya E. R., Denisevich T. L., Mrochek A. G. Progression of Chronic Heart Failure: Prognostic Criteria and Non-Drug Prevention. Kardiologiia. 2019;59(4):26–32.

Summary

Purpose: to study frequency of progression of chronic heart failure (CHF), to develop multifactorial models for evaluation of risk of progression, and measures of non-drug secondary prevention of CHF. *Materials and methods.* We included in this study 531 patients with functional class (FC) I–III CHF (FC I – n=254, FC II – n=255, FC III – n=22). Examination included clinical-instrumental, clinical-functional, and laboratory (with determination of NT-proBNP concentration) investigations, use of the AUDIT and Morisky Green questionnaires. *Results.* Rate of CHF progression for 24 months was 11.7% (FC I – 16.1, FC II – 7.8, FC III – 4.5%). Irrespective of FC significant factors of CHF progression were history of myocardial infarction, and low adherence to treatment. Additional prognostic criteria of increase of CHF FC I to FC II were age >74 years, excessive body mass, disturbance of carbohydrate metabolism, arterial hypertension, and frequent intake of alcohol. FC II CHF progression was associated with such factors as type 2 diabetes, 3-degree arterial hypertension, permanent atrial fibrillation, and smoking. Using these prognostic criteria, we developed multifactor models, based on which scales for assessing the risk of FC I and II CHF progression were created. These models demonstrated high accuracy of prognosis and good reproducibility (on independent test samples of patients with CHF FC I and FC II prognostic accuracy was 86.3 и 85.5%, respectively). We also developed a program of secondary non-drug prevention of CHF progression,

with inclusion of structured dynamic education of patients with organization of control and self-control of knowledge quality. After this therapeutic education progression CHF in high risk patients was 2.2%. *Conclusion.* Complex application of scores for evaluation of risk of FC I–II CHF progression and the program of secondary non-drug prevention determined lowering of frequency of increases of class of CHF severity from 11.7 to 2.2%.

По данным Фрамингемского исследования, проведенного в США, в популяции лиц старше 45 лет число пациентов с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составило 5 млн. Ежегодно их число увеличивается [1]. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности указывается, что распространенность ХСН в европейской популяции 1–2%, а среди людей старше 65 лет у 1 из 6 будет наблюдаться нераспознанная ХСН, в основном с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2]. Трехлетняя заболеваемость ХСН среди взрослого неорганизованного населения Минска составила 5,1% (I функциональный класс – ФК – 3%, II ФК – 2%, III ФК – 0,1%) [3].

С учетом увеличения числа случаев сердечной недостаточности симптоматической стадии одно из основных стратегических направлений кардиологии состоит в превентивном выявлении ранних стадий заболевания ХСН и вторичной профилактике сердечной недостаточности.

Цель исследования – оценить частоту прогрессирования ХСН в Минске, разработать многофакторные модели оценки риска прогрессирования и меры немедикаментозной вторичной профилактики ХСН I и II ФК (по NYHA).

Материалы и методы

Для определения частоты и прогностических критериев прогрессирования ХСН в Минске было проведено открытое проспективное когортное исследование. Прогрессирование ХСН (увеличение ФК ХСН по NYHA) определяли на основании анализа данных повторного клинического обследования лиц с ХСН через 2 года после постановки диагноза ХСН. Обследование пациентов выполняли в лаборатории хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология». Критерий исключения – нежелание участвовать в исследовании.

На долю лиц с преобладанием диастолической дисфункции приходилось 49%, частота случаев с преобладанием систолической дисфункции и сочетанной дисфункции миокарда составила 23% и 28% соответственно.

Повторно обследован 531 пациент с ХСН ФК I–III: 512 были приглашены на обследование через 24 мес (в соответствии с задачами и дизайном исследования), а 19 самостоятельно обратились к кардиологу в связи с ухудшением самочувствия и были обследованы внепланово (с ХСН I ФК – 17 пациентов, с II ФК – 2 пациента).

Частота прогрессирования ХСН в течение 24 мес составила 11,7% (62 человека). Чаще отмечалось прогрессирование ХСН из I во II ФК (16,1%). Увеличение ФК ХСН со II до III наблюдалось у 7,8% пациентов. Среди 22 лиц с ФК III выявлен лишь у 1 случай прогрессирования ХСН.

Исследуемые группы: 1-я – ХСН I ФК (n=254), 2-я – ХСН II ФК (n=255). В соответствии с полученными результатами были сформированы 4 подгруппы: 1а – прогрессирование ХСН I ФК (n=41), 1б – нет прогрессирования ХСН I ФК (n=213), 2а – прогрессирование ХСН II ФК (n=20), 2б – нет прогрессирования ХСН II ФК (n=235).

Всем пациентам с ХСН проводили полное физическое обследование, электрокардиографическое, эхокардиографическое исследования, спектр лабораторных тестов (общий и биохимический анализ крови, определение концентрации NT-proBNP), тест с 6-минутной ходьбой, определяли индекс массы тела (ИМТ). По показаниям выполняли суточное мониторирование артериального давления (АД) для получения более полной информации об уровнях АД и его колебаниях в течение суток. Для оценки нарушений ритма сердца пациентам при необходимости в амбулаторных условиях проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы в течение 24 ч с последующей автоматической обработкой данных. Для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя, был предложен тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). Приверженность к лечению оценивали с применением шкалы комплаентности Мориски–Грин.

Для контроля систематических ошибок в исследовании приемы сбора информации, а также используемые для получения данных инструменты (анкеты, применяемые диагностические критерии и т. п.) были стандартизованы и одинаковыми для всех участников исследования.

Анализ полученных данных проводили с помощью методов математико-статистической обработки с использованием встроенных математических функций ПЭВМ. Номинальные данные представлены в виде абсолютной частоты (n – число объектов исследования) и P (относительная частота, выраженная в процентах). Сравнение групп по бинарному признаку осуществляли с использованием точного двустороннего F-критерия Фишера. Для всех критериев и тестов величину критического уровня значимости принимали равной 0,05. Для оценки связи отдельных факторов с прогрессированием ХСН проведен расчет относительного риска (ОР) с 95% дове-

рительным интервалом (ДИ). Показатели риска считали статистически значимыми, если значение ОР не было равно 1, а 95% ДИ не включал значение 1.

Для прогнозирования прогрессирования заболевания у пациентов с ХСН использовали регрессионный анализ с оптимальным шкалированием (CATREG – Regression with Optimal Scaling). В качестве результирующей (зависимой) переменной рассматривали клиническое течение заболевания в течение 24 мес наблюдения. Зависимая переменная была представлена как бинарный признак: 0 – стабильное течение ХСН, 1 – прогрессирование ХСН (увеличение ФК ХСН).

Метод статистического прогнозирования состоял из следующих этапов:

1. Определение спектра потенциальных прогностических критериев прогрессирования ХСН.
2. Категоризация отобранных переменных с последующим включением их в регрессионную модель.
3. Определение балла для каждого прогностического критерия.
4. Вычисление суммарного балла для каждого пациента из выборки. Определение порогового значения (cut-off) суммы баллов для максимально точной классификации пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ХСН с помощью ROC-анализа. Оптимальное пороговое значение суммарного балла определяли исходя из следующих условий: чувствительность и специфичность не менее 80%, максимальная сумма и минимальная разница значений специфичности и чувствительности.
5. Проверка теоретической адекватности полученного порогового значения суммы баллов.
6. Разработка модели шкалы балльной оценки риска прогрессирования.
7. Валидизация разработанной прогностической шкалы на независимой тестовой выборке пациентов с ХСН.

Результаты

В данном исследовании частота прогрессирования ХСН в течение 24 мес составила 11,7%. Чаще отмечалось прогрессирование ХСН из I во II ФК: из всех случаев увеличения ФК ХСН на долю таких пациентов приходилось 66,2%. Среди мужчин выявлено 10% случаев прогрессирования ХСН, среди женщин – 7,1% (p=0,24).

В нашем исследовании лиц пожилого возраста (старше 74 лет) было больше при ХСН II ФК и среди пациентов с прогрессированием ХСН I ФК (табл. 1).

Одной из причин неблагоприятного течения заболеваний является курение. В исследуемой когорте пациентов наибольшая доля курящих (55,0%) выявлена в подгруппе 2а (прогрессирование ХСН II ФК). Наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и низкая приверженность к лечению чаще выявлялись у пациентов с прогрессированием ХСН вне зависимости от ФК. Сниженная приверженность к лечению была особенно актуальна для пациентов с начальной стадией заболевания. Лица с прогрессированием ХСН I ФК чаще, чем все остальные наблюдаемые нами пациенты с сердечной недостаточностью, употребляли алкоголь (78%) и чаще имели повышенную массу тела (82,9%). Артериальная гипертензия (АГ) одинаково часто выявлялась в подгруппах 1а, 2а и 2б. Высокая частота АГ 3-й степени, а также наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и постоянной формы мерцательной аритмии были характерны для пациентов с ХСН, перешедшей в течение 24 мес со II в III ФК.

Был проведен сравнительный анализ исследуемых подгрупп по эхокардиографическим параметрам (табл. 2). Выявлены лишь статистически значимые различия подгрупп 1а и 2а, а также подгрупп 1б и 2б по планиметрическим, объемным показателям ЛЖ и по ФВ ЛЖ: у пациен тов с ХСН II ФК медианные значения конечного диастолического и конечного систо-

Таблица 1. Частота выявления (%) факторов риска у пациентов с прогрессированием и стабильным течением ХСН различных ФК (по NYHA)

Показатель	Подгруппа			
	1а	1б	2а	2б
Возраст старше 74 лет	82,9	17,8	80	68
Курение	9,8	15,5	55	10,2
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25,0 кг/м^2)	82,9	31,9	35	38,3
Частое употребление алкоголя (>3 раз в неделю)	78	18,8	25	21,3
Сниженная приверженность к лечению	80,5	16,9	70	34,6
СД 2-го типа	7,3	10,8	55	14,5
ИМ в анамнезе	48,8	5,6	60	10,6
АГ	70,7	13,1	80	78,3
АГ 3-й степени	12,5	7,2	60	14,9
Постоянная форма мерцательной аритмии	2,4	0,9	40	4,7

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия.

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

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН различных ФК в отсутствие и при наличии прогрессирования ХСН (Me [LQ; UQ])

Показатель	Подгруппа			
	1а	1б	2а	2б
КДР ЛЖ, мм	50 [47; 53]	51 [48; 55]	55 [52; 60]	56 [47; 59]
КСР ЛЖ, мм	31 [27; 35]	31 [28; 34]	36 [31; 40]	35 [30; 39]
КДО ЛЖ, мл	90 [71; 99]	89 [72; 94]	95 [84; 114]	94 [73; 116]
КСО ЛЖ, мл	35 [27; 41]	33 [25; 37]	42 [30; 58]	41 [33; 52]
ФВ ЛЖ, %	55 [53; 60]	56 [55; 59]	50 [48; 55]	51 [49; 55]
ДЛА, мм рт. ст.	27 [24; 30]	27 [22; 30]	29 [25; 34]	28 [25; 46]

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ДЛА – давление в легочной артерии.

лического размеров, а также конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ были выше ($p<0,010$), а ФВ ЛЖ ниже ($p\leq0,050$), чем у лиц с ХСН I ФК. По результатам эхокардиографии не получено достоверных различий подгрупп, сформированных по динамике ФК ХСН (1а и 1б, 2а и 2б).

Не наблюдалось статистически значимых различий подгрупп и по клинико-лабораторным данным (табл. 3). Отмечена лишь тенденция к более высоким концентрациям глюкозы в крови при прогрессировании ХСН I ФК (6,0 [5,2; 6,4] ммоль/л в подгруппе 1а по сравнению с 5,0 [4,8; 6,2] ммоль/л в подгруппе 1б; $p=0,060$). Следует отметить, что при ХСН I ФК уровень глюкозы более 5,5 ммоль/л чаще выявлялся у пациентов с нарастанием тяжести сердечной недостаточности (73,1% случаев в подгруппе 1а по сравнению с 4,2% в подгруппе 1б; $p<0,001$). У лиц с ХСН II ФК достоверной связи клинического течения заболевания с концентрацией глюкозы в крови не обнаружено.

С целью отбора прогностических критериев прогрессирования ХСН из числа показателей, по которым выявлены статистически значимые различия подгрупп, сформированных по тяжести и течению ХСН, были рассчитаны ОР с 95% ДИ. В соответствии с показателями ОР прогностически значимыми факторами прогрессирования ХСН любой степени тяжести являются наличие ИМ в анамнезе (ОР при ФК I – 6,6 при 95% ДИ от 4,1 до 10,8; при ФК II – 8,8 при 95% ДИ от 3,9 до 20,2) и сниженная приверженность к лечению (ОР при ФК I – 11,1 при 95% ДИ от 5,4 до 22,8; при ФК II – 3,9 при 95% ДИ от 1,6 до 9,9).

Увеличение ФК ХСН с I до II обусловлено следующими факторами: возраст старше 74 лет (ОР 12,1 при 95% ДИ от 5,7 до 26,4), наличие АГ (ОР 8,3 при 95% ДИ от 4,6 до 15,3), избыточная масса тела (ОР 5,9 при 95% ДИ от 3,3 до 15,7), уровень глюкозы в крови >5,5 ммоль/л (ОР 15,0 при 95% ДИ от 8,3 до 27,4) и частота употребления алкоголя (ОР 8,9 при 95% ДИ от 4,5 до 17,9).

У пациентов со II ФК прогностическими критериями прогрессирования ХСН кроме ИМ в анамнезе и низкой приверженности к лечению являются СД 2-го типа (ОР 5,7 при 95% ДИ от 2,5 до 13,0), АГ 3-й степени (ОР 6,5 при 95% ДИ от 2,9 до 15,3), постоянная форма мерцательной аритмии (ОР 8,3 при 95% ДИ от 2,9 до 15,3) и курение (ОР 7,7 при 95% ДИ от 3,4 до 17,2).

Для разработки многофакторных моделей оценки риска прогрессирования ХСН отобранные прогностические критерии были включены в регрессионную модель CATREG. В качестве весовых значений для создания шкалы прогнозирования использовали рассчитанные «коэффициенты важности». Результаты регрессионного анализа, выполненного на выборке лиц с ХСН

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с ХСН различных ФК в отсутствие и наличии прогрессирования ХСН (Me [LQ; UQ])

Показатель	Подгруппа			
	1а	1б	2а	2б
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,2; 6,4]	5,0 [4,8; 6,2]	6,0 [5,2; 6,8]	5,7 [5,4; 6,8]
ОХС, ммоль/л	5,8 [5,0; 6,9]	5,4 [4,6; 6,7]	5,8 [4,4; 6,5]	5,7 [4,8; 6,7]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,3; 2,2]	1,4 [1,0; 2,1]	1,6 [1,2; 2,4]	1,4 [1,1; 2,1]
ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]
ЛНП, ммоль/л	3,8 [3,1; 4,7]	3,4 [2,9; 4,3]	4,0 [2,4; 4,5]	3,8 [3,1; 4,6]
Креатинин, мкмоль/л	80 [64; 90]	83 [71; 100]	80 [78; 90]	85 [78; 103]
NT-proBNP, пг/мл	300 [121; 648]	240 [133; 560]	540 [142; 1487]	580 [222; 834]

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности. NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4. Параметры регрессионной модели CATREG для прогнозирования прогрессирования ХСН I ФК

Прогностический критерий	Стандартизованный коэффициент (Beta)	Стандартная ошибка	F	p	Коэффициент важности
Повышенный уровень глюкозы в крови	0,388	0,041	88,3	<0,001	0,369
Пожилой возраст (старше 74 лет)	0,211	0,034	38,3	<0,001	0,116
АГ	0,202	0,037	30,2	<0,001	0,132
Сниженная приверженность к лечению по шкале Мориски–Грин	0,184	0,040	20,9	<0,001	0,131
Наличие ИМ в анамнезе	0,140	0,039	12,9	<0,001	0,105
Употребление алкоголя чаще 3 раз в неделю	0,138	0,038	13,2	<0,001	0,090
Избыточная масса тела	0,137	0,035	15,4	<0,001	0,051

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 5. Балльная оценка прогностических критериев прогрессирования ХСН I ФК

Прогностический критерий	Значение	Балл
Концентрация глюкозы в сыворотке крови	>5,5 ммоль/л ≤5,5 ммоль/л	37 0
Возраст	≥74 лет <74 лет	12 0
АГ	Да Нет	13 0
Приверженность к лечению по шкале Мориски–Грин	<3 баллов 3–4 балла	13 0
Наличие ИМ в анамнезе	Да Нет	10 0
Употребление алкоголя в неделю	>3 раз ≤3 раз	9 0
ИМТ	≥25 кг/м^2 <25 кг/м^2	5 0

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела.

I ФК, представлены в табл. 4. Очевидно, что абсолютные значения коэффициентов важности пропорциональны коэффициентам регрессии.

Для всех прогностических критериев путем умножения значения коэффициента важности на 10 и округления полученного результата до целого числа были вычислены прогностические баллы (табл. 5).

Для каждого пациента проводилось суммирование баллов. С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение суммарного балла, превышение которого будет свидетельствовать о высоком риске прогрессирования ХСН в течение 24 мес. Результаты ROC-анализа показали отличную прогностическую способность модели балльной оценки риска прогрессирования ХСН I ФК: площадь под кривой составила 0,98±0,013 (при 95% ДИ от 0,96 до 1,1; p<0,001). Пороговое значение суммарного балла, необходимое для реализации возможности практического применения модели, равно 31 (при максимальной сумме и минимальном модуле разности значений специфичности и чувствительности достигались соответственно 1,92 и 0,032).

На следующем этапе выполнена проверка теоретической адекватности значения порогового балла с применением бинарной логистической регрессии. Показатели эффективности прогнозирования с использованием вычисленного порогового балла рассчитаны по результатам классификации эмпирических и прогнозированных случаев прогрессирования ХСН в анализируемой (обучающей) выборке. Точность прогнозирования составила 96,1%. Из 41 случая прогрессирования ХСН правильно распознано 35, что свидетельствует о приемлемой прогностической чувствительности (85,4%). Специфичность модели (правильность распознавания пациентов без прогрессирования ХСН) очень высокая – 98,1%. Значения показателей прогностической эффективности позволяют оценить качество модели с применением порогового суммарного балла оценки течения ХСН как хорошее.

Для валидизации модели были отобраны 80 пациентов с ХСН I ФК, не вошедших в обучающую выборку, но сопоставимых с нею по полу и возрасту. Из них у 15 человек в течение 24 мес наблюдения ФК ХСН увеличился до II. Прогностическая эффективность по тестовой выборке составила 86,3%: точно распознаны 86,7% пациентов с прогрессированием ХСН и 86,2% – без прогрессирования ХСН.

Параметры регрессионной модели с оптимальным шкалированием для прогнозирования прогрессирования ХСН II ФК представлены в табл. 6.

Для всех факторов риска был рассчитан балл на основании соответствующего коэффициента важности. В табл. 7 представлены полученные баллы, ранжированные в порядке убывания их значимости.

Площадь под ROC-кривой суммы баллов составила 0,99±0,006 (при 95% ДИ от 0,98 до 1,0; p<0,001), что свидетельствует об очень хорошей прогностической способности рассчитанного суммарного балла. Максимальная сумма (1,92) и минимальное модульное значение разности (0,01) специфичности и чувствительности достигались при пороговой сумме баллов, равной 42.

Точность прогнозирования прогрессирования ХСН II ФК с использованием суммарной балльной оценки

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

Таблица 6. Параметры регрессионной модели с оптимальным шкалированием для прогнозирования прогрессирования ХСН II ФК

Прогностический критерий	Стандартизованный коэффициент (Beta)	Стандартная ошибка	F	p	Коэффициент важности
СД	0,166	0,050	11,04	0,001	0,107
Курение	0,287	0,048	35,63	<0,001	0,223
АГ 3-й степени	0,165	0,051	10,43	0,001	0,116
Сниженная приверженность к лечению по шкале Мориски–Грин	0,111	0,049	5,08	0,025	0,065
ИМ в анамнезе	0,321	0,048	45,10	<0,001	0,273
Постоянная форма мерцательной аритмии	0,260	0,049	28,40	<0,001	0,212

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 7. Шкала балльной оценки прогностических критериев прогрессирования ХСН II ФК

Прогностический критерий	Значение	Балл
ИМ в анамнезе	Да Нет	27 0
Курение	Да Нет	22 0
Постоянная форма мерцательной аритмии	Да Нет	21 0
АГ 3-й степени	Да Нет	12 0
СД 2-го типа	Да Нет	10 0
Приверженность к лечению по шкале Мориски–Грин	<3 баллов 3–4 балла	7 0

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

прогностических критериев составила 96,9% при чувствительности 95% и специфичности 97%, что подтверждает высокую информативность комплексной оценки выделенных предикторов в прогнозировании прогрессирования ХСН II ФК.

Валидизация модели выполнена на 58 пациентах с ХСН II ФК. Увеличение ФК ХСН в течение 24 мес наблюдалось у 6 человек. Точность прогнозирования увеличения ФК ХСН в тестовой выборке – 84,5%. Правильно распознаны 83,3% пациентов с прогрессированием ХСН и 84,6% пациентов без прогрессирования заболевания. Параметры прогностической эффективности тестовой выборки свидетельствуют о хорошей воспроизводимости результатов прогнозирования течения заболевания у пациентов с ХСН II ФК с применением выделенных прогностических критериев.

С учетом полученных данных по прогрессированию ХСН были разработаны меры комплексной немедикаментозной профилактики ХСН. Вторичная профилактика ХСН включала средства самоконтроля («Дневник пациента с сердечной недостаточностью», далее «Дневник пациента с ХСН» (далее – дневник самоконтроля), мобильная версия дневника самоконтроля для Android), программу структурированного обучения пациентов с системой оценки качества и «выживаемости» полученных знаний.

«Дневник пациента с ХСН» и темы занятий терапевтического обучения подготовлены с учетом факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также прогностических критериев прогрессирования ХСН, выявленных в результате проведенного исследования. В Дневнике имеются следующие разделы: сведения о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования сердечной недостаточности, способы их коррекции; обучающая информация, включающая правила измерения АД и частоты сердечных сокращений, расчета ИМТ, рекомендации по ведению здорового образа жизни; раздел самоконтроля со специальными формами, в которых пациент самостоятельно отмечает ключевые показатели состояния своего здоровья; раздел с назначениями и комментариями лечащего врача, в котором расписывается схема медикаментозной терапии.

Для тестирования разработанной программы профилактики прогрессирования ХСН была сформирована экзаменационная выборка из 93 пациентов с ХСН I–II ФК по NYHA в возрасте от 40 до 82 лет, проживающих в Минске и имеющих высокий риск прогрессирования ХСН по предложенной прогностической шкале (при ФК I ≥31 баллов, при ФК II ≥42 баллов). Средний возраст 62±9 лет. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию и регулярно осуществляли самоконтроль с помощью «Дневника пациента с ХСН». Вмешательство включало также структурированное обучение пациентов с анализом качества полученных знаний на каждом амбулаторном визите: 1-й визит – через 1 мес, 2-й визит – через 3 мес, 3-й визит – через 6 мес, 4-й визит – через 12 мес, 5-й визит – через 18 мес. Программа обучения состояла из 5 занятий продолжительностью 20 мин каждое.

Уровень знаний оценивали по балльной системе: за каждый правильный ответ пациент получал 1 балл. Обучаемость оценивается по сумме набранных баллов:

1 балл – плохая обучаемость, 2 балла – удовлетворительная, 3 балла – хорошая, 4 – отличная. При недостаточном уровне знаний обучение и контроль проводились повторно на амбулаторных визитах до достижения балльной оценки, соответствующей хорошей или отличной обучаемости пациента.

Во время каждого визита исследовали клиническое состояние пациента, ФК ХСН по NYHA, выполняли эхокардиографию сердца. Срок наблюдения составил 24 мес. Клиническое течение заболевания оценивали по динамике ФК по NYHA.

Оценка исходных результатов структурированного обучения показала однородность исследуемой выборки по доле пациентов с удовлетворительной, хорошей и отличной обучаемостью. Лица с плохой обучаемостью составили лишь 5,4%. Повторное обучение через 1, 3 и 6 мес значительно повышало уровень получаемых знаний. Так, начиная с 3 мес, не выявлено пациентов с плохой обучаемостью, к 6-му месяцу достоверно снизилась относительная частота случаев удовлетворительной оценки знаний (с 26,9 до 14,3%) за счет увеличения доли пациентов с хорошей обучаемостью (с 37,6 до 52,7%).

В экзаменационной выборке прогрессирование ХСН с I ФК до II ФК выявлено лишь у 2 (2,2%) пациентов. У 12 (12,9%) лиц с ХСН наблюдалось снижение ФК ХСН со II до I.

Заключение

Значение в прогрессировании хронической сердечной недостаточности имеют следующие факторы: перенесенный ранее инфаркт миокарда и сниженная приверженность к лечению вне зависимости от функционального класса тяжести; у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса – нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия любой степени, частое употребление алкоголя, возраст старше 74 лет, избыточная масса тела; у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса – сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия 3-й степени, наличие постоянной формы мерцательной аритмии, курение.

Разработанные прогностические модели со шкалами оценки риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности I и II функционального класса обладают высокой информационной способностью (прогностическая точность >90%) и воспроизводимостью результатов на независимой тестовой выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью I и II функционального класса (точность прогнозирования 86,3 и 85,5% соответственно).

Разработана программа вторичной немедикаментозной профилактики хронической сердечной недостаточности I и II функционального класса, включающая структурированное динамическое обучение пациентов с организацией контроля качества знаний, средства самоконтроля. В экзаменационной выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса после применения программы немедикаментозной профилактики частота прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение 24 мес снизилась до 2,2%.

Information about the author:

Republic Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Kurlianskaya Alena K. – MD, PhD.

E-mail: akurlianskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A. PMID:8376698
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Kurlianskaya E.K. The prevalence, incidence and progression of chronic heart failure, according to the results of selective combined analytical epidemiological study of the adult population of Minsk. Cardiology in Belarus. 2017;6:1108–15. [Russian: Курлянская Е.К. Распространенность, заболеваемость и прогрессирование хронической сердечной недостаточности по результатам выборочного комбинированного аналитического эпидемиологического исследования взрослой популяции г. Минска. Кардиология в Беларуси. 2017;6:1108–15]

Поступила 12.10.18 (Received 12.10.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10249

Романов А. Б., Шабанов В. В., Лосик Д. В., Елесин Д. А., Стенин И. Г.,
Минин С. М., Никитин Н. А., Михеенко И. Л., Покушалов Е. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, автономная нервная система, катетерная абляция.

Ссылка для цитирования: Романов А. Б., Шабанов В. В., Лосик Д. В., Елесин Д. А., Стенин И. Г., Минин С. М., Никитин Н. А., Михеенко И. Л., Покушалов Е. А. Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиология. 2019;59(4):33–38.

Резюме

Для визуализации симпатической иннервации сердца применяется новая методика сцинтиграфического исследования, основанная на использовании радиофармпрепарата йод-123-метайодбензилгуанидин (^{123}I-mIBG, ^{123}I-мИБГ) и применении гамма-камеры на кадмий-цинк-теллуровых детекторах. Физиологическое накопление ^{123}I-mIBG обеспечивает анатомическое количественное определение структур автономной нервной системы (АНС) с дискретными очагами симпатической активности (ОСА), расположенными в левом предсердии (ЛП), соответствующими основным ганглионарным сплетениям (ГС), которые ранее не могли быть визуализированы. *Цель исследования*. Визуализация очагов симпатической активности сердца у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий (ФП) и оценка влияния радиочастотной абляции (РЧА) на ОСА в ЛП. *Материалы и методы*. Пятнадцати пациентам с пароксизмальной ФП была выполнена компьютерная томография (КТ) сердца и радионуклидная визуализация с помощью ^{123}I-mIBG. Результаты исследования были совмещены с предварительно полученными изображениями КТ для создания подробной анатомической карты симпатической активности сердца. Обработанные изображения были совмещены с 3D-реконструкцией ЛП, полученной с помощью навигационной системы (CARTO 3, CARTO RMT, «Biosense Webster», «Diamond Bar», США). Высокочастотная стимуляция (ВЧС) с последующей РЧА проводилась с использованием текущих рекомендуемых параметров в ОСА. Кроме того, ВЧС была выполнена в предполагаемых анатомических областях ГС. Изоляция легочных вен с подтверждением наличия блока входа и выхода была выполнена у всех пациентов после абляции ОСА. Повторная сцинтиграфия была проведена через 5–7 дней после абляции, а состояние ритма оценивалось через 6 мес после оперативного вмешательства. *Результаты*. В общей сложности были выявлены 48 ОСА (медиана 3 [3; 3]) . Активность ОСА составляла 1315 [1171; 1462] имп/с/мл. Положительный ответ на ВЧС в ОСА получен у 8 (53,3%) пациентов. До абляции не было получено ответа на ВЧС в дополнительных участках ЛП за пределами ОСА. После абляции не было ответа на ВЧС в участках ОСА. При повторной сцинтиграфии ОСА были у 3 пациентов (медиана 0 [0; 0]; p<0,001 по сравнению с дооперационными значениями). Активность ОСА снизилась до 819 [684; 955] имп/с/мл (p<0,001 по сравнению с дооперационными значениями). У 13 (87%) из 15 пациентов отсутствовали пароксизмы ФП в течение 6 мес наблюдения. *Выводы*. У пациентов с ФП области симпатической активности ЛП могут быть визуализированы за счет локализации физиологического поглощения ^{123}I-mIBG, что приводит к точному и эффективному радиочастотному воздействию с сохранением синусового ритма у большинства пациентов в периоде наблюдения 6 мес.

Romanov A. B., Shabanov V. V., Losik D. V., Elesin D. A., Stenin I. G.,
Minin S. M., Nikitin N. A., Mikheenko I. L., Pokushalov E. A.
National Medical Research Center named after acad. E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

Visualisation and Radiofrequency Ablation of Sympathetic Innervation Loci in the Left Atrium in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

Keywords: atrial fibrillation; autonomic nervous system; catheter ablation.

For citation: Romanov A. B., Shabanov V. V., Losik D. V., Elesin D. A., Stenin I. G., Minin S. M., Nikitin N. A., Mikheenko I. L., Pokushalov E. A. Visualisation and Radiofrequency Ablation of Sympathetic Innervation Loci in the Left Atrium in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(4):33–38.

Summary

Introduction: A novel cardiac gamma camera utilizes the radiopharmaceutical Iodine-123-Meta-iodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG) to visualize cardiac sympathetic innervation. Physiological accumulation of ^{123}I-mIBG provides an anatomical quantitative determination of the structures of the autonomic nervous system (ANS) with discrete uptake areas (DUA) of sympathetic activity located in the left atrium

(LA) corresponding to the main ganglionic plexi (GP) clusters that could not previously be visualized. *Aim*: to visualize the DUA of the heart in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) and to assess the effect of radiofrequency ablation (RFA) on DUA in LA. *Materials and Methods*. Computed tomography (CT) of the heart and radionuclide imaging with ^{123}I-mIBG were performed in 15 patients with paroxysmal AF. The results of the study were combined with preliminary taken CT images to create a detailed anatomical map of the sympathetic activity of the heart. The processed images were combined with the 3D reconstruction of the LA, obtained with the navigation system (CARTO 3, CARTO RMT). In DUA, high-frequency stimulation (HFS) followed by RF ablation was performed using the current recommended parameters. *Results*. Forty-eight DUA (median 3 [3; 3]) were identified. Average activity of DUA was 1315 [1171; 1462] cnt/sec/ml. Positive response to HFS in the DUA was obtained in 8 (53.3%) patients. Prior to ablation, no response was received to HFS in areas of LA outside the DUA. After ablation, there was no response to HFS in the DUA sites. At repeated scans 3 DUA (median 0 [0; 0]; p<0.001 compared with preoperative data) were observed. Activity of DUA significantly decreased to 819 [684; 955] cnt/sec/ml (p<0.001 as compared with preoperative data). Thirteen of 13 of 15 patients (87%) had no AF/AT/AFL recurrences for 6 month follow up. *Conclusion*. In patients with AF, the areas of sympathetic activity in LA can be visualized by physiological localized uptake of ^{123}I-mIBG. Radiofrequency catheter ablation can target the identified sympathetic innervation structures in AF patients precisely and effectively.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное и прогрессирующее нарушение ритма сердца, связанное с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и смерти [1–4]. Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) была сравнительно недавно предложена в качестве интервенционного метода лечения пациентов с ФП, резистентной к медикаментозной антиаритмической терапии. Тем не менее эффективность интервенционного лечения у пациентов с пароксизмальной ФП варьирует от 50 до 70% в течение года после оперативного вмешательства [2].

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрирована роль автономной нервной системы (АНС) в индукции и поддержании ФП [5–9]. Кроме того, модификация АНС при воздействии на ганглионарные сплетения (ГС) левого предсердия (ЛП) при интервенционном лечении ФП повышает эффективность оперативного лечения [10, 11]. Тем не менее расположение ГС и наличие патологически активных очагов АНС являются индивидуальными для каждого пациента.

В настоящее время в радиологической практике для неинвазивной оценки состояния симпатической активности сердца активно используется сцинтиграфия миокарда с нейротропными радиофармпрепаратами (РФП), в частности, с метайодбензилгуанидином (МИБГ), меченным йодом-123 (^{123}I-мИБГ) [12]. Данный РФП является структурным аналогом норадреналина и отражает процесс его захвата, накопления и высвобождения в симпатических нервных окончаниях [13]. Кроме того, в последние годы в клиническую практику были внедрены гамма-камеры, оснащенные полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми (CZT) детекторами, которые за счет высокой чувствительности и более высокого пространственного разрешения позволили получать качественные томографические срезы сердца и оценивать регионарный захват ^{123}I-мИБГ [14, 15]. Использование данной технологии может дать возможность визуализировать очаги симпатической активности (ОСА) в ЛП, соответствующие основным областям ГС.

Целью данного исследования является изучение возможностей визуализации ОСА сердца у пациентов с пароксизмальной ФП и оценка влияния РЧА на ОСА в ЛП.

Материал и методы

В исследование были включены 15 пациентов с пароксизмальной формой ФП, направленных на катетерную абляцию. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен экспертным советом и локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано в международной базе данных (NCT02914860) и выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20118).

Сцинтиграфия с ^{123}I-мИБГ

Сцинтиграфическое исследование выполняли всем пациентам до и через 5–7 дней после оперативного вмешательства.

Сбор данных в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с синхронизацией с электрокардиограммой (ЭКГ) осуществляли через 360 мин после внутривенного введения 300–370 МБк ^{123}I-мИБГ. Перед введением РФП осуществляли блокаду захвата ^{123}I клетками щитовидной железы путем назначения пациентам калия йодида в дозе 100 мг/сут в течение 3 дней до и 3 дней после исследования.

Сцинтиграфию сердца выполняли на гамма-камере с твердотельными CZT детекторами, предназначенной для исследований сердца. Реконструкцию изображений выполняли в фазу диастолы с использованием алгоритма итеративной реконструкции OSEM. В процессе реконструкции выделяли диастолический суммированный кадр с захватом области левого желудочка и околосердечных структур. Кроме того,

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

оценивали медиастинальную активность, которая служила эталонной областью для измерения фоновой активности, с которой сравнивали другие области поглощения РФП.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

Данное исследование выполняли с ЭКГ-синхронизацией и внутривенным болюсным контрастированием на аппарате Toshiba Aquilion ONE. Низкоосмолярный рентгенконтрастный препарат с содержанием йода 350–370 мг/мл вводили с помощью автоматического инжектора через локтевую вену со скоростью 4,5–5,5 мл/с. Реконструкцию изображений выполняли в фазу диастолы. При обработке полученных изображений проводили сегментацию структур и построение 3D-модели сердца.

Гибридная обработка изображений

Для визуализации ОСА выполняли совмещение сцинтиграфических и компьютерных томограмм сердца в специализированном программном пакете SUMO D-SPECT с ручной корректировкой положения срезов по трем взаимно перпендикулярным осям (x, y, z). Оценка ОСА включала описание анатомического расположения по отношению к устьям легочных вен и стенкам ЛП, определение средней активности ОСА, выраженной в количестве импульсов в секунду с миллилитра объема (имп/с/мл), а также расчет отношения средней активности ОСА к средней активности в средостении.

Полученные гибридные изображения представляли собой 3D-карты накопления ^{123}I-мИБГ в ОСА в области камер сердца (рис. 1, А, Б).

Катетерная абляция

Всем пациентам была выполнена 3D-реконструкция ЛП с помощью навигационной системы (CARTO 3™ или CARTO RMT). Изображения участков ЛП с повышенной симпатической активностью, полученные с помощью сцинтиграфии и компьютерной томографии (КТ), были интегрированы с 3D-интраоперационной реконструкцией ЛП. Высокочастотная стимуляция (ВЧС) проводилась в указанных областях, а также в предполагаемых анатомических участков скопления ганглионарных сплетений в ЛП до и после радиочастотного воздействия [10]. Всем пациентам была выполнена РЧА ОСА с последующей циркулярной изоляцией легочных вен (см. рис. 1, В, Г).

Контрольное наблюдение

Все пациенты после операции продолжали принимать антикоагулянтную и антиаритмическую терапию (ААТ). Через 3 мес после оперативного вмешательства ААТ и антикоагулянтная терапия была отменена

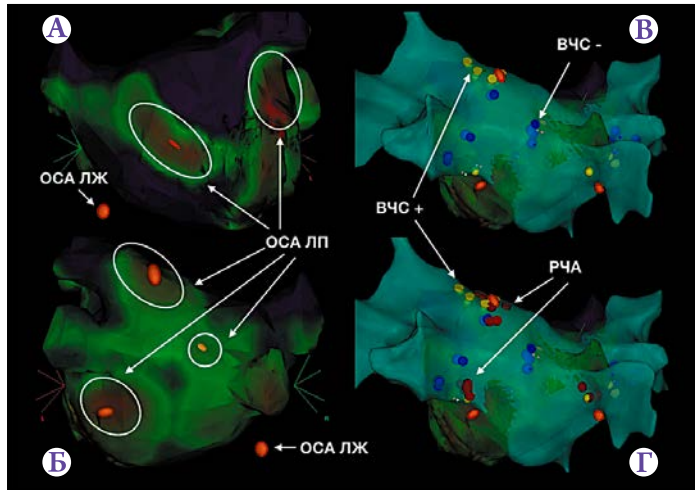

Рис. 1. Локализация ОСА ЛП по данным сцинтиграфии с ^{123}I-мИБГ, совмещенной с компьютерной томографией (А – передняя поверхность; Б – задняя поверхность) и интраоперационная 3D-реконструкция левого предсердия, совмещенная с данными сцинтиграфии и компьютерной томографией при проведении высокочастотной стимуляции (В) с абляцией ОСА (Г).

ОСА – очаг симпатической активности; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ВЧС – высокочастотная стимуляция; РЧА – радиочастотная абляция. Желтые точки – положительный ответ на ВЧС; синие точки – отрицательный ответ на ВЧС; коричневые точки – места РЧА.

или продолжена в зависимости от клинического состояния пациента и риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc согласно рекомендациям [2]. Пациенты проходили повторные осмотры через 3 и 6 мес после РЧА. Во время каждого осмотра проводился анализ жалоб пациента, записей поверхностной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ.

Статистический анализ

Непрерывные данные представлены как медиана и межквартальный интервал [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], независимые данные были сравнены с помощью теста Вилкоксона. Для сравнения категориальных переменных (абсолютные числа/проценты) был использован точный тест Фишера. Анализ Каплана–Майера был использован для представления эффективности оперативного вмешательства и оценен как процент отсутствия ФП/трепетания предсердий (ТП)/предсердной тахикардии (ПТ). Все представленные значения p были основаны на двустороннем тесте и различия при $p<0,05$ считались достоверными. Все статистические расчеты проводили с помощью программы STATA (версия 12.1).

Результаты

Возраст пациентов составил 59 [56; 64] лет (53,3% женщин). Наиболее частой сопутствующей патологией

Таблица 1. Дооперационные характеристики пациентов с пароксизмальной ФП (n=15)

Параметр	Значение
Возраст, годы	59 [56; 64]
Женский пол	8 (53,3)
Длительность ФП, мес	42 [29; 72]
Артериальная гипертензия	11 (73,3)
Сахарный диабет	2 (13,3)
Инсульт/ТИА в анамнезе	1 (6,7)
ЛП, см (максимальный)	4,1 [3,95; 4,25]
ФВ ЛЖ, %	66 [59; 68]
Оценка по CHA_2DS_2-VASc, баллы	
1	9 (60)
2	5 (33)
3	1 (7)

Данные представлены как медиана и межквартальный интервал [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] или абсолютного числа пациентов (%). ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

явилась артериальная гипертензия. Длительность анамнеза ФП составила в среднем 42 [29; 72] мес. У 6 (40%) пациентов риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc составил 2 балла и более. Дооперационные характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Интраоперационные данные

Общее количество ОСА до оперативного лечения составило 48 (медиана 3 [3; 3]), с активностью ОСА 1315 [1171; 1462] имп/с/мл. У 8 (53,3%) из 15 пациентов наблюдался позитивный ответ на ВЧС в ОСА. Ни у одного из пациентов не было выявлено позитивного ответа на ВЧС в предполагаемых анатомических областях расположения ГС. Количество абляционных воздействий на ОСА составило 6 [5; 6]. Во время радиочастотного воздействия у 8 (53,3%) пациентов наблюдались вагусные реакции. После РЧА ни у одного из пациентов не наблюдался ответ на ВЧС в местах ОСА.

После воздействия на ОСА всем пациентам была выполнена циркулярная изоляция легочных вен с подтверждением блока входа и выхода. Общая продолжительность процедуры и время рентгеноскопии составили 75 [70; 84] и 11,5 [10; 14] мин соответственно. Ни у одного из пациентов не было осложнений.

Данные послеоперационного периода

По данным сцинтиграфии с ^{123}I-мИБГ через 5 дней после оперативного вмешательства общее число ОСА составило 3 (медиана 0 [0; 0]; p<0,001 по сравнению с дооперационными значениями) (рис. 2). Средняя активность ОСА значительно уменьшилась и состави-

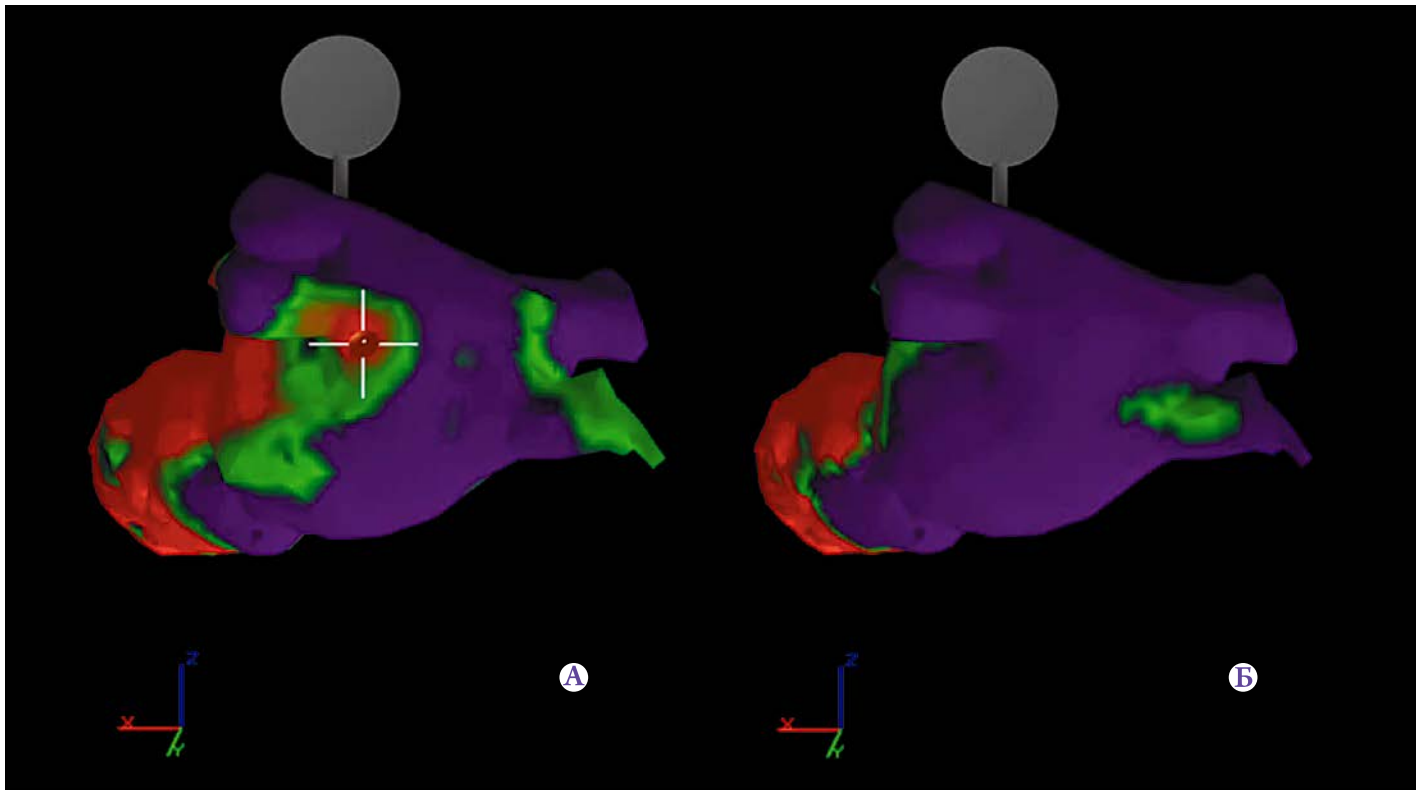

Рис. 2. 3D-реконструкция совмещенной ^{123}I-мИБГ сцинтиграфии с МСКТ сердца у пациента с ФП до (А) и через 5 дней после (Б) РЧА. Отмечен ОСА в области устья левой нижней легочной вены, соответствующий анатомической локализации ГС.

^{123}I-мИБГ – йод-123-метайодбензилгуанидин; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА – радиочастотная абляция; ОСА – очаг симпатической активности; ГС – ганглионарные сплетения.

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

Рис. 3. Число пациентов с синусовым ритмом в течение периода наблюдения. Первые 3 мес после операции («слепой период») не учитывались для анализа.

ФП – фибрилляция предсердий, ПТ – предсердная тахикардия, ТП – трепетание предсердий

ла 819 [684; 955] имп/с/мл (p<0,001 по сравнению с дооперационными значениями). У 12 (80%) пациентов ОСА не визуализировались (p<0,001 по сравнению с дооперационными значениями). За период наблюдения 6,8 [5,9; 7,2] мес у 13 (87%) пациентов отсутствовали пароксизмы ФП/ТП/ПТ без приема антиаритмических препаратов (рис. 3).

Обсуждение

Данное исследование впервые продемонстрировало применение персонифицированного подхода в модуляции АНС путем воздействия на ОСА, визуализированные с помощью сцинтиграфии у пациентов с пароксизмальной ФП. Процедура РЧА значительно снизила количество ОСА, по данным при контрольной сцинтиграфии, после оперативного лечения с отсутствием ОСА у большинства пациентов. Кроме того, применение точного воздействия на ОСА в сочетании с изоляцией легочных вен позволило сохранить синусовый ритм у 87% пациентов в течение 6 мес после оперативного вмешательства.

Во многих экспериментальных и клинических исследованиях доказана роль АНС в генезе ФП. Так, B. J. Scherlag и соавт. показали, что стимуляция эпикардиальных жировых подушек (fat pads), которые содержат скопления ГС, может вызывать возникновение ФП при нанесении предсердного экстрастимула [16]. В свою очередь, H. Nakagawa и соавт. продемонстрировали, что РЧА ГС изменяет рефрактерный период и приводит к прекращению индукции ФП при стимуляции правых и левых легочных вен [17].

Клинические данные модуляции АНС также продемонстрировали увеличение эффективности после интервенционного лечения [2, 10, 11]. В настоящее время для выявления основных скоплений ГС в ЛП используется ВЧС либо применяется анатомический подход. Данные методики имеют недостатки. Так, в исследовании M. Scanavacca и соавт. положительный ответ на ВЧС в областях ГС составил 70%. Важно отметить, что у пациентов, у которых не было такой реакции, стандартная изоляция устьев легочных вен впоследствии привела к вегетативной денервации [18]. В нашем исследовании ответ на ВЧС наблюдался в 53% случаев, что, возможно, связано как с индивидуальным расположением ГС, так и с уровнем активности очагов, выявленных с помощью сцинтиграфии. Все эти данные свидетельствуют о низкой чувствительности ВЧС при выявлении ГС, чем объясняется эффективность селективного подхода к абляции только на основе ВЧС. Анатомический подход к модуляции АНС путем воздействия на ГС имеет преимущества над селективным с использованием ВЧС, однако основан на «усредненном» анатомическом расположении ГС без учета их активности и не позволит достичь точного воздействия без вовлечения окружающего миокарда ЛП [10].

Индивидуальный подход в визуализации ОСА ЛП, соответствующих основным ГС, с последующим эффективным радиочастотным воздействием был описан только в качестве клинического случая [19]. В проведенном исследовании мы впервые использовали радионуклидный подход с использованием ^{123}I-мИБГ для выявления ОСА ЛП на когорте пациентов с пароксизмальной ФП. Ближайшие результаты продемонстрировали значительное уменьшение количества ОСА через 5 дней после радиочастотного воздействия с сохранением синусового ритма у большинства пациентов через 6 мес после оперативного вмешательства.

Таким образом, персонифицированный подход к визуализации и модуляции АНС у пациентов с ФП продемонстрировал перспективные ближайшие и отдаленные результаты. Необходимо проведение многоцентровых исследований на большей когорте пациентов с ФП и длительным периодом наблюдения для оценки роли радионуклидных методов в выявлении очагов гиперактивности АНС у каждого конкретного пациента.

Ограничение исследования

В данное проспективное наблюдательное исследование были включены 15 пациентов с пароксизмальной ФП, без контрольной группы и сроком наблюдения 6 мес, что не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию пациентов с ФП, которым показано проведение катетерной абляции. Тем не менее полученные данные являются в настоящее время самым большим опытом в мире применения радионуклидных технологий в визуализации ОСА в ЛП. Кроме того, данная работа является частью исследования, в которое будут включены пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП с длительным сроком наблюдения.

Выводы

У пациентов с фибрилляцией предсердий области симпатической активности левого предсердия могут быть визуализированы с помощью локализации физиологического поглощения йод-123 метайодбензилгуанидина, что приводит к точному и эффективному радиочастотному воздействию с сохранением синусового ритма у большинства пациентов в периоде наблюдения 6 мес.

Финансирование исследования.

Данное исследование проводится при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 17-75-20118).

Information about the author:

National Medical Research Center named after acad. E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

Romanov Alexander B. – MD, PhD.

E-mail: abromanov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840–4. PMID:8114238
4. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li Y-G, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(1):47–52. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.027
5. Losik D.V., Romanov A.B., Shabanov V.V., Bairamova S.A., Yakubov A.A., Stenin I.G. et al. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy vs re-ablation. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015;19(2):84–92. [Russian: Лосик Д.В., Романов А.Б., Шабанов В.В., Байрамова С.А., Якубов А.А., Стенин И.Г. и др. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной аблации и медикаментозного метода лечения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(2):84–92]
6. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H et al. Focal Atrial Fibrillation: Experimental Evidence for a Pathophysiologic Role of the Autonomic Nervous System. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2001;12(5):592–9. DOI:10.1046/j.1540-8167.2001.00592.x
7. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, Yamanashi WS, Patterson E, Po S et al. Electrical Stimulation to Identify Neural Elements on the Heart: Their Role in Atrial Fibrillation. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2005;13(S1):37–42. DOI:10.1007/s10840-005-2492-2
8. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K et al. Ganglionated Plexi Modulate Extrinsic Cardiac Autonomic Nerve Input. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(1):61–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.066
9. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. Circulation. 2000;102(21):2619–28. DOI: 10.1161/01.CIR.102.21.2619
10. Strel'nikov A.G., Yakubov A.A., Sergeevichev D.S., Artemenko S.N., Mikheenko I.L., Abashkin S.A. et al. Endocardial botulinum toxin injection into ganglionated plexi in order to reduce atrial fibrillation inducibility. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015;19(4):99–107. [Russian: Стрельников А.Г., Якубов А.А., Сергеевичев Д.С., Артеменко С.Н., Михеенко И.Л., Абашкин С.А. и др. Метод эндокардиальной инъекции ботулотоксина в ганглионарные сплетения автономной нервной системы сердца в целях снижения уязвимости к фибрилляции предсердий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(4):99–107]
11. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2009;6(9):1257–64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.05.018
12. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GCM, Po SS et al. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(24):2318–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.053
13. Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. Physics in Medicine and Biology. 2009;54(9):2635–49. DOI:10.1088/0031-9155/54/9/003
14. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. J Nucl Med. 1981;22(1):22–31. PMID:7452352
15. Gimelli A, Liga R, Giorgetti A, Genovesi D, Marzullo P. Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solid-state dedicated cardiac cadmium-zinc-telluride camera: first clinical experience. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2014;15(5):575–85. DOI:10.1093/ehjci/jet258
16. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically Induced Conversion of Pulmonary Vein Focal Firing Into Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(11):1878–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.057
17. Nakagawa H, Scherlag BJ, Po SS. Abstract session 6: catheter ablation II: novel approaches to atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 2004;1(1):S10–2. DOI:10.1016/j.hrthm.2004.03.006
18. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, Lara S, Hardy C, Darrieux F et al. Selective Atrial Vagal Denervation Guided by Evoked Vagal Reflex to Treat Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. Circulation. 2006;114(9):876–85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633560
19. Romanov A, Minin S, Breault C, Pokushalov E. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT ^{123}I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation. Clinical Research in Cardiology. 2017;106(1):76–8. DOI:10.1007/s00392-016-1045-2

Поступила 17.07.18 (Received 17.07.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10237

Акгул Ф.[1], Батыралиев Т. А.[2], Фетцер Д. В.[3], Сейфели Э.[4],
Арыстан А. Ж.[5], Сейдалиева Т.[4], Гали Э.[6], Ялцин Ф.[4], Сидоренко Б. А.[7]

[1] Университет Бюлент Эджевит, Зонгулдак, Турция

[2] Университет Санко, Газиантеп, Турция

[3] ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[4] Университет Мустафы Кемаля, Антакья, Турция

[5] Больница Медицинского центра УД Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан

[6] Государственная больница Антакья, Антакья, Турция

[7] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

Снижение вариабельности ритма сердца у больных с серповидно-клеточной анемией при легочной артериальной гипертензии

Ключевые слова: серповидно-клеточная анемия, легочная гипертензия, вариабельность ритма сердца.

Ссылка для цитирования: Акгул Ф., Батыралиев Т. А., Фетцер Д. В., Сейфели Э., Арыстан А. Ж., Сейдалиева Т., Гали Э., Ялцин Ф., Сидоренко Б. А. Снижение вариабельности ритма сердца у больных с серповидно-клеточной анемией при легочной артериальной гипертензии. Кардиология. 2019;59(4):39–44.

Резюме

Цель исследования. Изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с серповидно-клеточной анемией (СКА) и оценка влияния легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на ВРС. *Материалы и методы.* Проведены исследование ВРС и эхокардиографическая допплеровская оценка систолического легочного артериального давления у 61 находящегося в стабильном состоянии пациента с СКА и 24 здоровых человек. *Результаты.* Низкочастотный компонент ВРС (LFP) и высокочастотный компонент ВРС (HFP) были снижены у пациентов с СКА по сравнению с таковыми у здоровых субъектов. У пациентов с СКА и ЛАГ были более низкие LFP и HFP, чем у пациентов без ЛАГ. У пациентов с СКА систолическое давление в легочной артерии проявляло статистически значимую отрицательную корреляцию с LFP и HFP. *Заключение.* ВРС значительно снижается у пациентов с СКА, особенно у пациентов с ЛАГ. Оценка ВРС может быть наиболее полезна при раннем выявлении пациентов с ЛАГ, которые могут иметь худший прогноз и более высокую смертность.

Akgul F.[1], Batyraliev T. A.[2], Fettser D. V.[3], Seyfeli E.[4],
Arystan A. G.[5], Seydaliyeva T.[4], Gali E.[6], Yalcin F.[4], Sidorenko B. A.[7]

[1] Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

[2] Sanko University, Gaziantep, Turkey

[3] City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

[4] Mustafa Kemal University, Antakya, Turkey

[5] Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the RK, Astana, Kazakhstan

[6] Antakya State Hospital, Antakya, Turkey

[7] Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Decreased Heart Rate Variability in Sickle Cell Anemia as Effect of Pulmonary Arterial Hypertension

Keywords: Sickle cell anemia; pulmonary hypertension; heart rate variability

For citation: Akgul F., Batyraliev T. A., Fettser D. V., Seyfeli E., Arystan A. G., Seydaliyeva T., Gali E., Yalcin F., Sidorenko B. A. Decreased Heart Rate Variability in Sickle Cell Anemia as Effect Pulmonary Arterial Hypertension. 2019;59(4):39–44.

Summary

Decreased heart rate variability (HRV) is associated with increased mortality risk in various diseases. *The objective of this investigation*: to study HRV in patients with sickle cell anemia (SCA) and to assess the effect of pulmonary arterial hypertension (PAH) on HRV in these patients. *Materials and methods.* HRV registration and Doppler echocardiographic assessment of systolic pulmonary arterial pressure (PAP) was carried out in 61 stable patients with SCA and 24 healthy subjects. *Results.* Low frequency power (LFP) and high frequency power (HFP) were decreased in SCA patients compared to healthy subjects. Among SCA patients, PAH patients had lower

LFP and HFP than patients without PAH. In SCA patients, systolic PAP showed significant negative correlation with LFP and HFP. *Conclusion.* HRV is significantly decreased in SCA patients, especially in those with PAH. HRV may be particularly useful in early detection of PAH patients who may have worse prognosis and higher mortality risk.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) является генетическим заболеванием, развивающимся в результате мутации гемоглобина А в гемоглобин S. Пациенты с гомозиготной мутацией (генотипа SS гемоглобина) восприимчивы к гемолитической анемии и вазоокклюзионным осложнениям, которые приводят к повреждению тканей во многих органах, включая легкие [1]. При СКА часто развивается поражение легких, характеризующееся легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [2], при этом заболеваемость и смертность у пациентов с ЛАГ выше, чем у пациентов с СКА без ЛАГ [3].

У пациентов с ЛАГ сердечно-сосудистые вегетативные функции зачастую нарушены [4]. Компьютеризированный анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является практичным неинвазивным методом исследования автономной функции сердца [5]. Следует отметить, что ВРС служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза в общей популяции, а снижение ВРС связано с повышенным риском смерти у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [6, 7].

Было сделано предположение, что у пациентов с СКА, особенно с ЛАГ, могут выявляться изменения активности вегетативной нервной системы, которые способствуют увеличению риска смерти при СКА.

Цель исследования состояла в изучении ВРС у пациентов с СКА и оценке влияния ЛАГ на параметры ВРС.

Материалы и методы

В исследование был включен 61 пациент с СКА. Все пациенты регулярно посещали гематолога, и были включены вне обострения, т. е. в фазу ремиссии. Критерии невключения пациентов в исследование: «кризис серповидных клеток»; острый коронарный синдром или переливание крови в течение предыдущих 6 нед; прием сердечно-сосудистых препаратов, которые могут влиять на ВРС, в течение последних 3 мес (например, диуретики, β-адреноблокаторы, антидепрессанты); ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек или беременность.

Контрольная группа состояла из 24 здоровых участников с нормальным уровнем гемоглобина.

Все участники исследования прошли стандартную электрокардиографию в 12 отведениях. Стационарные 15-минутные сегменты электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировали у всех пациентов в положении лежа на спине при нормальном дыхании. Анализ ВРС проводили с использованием программного обеспечения ВРС (версия 4.2.0, Norav Medical Ltd). Определяли спектр мощности в заранее заданных полосах частот: общий (0–0,4 Гц), очень низкий (0,04 Гц), низкий (0,04–0,15 Гц) и высокочастотные (0,14–0,4 Гц) компоненты, отображенные в абсолютных значениях мощности ($мс^2$).

Трансторакальную эхокардиографию проводили у всех пациентов с СКА и лиц контрольной группы на аппарате System Five («GE Vingmed Ultrasound», Норвегия). Все измерения осуществлял один и тот же кардиолог. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по методу Quinones [8]. Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux [9]. Систолическое давление в легочной артерии (sPAP) рассчитывали путем добавления градиента давления, полученного по уравнению Бернулли (при трикуспидальном потоке регургитации), к оценочному среднему давлению в правом предсердии [10, 11]. ЛАГ констатировали в случае, если sPAP превышало верхние пределы контрольных диапазонов [12].

Насыщение артериальной крови кислородом измеряли методом чрескожной пульсовой оксиметрии (Planar PL 1500, «Beaverton», США) в положении пациента сидя с использованием датчика насыщения кислородом на правом указательном пальце.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, информированное согласие было получено от всех пациентов до включения их в исследование.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия ЛАГ: 22 пациента с ЛАГ и 39 пациентов без ЛАГ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета программ SPSS версии 11.0. Статистический анализ проводили с применением критерия Стьюдента, критерия U Манна–Уитни и теста χ^2. Непрерывные переменные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Корреляцию Пирсона использовали для оценки взаимосвязи между переменными. Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Пациенты с СКА и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ритму сердца, систолическому и диастолическому артериальному давлению – АД (табл. 1). Однако у пациентов с СКА по сравнению с лицами контрольной группы частота дыхания была выше, а уровни гемоглобина и гематокрит – ниже ($p<0,05$). Кроме того, у пациентов с СКА по сравне-

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

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с СКА и контрольной группы

Показатель	Все пациенты с СКА (n=61)	Контрольная группа (n=24)	p	Группа СКА без ЛАГ (n=39)	Группа СКА с ЛАГ (n=22)	p
Возраст, годы	20,5±9,2	21,8±8,6	нд	20,1±8,5	21,2± 8,9	нд
Мужчины/женщины	38/23	15/9	нд	23/16	15/7	нд
ИМТ, кг/м^2	20,3±2,6	19,8±2,9	нд	20,6±2,8	19,7±2,4	нд
САД, мм рт. ст.	102,4±9,6	105,4±9,2	нд	103,2±9,3	101,0±9,8	нд
ДАД, мм рт. ст.	63,4±10,7	64,6±9,2	нд	63,6±10,5	63,1±11,4	нд
ЧСС, уд/мин	78,2±14,6	76,2± 10,5	нд	76,9±13,9	80,5±15,2	нд
ЧД в 1 мин	21,7±2,6	17,4±2,3	0,010	21,4±2,5	22,1±2,8	нд
Терапия гидроксимочевиной, %	65,6	–	–	64,1	68,2	нд
Гемоглобин, г/дл	8,6±1,6	13,4±1,6	<0,001	8,7±1,5	8,4±1,9	нд
Гематокрит, %	24,7±3,2	39,6±2,4	<0,001	24,9±2,4	24,3±3,7	нд
Гемоглобин F, %	9,6±7,2	–	–	10,2±7,5	8,5±6,3	нд
ЛП, см	3,4±0,6	2,9±0,4	<0,001	3,3±0,4	3,5±0,6	нд
Толщина МЖП, см	0,83±0,3	0,70±0,2	0,032	0,75±0,2	0,88±0,3	0,072
КДР ЛЖ, см	4,9±0,6	4,5±0,5	0,004	4,7±0,5	5,1±0,6	0,007
КСР ЛЖ, см	3,0±0,4	2,7±0,3	0,001	2,9±0,4	3,2±0,5	0,012
ФВ ЛЖ, %	72,3±5,6	73,6±4,7	нд	72,7±5,8	71,3±6,3	нд
ИММЛЖ, г/м^2	82,9±21,7	54,5±18,9	<0,001	65,2±20,6	87,8±23,5	<0,001
sPAP, мм рт. ст.	31,3±8,9	22,1±5,5	<0,001	25,4±5,6	41,5±6,1	<0,001
Насыщение кислородом, %	93,5±1,8	97,4±1,1	<0,001	94,6±1,7	92,5±1,8	<0,001

Здесь и в табл. 2, 3: СКА – серповидноклеточная анемия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – число дыханий; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; sPAP – систолическое давление в легочной артерии; нд – недостоверно.

Таблица 2. Параметры ВРС у пациентов с СКА и контрольной группы

Параметр	Все пациенты с СКА (n=61)	Контрольная группа (n=24)	p
TP, мс^2	817,6±414,3	1180,8±551,8	0,004
VLFP, мс^2	364,5±209,4	462,2±236,6	0,087
LFP, мс^2	259,1±157,3	420,1±239,4	0,005
HFP, мс^2	156,1±106,3	238,3±144,2	0,009
LFP/HFP	2,24±1,8	2,25±1,9	0,903

Здесь и в табл. 3: ВРС – вариабельность ритма сердца; TP – общая мощность спектра; VLFP – очень низкочастотный компонент ВРС; LFP – низкочастотный компонент ВРС; HFP – высокочастотный компонент ВРС.

нию с лицами контрольной группы были больше (p<0,05) размер левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и sPAP. Статистически значимые различия при оценке ФВ ЛЖ между группами сравнения не выявлены. Уровень насыщения кислородом артериальной крови у пациентов с СКА был ниже, чем у лиц контрольной группы (p<0,001).

Между группами пациентов с СКА и ЛАГ и с СКА без ЛАГ не было статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений, частоте дыхания, проценту потребления гидроксимочевины, диаметру ЛП, ФВ ЛЖ, содержанию гемоглобина, гематокрита и концентрации гемоглобина F (см. табл. 1).

Однако у пациентов с СКА с ЛАГ по сравнению с группой пациентов с СКА без ЛАГ толщина МЖП, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, индекс ММЛЖ и sPAP были выше, а уровни насыщения кислородом артериальной крови – ниже (p<0,05).

Результаты анализа ВРС у пациентов с СКА и контрольной группы представлены в табл. 2 и 3. Общая мощность спектра (TP), низкочастотный компонент ВРС (LFP) и высокочастотный компонент ВРС (HFP) были снижены у пациентов с СКА по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (p<0,01; см. табл. 2). В то же время статистически значимых различий по очень низкочастотному компоненту ВРС (VLFP) и отношению LFP/HFP между пациентами с СКА и контрольной группой установлено не было.

Двухмерный корреляционный анализ у пациентов с СКА (без ЛАГ и с ЛАГ) показал, что sPAP отрица-

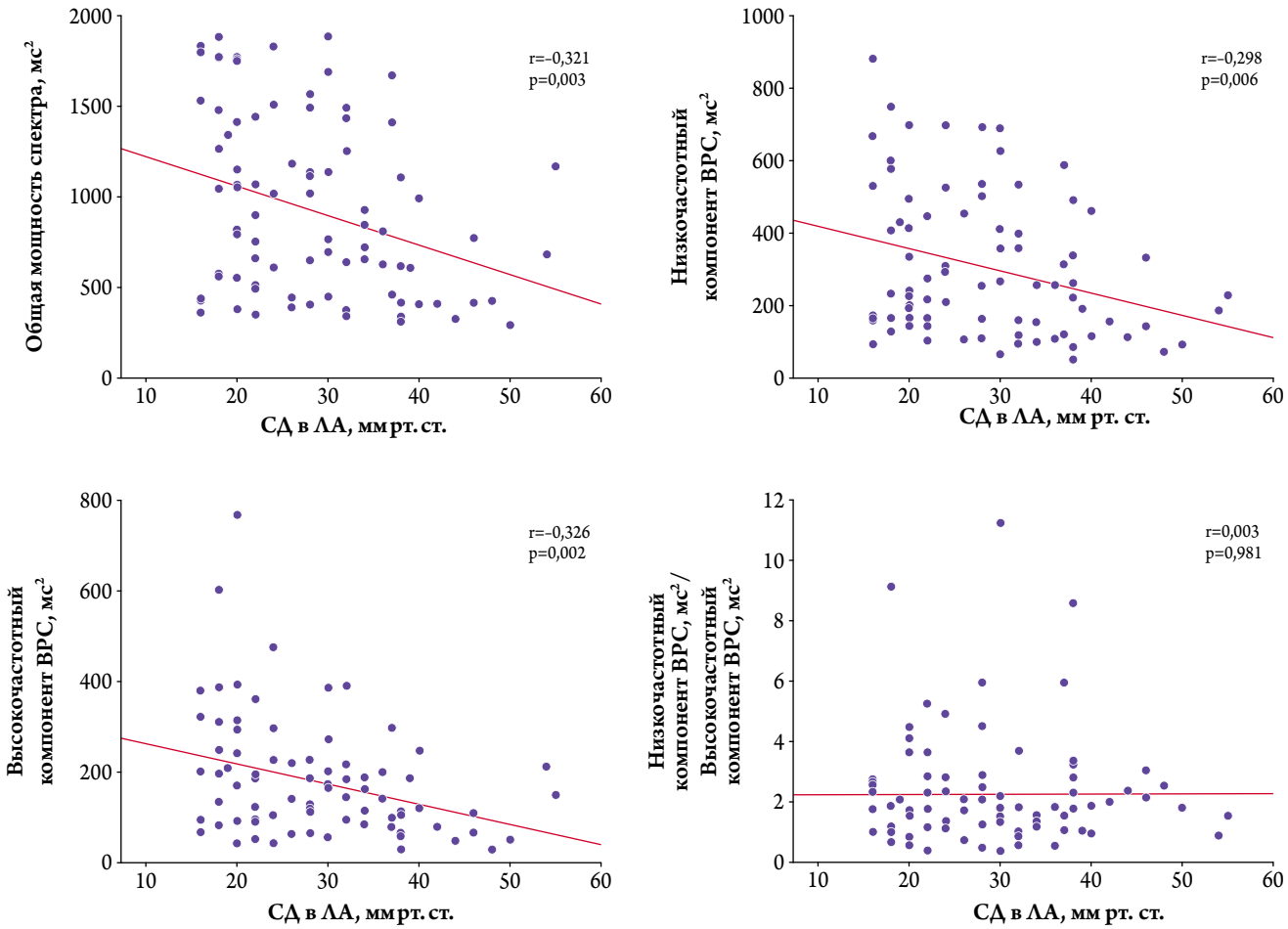

Рис. 1. Соотношение ВРС и систолическое давление в легочной артерии у больных с СКА.

Таблица 3. ВРС у пациентов с СКА

Параметр	СКА без ЛАГ (n=39)	СКА с ЛАГ (n=22)	p
TP, мс²	924,8±428,5	627,6±315,7	0,006
VLFP, мс²	397,6±221,5	306,0±175,9	0,126
LFP, мс²	291,3±166,4	201,9±123,2	0,029
HFP, мс²	180,1±129,2	113,5±74,4	0,014
LFP/HFP	2,26±1,9	2,19±1,7	0,610

тельно коррелировало с TP (r= –0,321; p=0,003), LFP (r= –0,298; p=0,006) и HFP (r= –0,326; p=0,002; см. рисунок 1). При этом sPAP не коррелировало с отношением LFP/HFP (r=0,003; p=0,981).

У пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами с СКА без ЛАГ были снижены TP, LFP и HFP (p<0,05; см. табл. 3). Статистически значимые различия VLFP и LFP/HFP между группами пациентов с СКА без ЛАГ и с ЛАГ не выявлены.

Обсуждение

В настоящем исследовании LFP и HFP были значительно снижены у пациентов с СКА, особенно у пациентов с ЛАГ. У пациентов с СКА была установлена отрицательная связь между sPAP и параметрами ВРС.

Оценка ВРС – практичный и неинвазивный метод исследования симпатических и парасимпатических функций вегетативной нервной системы [5]. Известно, что ВРС состоит из нескольких разных компонентов. Так, LFP отражает модуляцию симпатического и парасимпатического тонусов, тогда как HFP – парасимпатический тонус [5]. Хотя точное физиологическое значение VLFP не до конца изучено, было высказано предположение, что на VLFP влияют терморегуляция, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и периферический вазомоторный тонус [5]. Снижение ВРС было признано маркером неблагоприятного прогноза при некоторых заболеваниях, а также в общей популяции [6, 7].

В настоящее время доступны довольно ограниченные данные по ВРС при СКА [13, 14]. J.C. Romero Mestre и соавт. сообщили, что у 58,3% пациентов с СКА отмечена сниженная автономная сердечно-сосудистая функция; это установлено, по меньшей мере, по двум аномальным значениям сердечно-сосудистых вегетативных функциональных тестах, включая ВРС [13]. В другом исследовании, проведенном P. Connes и соавт., сообщается, что по сравнению с контрольной группой носители серповидных клеток имели сниженную ВРС [14]. Полученные нами данными подтверждают эти сообщения: в проведенном исследовании обнаружено снижение ВРС у пациентов с СКА.

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

Более низкие LFP и HFP в нашем исследовании у пациентов с СКА по сравнению с контрольной группой могут предполагать снижение как симпатической, так и вагусной активности при СКА. Точный механизм, ответственный за снижение ВРС, пока неизвестен. Считается, что существует несколько возможных патофизиологических изменений, связанных с СКА, которые могут быть причиной снижения ВРС. При СКА капилляры часто заполняются серповидными эритроцитами, что приводит к микроциркуляторным изменениям и ишемии миокарда [15]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований перфузии миокарда, которые показали высокую частоту перфузионных аномалий у пациентов с СКА [16]. В другом исследовании было установлено, что ВРС нарушена в случае ишемии миокарда [17]. Таким образом, связанная с СКА ишемия миокарда может вызвать снижение ВРС. Другим возможным механизмом снижения ВРС у пациентов с СКА может быть субклиническая окклюзия капилляров серповидными клетками, которая может возникать в любой части нервной системы. Эта окклюзия капилляров также может вызвать вегетативную дисфункцию у пациентов с СКА. Кроме того, гипоксия может вызвать нарушение электрофизиологической функции нервов [18]. Поскольку насыщение кислородом артериальной крови у пациентов с СКА было значительно ниже, чем у испытуемых в контрольной группе, можно допустить, что хроническая гипоксия может вызвать гипоксическое повреждение нерва, а это приводит к снижению симпатической и вагусной активности сердца при СКА. В предыдущем исследовании, проведенном A. G. Stewart и соавт., было показано, что субклиническая парасимпатическая вегетативная нейропатия является признаком гипоксической хронической обструктивной болезни легких, а степень парасимпатической вегетативной дисфункции коррелирует с парциальным давлением O_2 в артериальной крови [18].

Исследования ВРС у пациентов с гипертрофией миокарда показали, что параметры ВРС связаны с массой миокарда ЛЖ [19, 20]. Поскольку у обследованных нами пациентов с СКА масса миокарда ЛЖ была больше, чем у здоровых испытуемых из контрольной группы, снижение ВРС у пациентов может быть частично обусловлено увеличением массы миокарда ЛЖ. Магнитно-резонансная томография сердца и аутопсия показали диффузный фиброз миокарда и дегенеративные изменения в проводящей системе сердца при СКА [21, 22]. Эти дегенеративные изменения могут влиять на ВРС, как и в случае острого инфаркта миокарда [23].

Известно, что ЛАГ является частым осложнением СКА [2]. По сравнению с пациентами без ЛАГ у пациентов с ЛАГ гораздо выше смертность [3, 24]. Полученные в настоящем исследовании результаты в виде снижения LFP и HFP у пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами без ЛАГ подтверждают данные предыдущих исследований, в которых была установлена более высокая смертность при ЛАГ [3, 24]. Автономная дисфункция у пациентов с ЛАГ может способствовать развитию аритмий и, таким образом, увеличению смертности [25].

В настоящее время неизвестны точные механизмы, ответственные за снижение ВРС у пациентов с ЛАГ по сравнению с пациентами без ЛАГ. Предполагаем, что патофизиологические изменения, которые снижают ВРС, могут быть более выраженными у пациентов с СКА и ЛАГ по сравнению с пациентами с СКА без ЛАГ.

Заключение

Вариабельность ритма сердца значительно снижается у пациентов с серповидноклеточной анемией на доклинической стадии заболеваний сердца, преимущественно у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Оценка вариабельности ритма сердца может быть особенно полезна при раннем выявлении легочной артериальной гипертензии и пациентов с повышенным риском неблагоприятного прогноза и риском смерти. Дальнейшие исследования должны быть проведены с целью уточнения механизмов снижения вариабельности ритма сердца при серповидноклеточной анемии, особенно у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Information about the author:
Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey
Cardiology Department
Akgul Ferit – MD, professor.
E-mail: ferit326@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Touré Fall AO, Thiam D, Diakhaté L. Homozygous sickle cell disease in patients above 20 years of age: follow-up of 108 patients in Dakar. La Revue De Medecine Interne. 2003;24(11):711–5. PMID: 14604747
2. Akgül F, Yalçin F, Babayiğit C, Seyfeli E, Seydaliyeva T, Gali E. Right Ventricular and Pulmonary Function in Sickle Cell Disease Patients with Pulmonary Hypertension. Pediatric Cardiology. 2006;27(4):440–6. DOI: 10.1007/s00246-006-1257-8

3. Castro O. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. Blood. 2003;101(4):1257–61. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0948
4. Witte C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend JU, Andrié R, Schrickel JW, Hammerstingl C, Schwab JO et al. Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2016;934:9–22. DOI: 10.1007/5584_2016_18
5. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. Journal of Physiological Anthropology. 2016;35(1):22. DOI: 10.1186/s40101-016-0113-7
6. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. Journal of Internal Medicine. 2006;260(4):377–87. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01701.x
7. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care. 2001;24(10):1793–8. PMID: 11574444
8. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. Circulation. 1981;64(4):744–53. PMID: 7273375
9. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 1987;9(2 Pt 2):II19-26. PMID: 2948914
10. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. Journal of the American College of Cardiology. 1985;6(4):750–6. PMID: 4031289
11. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. The American Journal of Cardiology. 1990;66(4):493–6. PMID: 2386120
12. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation. 2001;104(23):2797–802. PMID: 11733397
13. Romero Mestre JC, Hernández A, Agramonte O, Hernández P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society. 1997;7(3):121–5. PMID: 9232355
14. Connes P, Martin C, Barthelemy J-C, Monchanin G, Atchou G, Forsuh A et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. Clinical Physiology and Functional Imaging. 2006;26(2):87–91. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2006.00655.x
15. Sarelius IH. Invited editorial on "Effect of RBC shape and deformability on pulmonary O_2 diffusing capacity and resistance to flow in rabbit lungs". Journal of Applied Physiology. 1995;78(3):763–4. DOI: 10.1152/jappl.1995.78.3.763
16. Acar P, Maunoury C, de Montalembert M, Dulac Y. Abnormalities of myocardial perfusion in sickle cell disease in childhood: a study of myocardial scintigraphy. Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux. 2003;96(5):507–10. PMID: 12838842
17. Manfrini O, Pizzi C, Trerè D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. European Heart Journal. 2003;24(17):1560–6. PMID: 12927191
18. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. The European Respiratory Journal. 1991;4(10):1207–14. PMID: 1804668
19. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy – Relation to left ventricular mass and etiology. American Heart Journal. 2006;151(4):829–36. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.016
20. Stolarz K, Olszanecka A, Rajzer M, Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K. Heart rate variability in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Przeglad Lekarski. 2002;59(9):703–5. PMID: 12632890
21. Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P, Towbin JA et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. Blood. 2017;130(2):205–13. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767624
22. James TN, Riddick L, Massing GK. Sickle cells and sudden death: morphologic abnormalities of the cardiac conduction system. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1994;124(4):507–20. PMID: 7930876
23. Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LEB, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas. 2012;45(5):450–8. PMID: 22370707
24. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine. 2004;350(9):886–95. DOI: 10.1056/NEJMoa035477
25. Cannillo M, Grosso Marra W, Gili S, D'Ascenzo F, Morello M, Mercante L et al. Supraventricular Arrhythmias in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. The American Journal of Cardiology. 2015;116(12):1883–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.039

Поступила 12.02.18 (Received 12.02.18)

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##
E/a	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 Ea, 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.

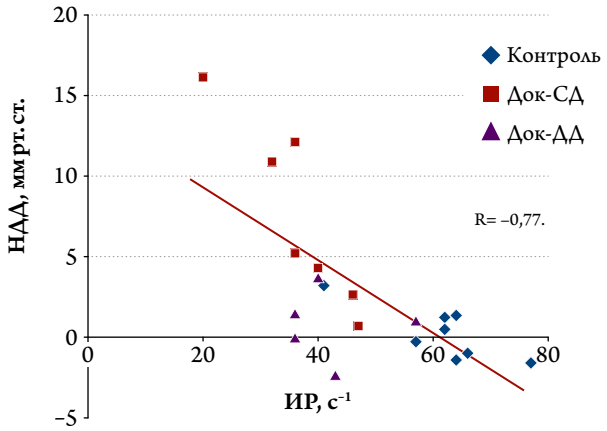

Рис. 1. Соотношение между индексом расслабления (ИР) и начальным диастолическим давлением (НДД) в группах контроля (ромбы), систолической дисфункции (Док-СД, квадраты) и диастолической дисфункции (Док-ДД, треугольники).

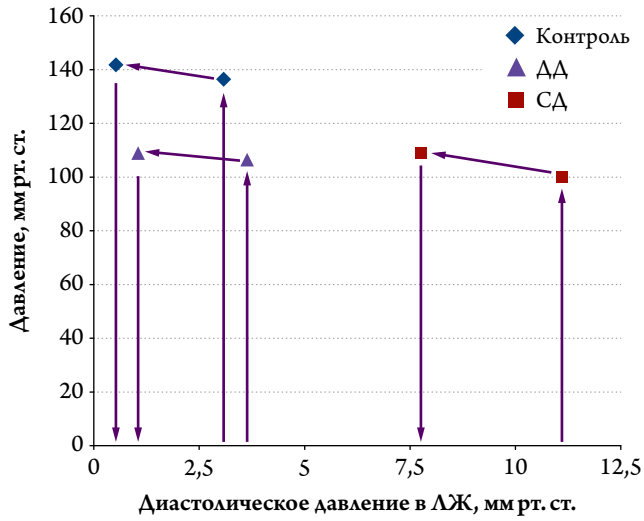

Рис. 3. Динамика давления в ЛЖ в ходе сердечного цикла

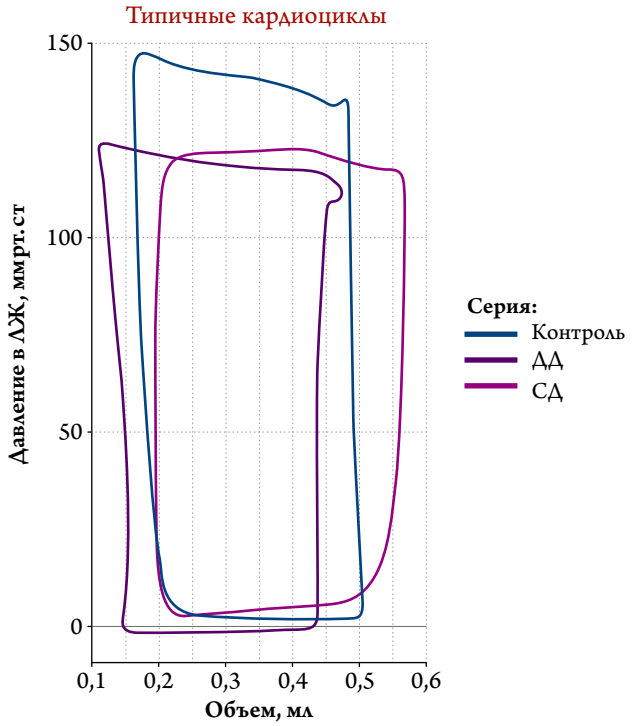

Рис. 2. Соотношение объема левого желудочка (ЛЖ) и давления в нем в ходе сердечного цикла.

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

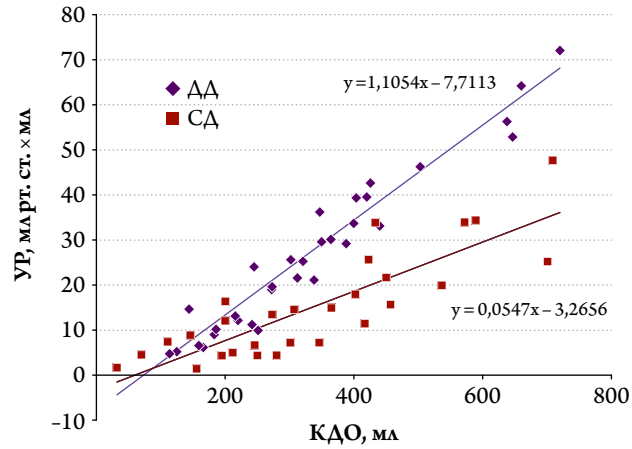

Рис. 4. Зависимость ударной работы (УР, мм рт. ст. × мл) от конечного диастолического объема (КДО, мкл) левого желудочка (ЛЖ) в группах контроля (ромбы) и крыс с систолической дисфункцией (квадраты). Формулы отражают линию регрессии.

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-

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

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 Ea. Данный показатель был введен для оценки эффективной упругости артерий [18]. В дальнейшем было установлено, что Ea 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 E/a 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 Z.A, 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)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10241

Мальцев А. В.[1, 2], Кокоз Ю. М.[1]

[1] ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино, Россия

[2] ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Периферические эффекты взаимодействия α_2-адренергических и имидазолиновых агонистов в изолированных кардиомиоцитах

Ключевые слова: гуанабенц, рилменидин, потенциал-зависимые кальциевые токи, оксид азота, кардиомиоцит.

Ссылка для цитирования: Мальцев А. В., Кокоз Ю. М. Периферические эффекты взаимодействия α_2-адренергических и имидазолиновых агонистов в изолированных кардиомиоцитах. Кардиология. 2019;59(4):52–63.

Резюме

Цель исследования. Изучение функционального взаимодействия недавно обнаруженных на сарколемме одиночных кардиомиоцитов α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов в отношении регуляции внутриклеточного уровня кальция и продукции сигнальной молекулы оксида азота (NO). *Материалы и методы.* Эксперименты выполнены на изолированных кардиомиоцитах левого желудочка крыс линии Wistar. Потенциал-зависимые токи Ca^{2+} измеряли от целой клетки методом пэтч-кламп (patch-clamp) в конфигурации перфорированного пэтча («perforated patch»). Внутриклеточный уровень кальция и продукцию NO оценивали по изменению интенсивности флуоресценции Ca^{2+}-специфического и NO-чувствительного зондов на флуоресцентном или конфокальном микроскопе. *Результаты.* Показано, что агонисты α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов ингибируют токи Ca^{2+} L-типа, однако их эффекты не развиваются на фоне друг друга. Блокада ключевых эффекторных молекул: протеинкиназы B (Akt-киназы) – для α_2-адренорецепторов, и протеинкиназы C – для имидазолиновых рецепторов, приводит к тому, что действие агонистов становится аддитивным. Как селективный α_2-агонист – гуанабенц, так и специфический агонист имидазолиновых рецепторов первого типа – рилменидин проявляют дополнительное ингибирование токов Ca^{2+} на фоне базального, сниженного активацией одной из двух рецепторных систем. При этом рилменидин увеличивает уровень свободного Ca^{2+} в цитозоле, а гуанабенц, напротив, снижает. Действие гуанабенца не развивается на фоне рилменидина, хотя тот эффективно увеличивает внутриклеточный уровень кальция в кардиомиоцитах, предварительно обработанных гуанабенцом. При активации α_2-адренорецепторов происходит существенная стимуляция эндотелиальной изоформы NO-синтазы, и как следствие – увеличение уровня NO. Собственно активация имидазолиновых рецепторов не влияет на синтез NO, однако предотвращает продукцию NO, индуцируемую α_2-агонистами. *Заключение.* Полученные данные уточняют нецентральные периферические эффекты, возникающие при активации α_2-адренергической или имидазолиновой систем в условиях эндогенной гиперактивации второй, и позволяют сформулировать ряд практических рекомендаций для клинической практики.

Maltsev A. V.[1, 2], Kokoz Y. M.[1]

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

[2] Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

Non-Central Influences of α_2-Adrenergic and Imidazoline Agonist Interactions in Isolated ardiomyocytes Cardiac Cells

Keywords: guanabenz; rilmenidine; voltage-gated Ca^{2+}-currents; nitric oxide; cardiomyocyte.

For citation: Maltsev A. V., Kokoz Y. M. Non-Central Influences of α_2-Adrenergic and Imidazoline Agonist Interactions in Isolated Cardiomyocytes Cardiac Cells. Kardiologiia. 2019;59(4):52–63.

Summary

Aim: to investigate the functional interaction of α_2-adrenergic and imidazoline receptors recently identified on the sarcolemma of isolated cardiomyocytes for regulation of the intracellular calcium and the production of the signal molecule of nitric oxide (NO). *Materials and methods:* experiments were performed on isolated left ventricular cardiomyocytes of Wistar rats. Potential-dependent Ca^{2+}-currents were measured from the whole-cell by the patch-clamp method in "perforated-patch" configuration. The intracellular calcium and the production of nitric oxide were estimated from the changes in fluorescence intensity of the Ca^{2+}-specific and NO-sensitive dyes at fluorescent or confocal microscope. *Results:* It has been shown that α_2-adrenergic and imidazoline receptor agonists inhibit L-type Ca^{2+}-currents by themselves, but their effects do not develop against each other's background. The blockade of key effector molecules: protein kinase B (Akt kinase) for α_2-adrenergic receptors, and protein kinase C for imidazoline receptors causes the action of agonists to become additive. Both the selective α_2-agonist, guanabenz, and the specific agonist of the first type imidazoline receptors, rilmenidine, show an additional inhibition of Ca^{2+}-currents against the basal background already reduced by the activation of one of the two receptor systems. Wherein rilmenidine increases the level of free Ca^{2+} in the cytosol, and guanabenz, on the contrary, decreases it.

The action of guanabenz does not develop against the background of rilmenidine, although it, in turn, effectively increases the intracellular level of calcium in guanabenz-pretreated cardiac cells. Activation of α_2-adrenergic receptors leads to significant stimulation of the endothelial isoform of NO-synthase, and as a result to an increase in the NO level. Activation of imidazoline receptors itself does not affect NO synthesis but it prevents the production of NO induced by α_2-agonists. *Conclusion:* obtained data make it possible to formulate a number of useful recommendations for clinical practice, and also to clarify the non-central peripheral effects arising from the activation of α_2-adrenergic or imidazoline systems under conditions of endogenous hyperactivation on of the two systems.

Артериальная гипертензия (АГ) – комплексная патология сердечно-сосудистой системы, при которой в течение длительного времени наблюдается увеличение артериального давления (АД) как во время систолы, так и в период диастолы в покое. Согласно статистическим данным, этому заболеванию подвержены 20–30% взрослого населения в мире, причем с возрастом распространенность заболевания значительно увеличивается [1]. АГ принято считать скорее симптомом (следствием), чем причиной патофизиологических реакций, возникающих в организме. Она является одним из ключевых факторов риска развития ишемической болезни сердца, нефункциональной гипертрофии миокарда, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсультов. Среди внутренних факторов, провоцирующих возникновение АГ, наиболее существенны генетически детерминированные (предрасположенность) нарушения нормальной нейрогуморальной регуляции, заключающиеся в повышении активности прессорных механизмов и/или снижении функциональности депрессорных механизмов.

В норме одной из важнейших систем регуляции тонуса сосудов и работы сердца является симпатико-адреналовая система [2]. Образующиеся в мозговом веществе надпочечников катехоламины выбрасываются в кровяное русло и через взаимодействие с α_1- и β-адренорецепторами, локализованными в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, а также на сарколемме кардиомиоцитов, вызывают увеличение внутриклеточного уровня кальция в цитозоле мышечных клеток [3]. Кальций, являясь сигнальным мессенджером и инициируя механизм мышечного сокращения, вызывает вазоконстрикцию и положительный инотропный эффект [4]. Чрезмерная стимуляция симпатико-адреналовой системы, возникающая при психоэмоциональном стрессе, приводит к усиленному синтезу катехоламинов, и, как следствие, накоплению в цитозоле эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов (КМЦ) избыточного количества свободного кальция [2, 3]. Пролонгированное увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} относительно его нормального содержания в цитозоле (около 100 нмоль), называемое перегрузкой кальцием, сопряжено с активацией индукции протоонкогенов и запуском Ca^{2+}-зависимого апоптоза, что лежит в основе патофизиологических изменений, наблюдаемых при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Если роль α_1- и β-адренорецепторов в сократимости КМЦ и миокарда в целом изучена достаточно хорошо, то с α_2-адренорецепторной системой не все ясно. До недавнего времени господствующей точкой зрения считалось, что α_2-адренорецепторы отсутствуют на сарколемме КМЦ и локализованы исключительно в нейронах и нервных окончаниях, иннервирующих миокард, а также в эндотелиальных клетках сосудов. С функциональной точки зрения, их активация в пресинаптических окончаниях ингибирует выброс норадреналина и адреналина, предотвращая таким образом прессорную активность катехоламинов по механизму отрицательной обратной связи [7]. В клетках эндотелия активация α_2-адренорецепторов вызывает стимуляцию NO-синтазы и увеличение продукции оксида азота (NO), способствующее релаксации сосудистых стенок [8]. В настоящее время известны 3 подтипа α_2-адренорецепторов (α_{2A}-, α_{2B}-, α_{2C}-), кодируемые тремя различными генами. Делеция гена, ответственного за транскрипцию α_{2A}-адренорецепторной мРНК, приводит к повышению АД, положительному хронотропному эффекту и подверженности развитию гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [9]. Было установлено, что гипотензивное действие агонистов α_2-адренорецепторов – клонидина и дексмедетомидина зависит от воздействия именно на подтип А этих рецепторов [10]. Активация рецепторов α_{2B}- при системном введении вызывает кратковременный гипертензивный эффект [11]. Кроме того, показано, что α_{2B}-адренорецепторы вовлекаются в развитие сольчувствительной гипертензии у крыс [12].

Известно, что мыши, полностью нокаутированные по всем 3 генам, нежизнеспособны, а двойные нокауты в любой из комбинаций ($\alpha_{2A}^{-/-}/\alpha_{2B}^{-/-}$, $\alpha_{2A}^{-/-}/\alpha_{2C}^{-/-}$, $\alpha_{2B}^{-/-}/\alpha_{2C}^{-/-}$) обладают умеренно гипертензивным фенотипом с повышением среднего систолического и диастолического АД, частоты сердечных сокращений и развивающейся гипертрофией миокарда [11, 13]. Недавно были показаны влияния специфичных α_2-антагонистов на хронотропные явления в сердцах новорожденных крыс. Считается, что в этом возрасте отсутствует адренергическая регуляция сократительной функции сердца. Блокада α_{2A}- и α_{2B}-AR приводила к умеренной тахикардии, тогда как ингибирование α_{2C}-подтипа не оказывало никакого эффекта [14].

Еще одной рецепторной системой, контролирующей развитие АГ, является имидазолиновая. Она была открыта в середине 80-х годов прошлого столетия P. Bousquet и соавт. [15] как неадренергическая мишень для связывания имидазолинов в рострально-вентролатеральной части продолговатого мозга, отвечающей за контроль над уровнем АД. В настоящий момент агонисты имидазо-

линовых рецепторов (моксонидин и рилменидин) широко применяются в клинической практике как гипотензивные препараты второго поколения.

Не так давно на плазматической мембране одиночных КМЦ были обнаружены все 3 подтипа α_2-адренергических рецепторов и белок нисхарин, рассматриваемый в современной литературе как основной функциональный компонент имидазолиновых рецепторов первого типа [16]. Обнаруженные рецепторы функционально активны в отношении регуляции внутриклеточного уровня кальция как основного мессенджера, отвечающего за сократимость. Так, стимуляция α_2-адренорецепторов приводит к активации эндотелиальной изоформы NO-синтазы и NO-зависимому увеличению утилизации кальция из цитозоля с помощью Ca^{2+}-АТФазы саркоплазматической сети (SERCA) [17]. Кроме того, NO активирует цГМФ (циклогуанозинмонофосфат) – специфическую протеинкиназу G, которая через фосфорилирование потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов ингибирует входящие в КМЦ токи Ca^{2+} [18]. Активация имидазолиновых рецепторов также снижает амплитуду токов Ca^{2+}, однако увеличивает внутриклеточный уровень кальция в изолированных КМЦ [16].

В связи с недавно полученными данными представляется важной задачей исследовать функциональное взаимодействие обнаруженных на сарколемме α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов, чтобы лучше понимать возможные побочные явления при сочетанной терапии α_2-адреномиметиками и агонистами имидазолиновых рецепторов. Кроме того, это позволит точнее оценивать перспективность применения того или иного препарата, направленного на активацию одной из упомянутых систем, в условиях эндогенной гиперстимуляции второй. Поэтому целью исследования явилось изучение взаимодействия рилменидина и гуанабенца при последовательной активации соответствующих рецепторов в отношении внутриклеточной кальциевой сигнализации КМЦ.

Материалы и методы

Выделение клеток

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите животных (86/609/EEC) и соблюдением норм биоэтики. КМЦ левого желудочка получали методом ферментативной диссоциации из сердец крыс линии Wistar [19]. Масса экспериментальных животных составляла 200–250 г. Базовый раствор содержал (в мМ, pH 7,25): NaCl – 80, KCl – 10, KH_2PO_4 – 1,2, $MgSO_4$ – 5, глюкоза – 20, таурин – 50, HEPES – 10, L-аргинин – 1. Сердце подвергали ретроградной перфузии по Лангендорфу средой DMEM + 10 мМ HEPES (pH 7,25) для отмыва препарата от крови. После стабилизации сокращений перфузировали базовым раствором с добавлением 2,5 мМ ЭГТА до полной остановки сердца. Затем осуществляли перфузию раствором, содержащим 0,2 мг/мл протеазы, тип XIV (Sigma), 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина – (V фракция, «ПанЭко», Россия) и 140 мкМ $CaCl_2$.

Разделение ткани (и всю процедуру выделения) проводили при температуре 37 °C, в растворе с протеазой и коллагеназой IV (0,25 мг/мл, Worthington) на скорости мешалки 1–2 об/с. Раствор с клетками отделяли от недиспергированной ткани и агрегатов пропусканием через нейлоновую ткань. КМЦ осаждали центрифугированием в течение 1 мин (600–800 об/мин), дважды отмывали от ферментов и ресуспендировали в базовом растворе. Клетки сохраняли при комнатной температуре (22–24 °C) в базовом растворе, содержащем 200 мкМ $CaCl_2$.

Электрофизиологические измерения

Регистрацию потенциал-зависимых токов Ca^{2+} от клеток проводили через 2–3 ч после выделения, при комнатной температуре методом перфорированного пэтча («perforated patch clamp») в конфигурации от «целой клетки» («whole-cell»). Измерительные электроды (3–5 МΩ) вытягивали из мягкого молибденового стекла на пулере МЭ-4, кончики оплавляли на микрокузнице. Раствор для заполнения микроэлектродов содержал (pH 7,25): CsCl – 130 мМ, $MgSO_4$ – 5 мМ, HEPES – 10 мМ, с добавлением амфотерицина B для перфорации плазматической мембраны (200–250 мкг/мл). Внеклеточный раствор для камеры содержал (pH 7,25): NaCl – 80 мМ; тетраэтиламмоний хлорид, TEA-Cl – 20 мМ; CsCl – 10 мМ; KH_2PO_4 – 1,2 мМ; $MgCl_2$ – 5 мМ; $CaCl_2$ – 2 мМ; глюкоза – 20 мМ; HEPES – 10 мМ; L-аргинин – 1 мМ. Замену K^+ на Cs^+ использовали для дополнительной блокады токов K^+ входящего выпрямления. Токи регистрировали при помощи усилителя СКБ «Биоприбор». Токи Ca^{2+} L-типа индуцировали прямоугольным стимулирующим импульсом. Поддерживаемый потенциал на мембране составлял –40 мВ, стимул +40 мВ, продолжительностью 300 мс. В экспериментах по исследованию кинетики стационарной активации и инактивации Ca^{2+}-каналов использовали ступенчатый двухстимульный протокол, состоящий из прямоугольных ступенек с шагом 10 мВ. Для экспериментов использовали оригинальный пакет программ «BioQuest», обеспечивающий как сбор данных в режиме эксперимента, так и их последующий анализ [16]. Данные визуализировали и сохраняли при помощи платы цифро-аналогового/аналого-цифрового преобразователя L-153 («L-card», Россия).

Регистрация внутриклеточного уровня Ca^{2+} и оценка продукции NO

Суспензию клеток в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS), содержащем (pH 7,4): NaCl – 138 мМ; $CaCl_2$ – 1,3 мМ; $MgSO_4$ – 0,4 мМ; $MgCl_2$ –

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

0,5 мМ; KCl – 5,3 мМ; KH_2PO_4 – 0,45 мМ; $NaHCO_3$ – 4 мМ; Na_2HPO_4 – 0,3 мМ; глюкоза – 10 мМ; L-аргинин – 1 мМ; HEPES – 10 мМ, наносили на покровные стекла и оставляли на 15 мин для прикрепления клеток. Затем раствор заменяли раствором HBSS с добавлением 5 мкМ Fluo4-AM или DAF-FM для мониторинга внутриклеточного кальция $[Ca^{2+}]_{in}$ или NO соответственно и инкубировали 40 мин при температуре 37 °C. В дальнейшем клетки отмывали в растворе HBSS и использовали в экспериментах в течение 4 ч. Измерения проводили на сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 и на флуоресцентном микроскопе Eclipse TS100F. Изменения $[Ca^{2+}]_{in}$ оценивали по интенсивности флуоресценции Ca^{2+}-чувствительного сенсора Fluo4, загруженного в цитозоль КМЦ. Присоединение ионов кальция к молекуле Fluo4 увеличивает светимость сенсора. Величину продукции NO определяли по кумуляции сигнала зонда DAF-FM, квантовый выход которого многократно увеличивается при окислении в присутствии NO [20]. Экспериментальные записи представлены как функция $F=\frac{F'-F_0}{F_{cp}}$ от времени, где F' – интенсивность флуоресценции в текущий момент, F_0 – значение фона, F_{cp} – усредненная интенсивность флуоресценции в контроле (до подачи веществ).

В работе были использованы вещества DMEM (модифицированная среда Дульбекко–Игла), HEPES [N-(2-гидроксиэтил) пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота], таурин, L-аргинин, ЭГТА, нифедипин, рилменидин, гуанабенц, Akt1/2 киназы ингибитор, кальфостин С, флуоресцентные красители Fluo4-AM and DAF-FM диацетат.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ SigmaPlot 11.0. Дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc t-тестом по методу Бонферрони был использован для выявления различий между значениями в группах. Все данные (кроме оригинальных записей токовых трасс или типичных записей изменения интенсивности флуоресценции зондов) представлены как среднее ± стандартное отклонение указанного числа (n) проведенных экспериментов, по меньшей мере, от трех разных животных. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Взаимный антагонизм α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов в отношении Ca^{2+}-каналов L-типа

На рис. 1 представлены результаты по взаимодействию селективного α_2-агониста гуанабенца и специфического агониста имидазолиновых рецепторов первого типа рилменидина на потенциал-зависимые токи Ca^{2+}, измеренные от одиночных КМЦ.

Базальный уровень токов Ca^{2+} при аппликации 10 мкМ рилменидина на КМЦ снижается на 40±3,4% (n=8; см. рис. 1, А) через 10–15 мин после подачи, и изменение пиковой амплитуды тока Ca^{2+} во времени выходит на плато (см. рис. 1, Б). При этом дальнейшее введение в экспериментальную камеру 10 мкМ гуанабенца не вызывает статистически значимых изменений пиковой амплитуды тока Ca^{2+} (4,2±3,3%; $p\geq0,05$; см. рис. 1, А, Б), показывая, что активация α_2-адренорецепторной системы неэффективна на фоне запуска внутриклеточной сигнализации от имидазолиновых рецепторов первого типа. Представляется крайне актуальной задачей понять возможные механизмы блокады Ca^{2+}-каналов и исследовать пути, приводящие к снижению токов Ca^{2+}, индуцируемому рилменидином. Результаты протокола стационарной (steady-state) активации и инактивации Ca^{2+}-канального комплекса L-типа показывают, что рилменидин смещает инактивационную кривую влево (см. рис. 1, В, сплошная линия), что свидетельствует о его влиянии на скорость инактивации проводящего состояния Ca^{2+}-канала.

Стационарные кривые хорошо аппроксимировались стандартным кинетическим уравнением Больцмана:

$$Y=\frac{1}{1+e^{(v_m-v_{0,5})/k}},$$

где v_m – мембранный потенциал, $v_{0,5}$ – потенциал полуактивации или полуинактивации, k – slope-фактор, Y – относительная проводимость (для активации) или относительный ток (для инактивации).

Потенциал полуингибирования канального комплекса смещается практически на 3 мВ (с –23,1±0,2 мВ в контроле до –25,9±0,3 мВ при действии рилменидина, n=8; $p\leq0,05$), при этом slope-фактор остается практически неизменным (–3,64±0,05 в контроле против –3,63±0,06 в клетках, обработанных рилменидином). Рилменидин также способен достоверно влиять на открытое состояние Ca^{2+}-канального комплекса (см. рис. 1, В, штриховая линия). При значениях мембранного потенциала, близких к пиковым (–10 мВ), когда ток через Ca^{2+}-каналы стремится к максимально возможному, рилменидин смещает активационную кривую вправо (с –18,3±0,3 мВ в контроле до –19,6±0,2 мВ при действии рилменидина; n=8; $p\leq0,05$). Значения slope-фактора при этом достоверно различаются (6,35±0,05 – контроль против 4,82±0,04 – рилменидин). Полученные результаты свидетельствуют, что рилменидин ингибирует токи Ca^{2+} L-типа, влияя как на открытое состояние Ca^{2+}-канала, так и ускоряя инактивацию Ca^{2+}-канальных комплексов, опосредующую их перевод в закрытое состояние.

Гуанабенц (10 мкМ) также вызывает снижение потенциал-зависимых токов Ca^{2+} на 31,3±4,2% относительно контрольного уровня (n=8; см. рис. 1, Г). Дальнейшее

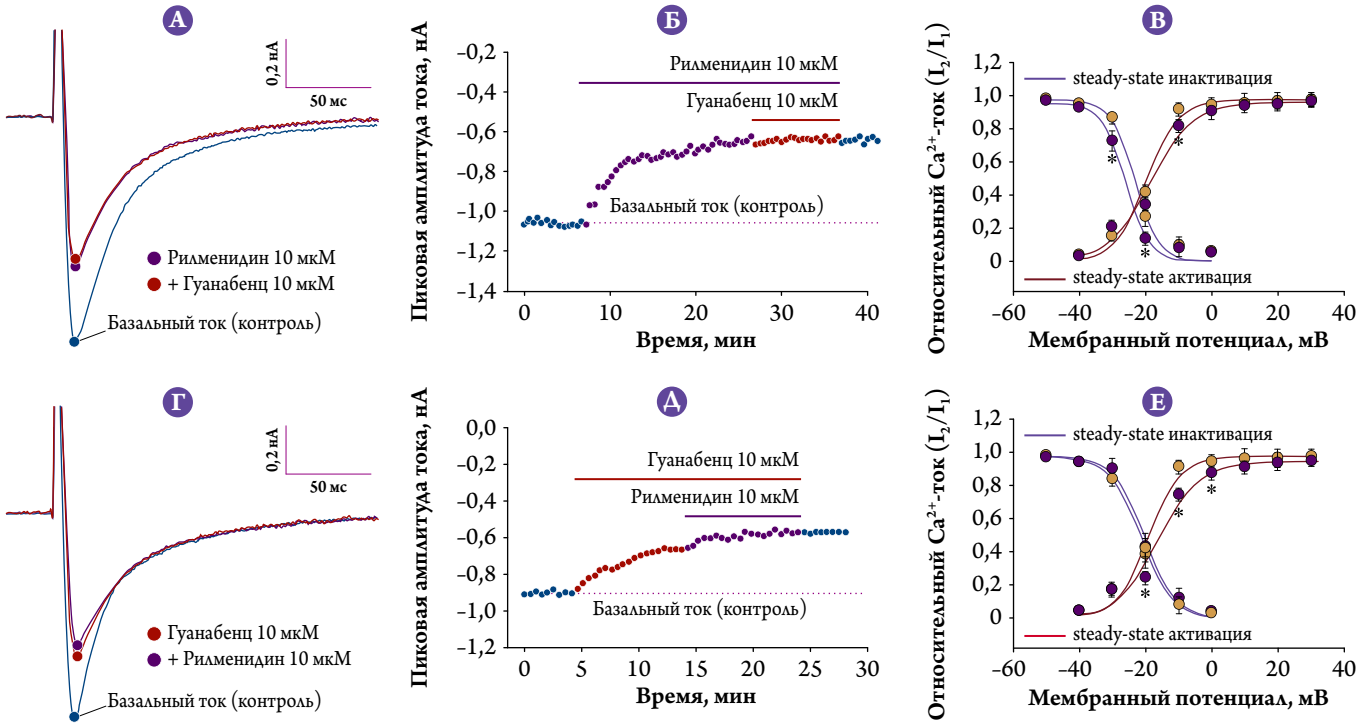

Рис. 1. Собственные и взаимные влияния агонистов α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов первого типа в отношении регуляции Ca^{2+}-каналов L-типа.

А – типичная экспериментальная запись токовых трасс при регистрации токов Ca^{2+} от целой клетки: показан базальный уровень (контроль) входящего в ответ на электрическую стимуляцию тока Ca^{2+} (синий кружок), снижение токовой амплитуды при действии рилменидина (фиолетовый кружок) и отсутствие дальнейшего снижения токов Ca^{2+} при аппликации гуанабенца (красный кружок); **Б** – оригинальная запись изменения пиковой амплитуды входящего в КМЦ тока Ca^{2+} во времени, длительность аппликации веществ показана чертой; **В** – анализ кинетических характеристик Ca^{2+}-каналов в контроле (оранжевые кружки, n=8) и при действии 10 мкМ рилменидина (фиолетовые кружки, n=8). Стационарная активация каналов отмечена красными линиями, инактивация – сиреневыми линиями; **Г** – токовые трассы действия на базальный ток Ca^{2+} гуанабенца (красный кружок) и отсутствие эффекта 10 мкМ рилменидина на фоне гуанабенца (фиолетовый кружок); **Д** – типичные изменения пиковой амплитуды тока Ca^{2+} во времени при последовательной активации α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов первого типа, время действия агонистов показано чертой; **Е** – стационарные кривые активации (красные линии) и инактивации (сиреневые линии) потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов в контроле (оранжевые кружки) и при действии 10 мкМ гуанабенца (фиолетовые кружки).

добавление в камеру 10 мкМ рилменидина не приводит к существенным изменениям пиковой амплитуды тока Ca^{2+} (5,1±3,9%; p≥0,05; см. рис. 1, Г, Д), что свидетельствует о неэффективности внутриклеточной сигнализации от имидазолиновых рецепторов на фоне «запущенных» от α_2-адренорецепторов механизмов. Анализ стационарной (steady-state) кинетики токов Ca^{2+} при аппликации гуанабенца показывает, что он значительно смещает активационную кривую вправо (с –18,9±0,3 мВ в контроле до –16,2±0,3 мВ в присутствии гуанабенца; p≤0,05; n=8; см. рис. 1, Е, штриховые линии), практически не влияя на кинетические параметры инактивации (–20,6±0,5 мВ против 21,2±0,4 мВ; p≥0,05; см. рис. 1, Е, сплошные линии). Значения slope-коэффициентов для кривой активации также достоверно отличаются (6,07±0,06 против 4,77±0,07; p≤0,05). Полученные данные свидетельствуют, что механизм ингибирования Ca^{2+}-каналов при активации α_2-адренорецепторов гуанабенцом, вероятно, связан с его действием на открытое состояние канала и почти не затрагивает кинетику канальной инактивации и/или закрытое состояние Ca^{2+}-канального комплекса.

Специфичность антагонизма сигнальных путей, активируемых рилменидином и гуанабенцом

Известно, что активация имидазолиновых рецепторов первого типа приводит к стимуляции фосфатидилхолин-специфической фосфолипазы С, которая расщепляет мембранный фосфатидилхолин на фосфохолин и диацилглицерол. Образующийся диацилглицерол активирует новые и классические изоформы протеинкиназы С, мишенями которых является множество внутриклеточных ферментов, регуляторных факторов и белков ионных каналов [21]. В то же время стимуляция α_2-адренорецепторов, сопряженных с ингибиторным гетеротримерным белком $G_{i/o}$, через отщепление βγ-субъединицы приводит к активации фосфатидилинозитол-3-гидроксикиназы и далее – двух изоформ протеинкиназы В (Akt-киназы) [22]. Поэтому мы использовали блокаторы перечисленных протеинкиназ, чтобы проверить предположение о взаимном ингибировании сигнальных каскадов, возникающее при последовательном действии α_2- и имидазолиновых агонистов (рис. 2).

Блокатор изоформ протеинкиназы С кальфостин С (0,5 мкМ) слабо ингибировал амплитуду токов Ca^{2+} –

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

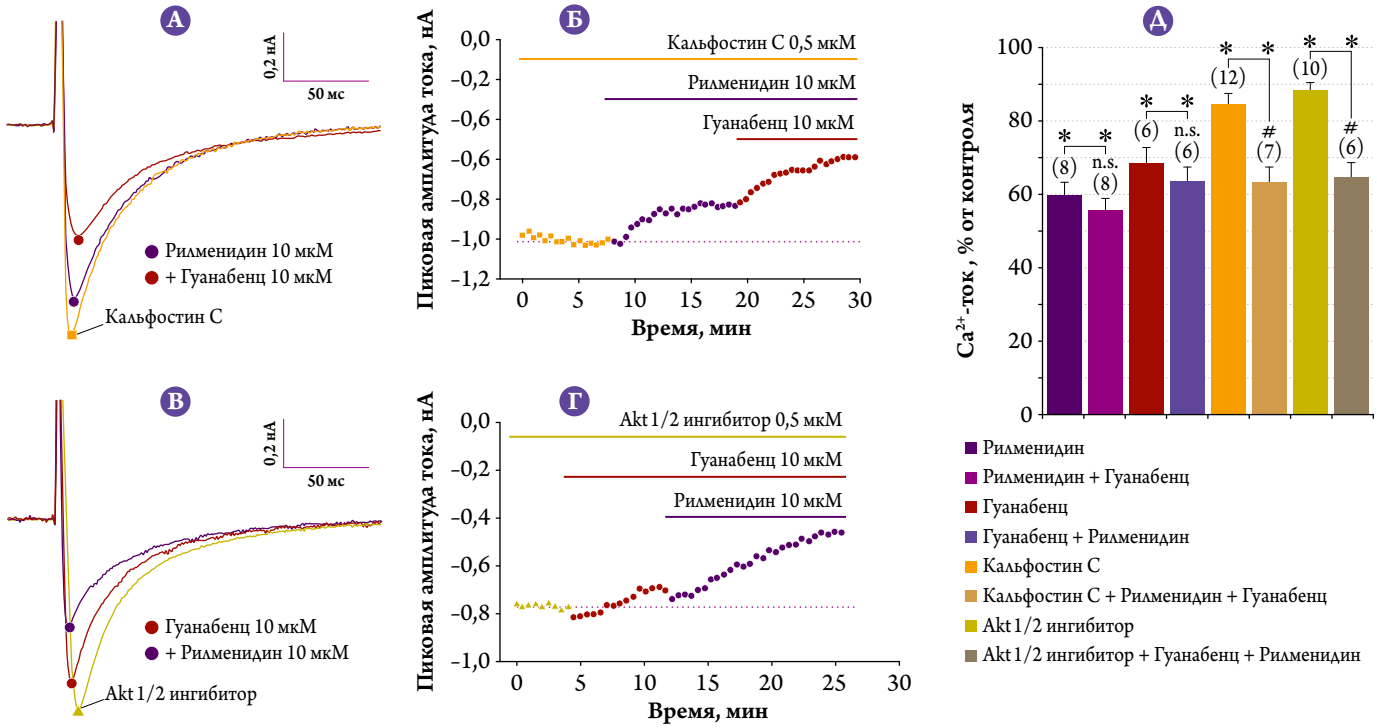

Рис. 2. Вовлеченность протеинкиназ С и Akt во взаимный антагонизм α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов первого типа в отношении токов Ca^{2+}.

А – оригинальные записи токовых трасс при действии рилменидина на фоне блокады изоформ протеинкиназы С (фиолетовый кружок) и эффективное дополнительное снижение пиковой амплитуды после аппликации гуанабенца (красный кружок); **Б** – типичная запись изменения токов Ca^{2+} во времени, время действия веществ показано чертой; **В** – эффективное действие рилменидина (фиолетовый кружок) на фоне гуанабенца (красный кружок), аппликированного на КМЦ, предварительно обработанные ингибитором Akt1/2 киназы (жёлтый треугольник); **Г** – изменение пиковой амплитуды тока Ca^{2+} во времени, длительность действия веществ отмечена чертой; **Д** – итоговые гистограммы, отражающие действие рилменидина и гуанабенца на базальный уровень токов Ca^{2+} (контроль, принят за 100%) по отдельности и на фоне друг друга, а также при ингибировании ключевых эффекторных молекул. Число в круглых скобках означает количество независимых экспериментов.

* – $p \le 0{,}05$ при сравнении указанной группы с контролем; # – $p \le 0{,}05$ при сравнении групп между собой; n.s. – статистически незначимо ($p \ge 0{,}05$).

на 15,3±2,8%, что, вероятно, было связано с вкладом базальной активности данной протеинкиназы в нормальную регуляцию Ca^{2+}-каналов (см. рис. 2 А, Д). Поэтому клетки в экспериментальной камере выдерживались в присутствии кальфостина С на протяжении 10–15 мин, после чего введение такой же концентрации блокатора не влияло на токи Ca^{2+}. Действие рилменидина на фоне кальфостина С было менее выраженным, а последующая аппликация гуанабенца вызывала существенное снижение амплитуды токов Ca^{2+} – сопоставимое с его влиянием в контроле (36,6±4,1% против 31,3±4,2; $p \ge 0{,}05$; см. рис. 2 А, Б, Д).

Ингибитор Akt1/2 киназы (0,5 мкМ) аналогично кальфостину С также слабо ингибировал токи Ca^{2+} – на 11,6±2,1% (см. рис. 2, В, Д). Действие гуанабенца на фоне ингибитора Akt1/2 киназы было слабо выраженным, а введение рилменидина в экспериментальную камеру приводило к достоверному ингибированию пиковой амплитуды токов Ca^{2+} величиной, сопоставимое с его действием на базальные токи Ca^{2+} (35,2±3,8% против 40,0±3,4%; $p \ge 0{,}05$; см. рис. 2 В, Г, Д). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что ключевыми эффекторными молекулами, ответственными за антагонизм сигнальных путей, реализующийся при последовательной активации α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов в отношении Ca^{2+}-каналов L-типа, являются протеинкиназа С и Akt.

Внутриклеточный уровень Ca^{2+}, гуанабенц и рилменидин

При измерении $[Ca^{2+}]_{in}$ в КМЦ исследователи часто сталкиваются с трудностями в выборе протокола. В состоянии покоя концентрация Ca^{2+} в цитозоле невысока, а вклад ключевых систем, транспортирующих Ca^{2+}, оценить крайне сложно: потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы закрыты, рианодиновые рецепторы, отвечающие за выброс Ca^{2+} из депо, блокированы регуляторными белками, Ca^{2+}-АТФаза саркоплазматической септи (SERCA) малоактивна. Для активации транспорта Ca^{2+} используют стимуляцию «молчащих» клеток электрическими импульсами или импульсным изменением ионного состава внеклеточной среды. Стимуляция током имеет жесткие временны́е ограничения, поскольку даже в случае низкочастотного протокола (менее 1 Гц) через пару минут в цитоплазме стимулируемых клеток начинает накапли-

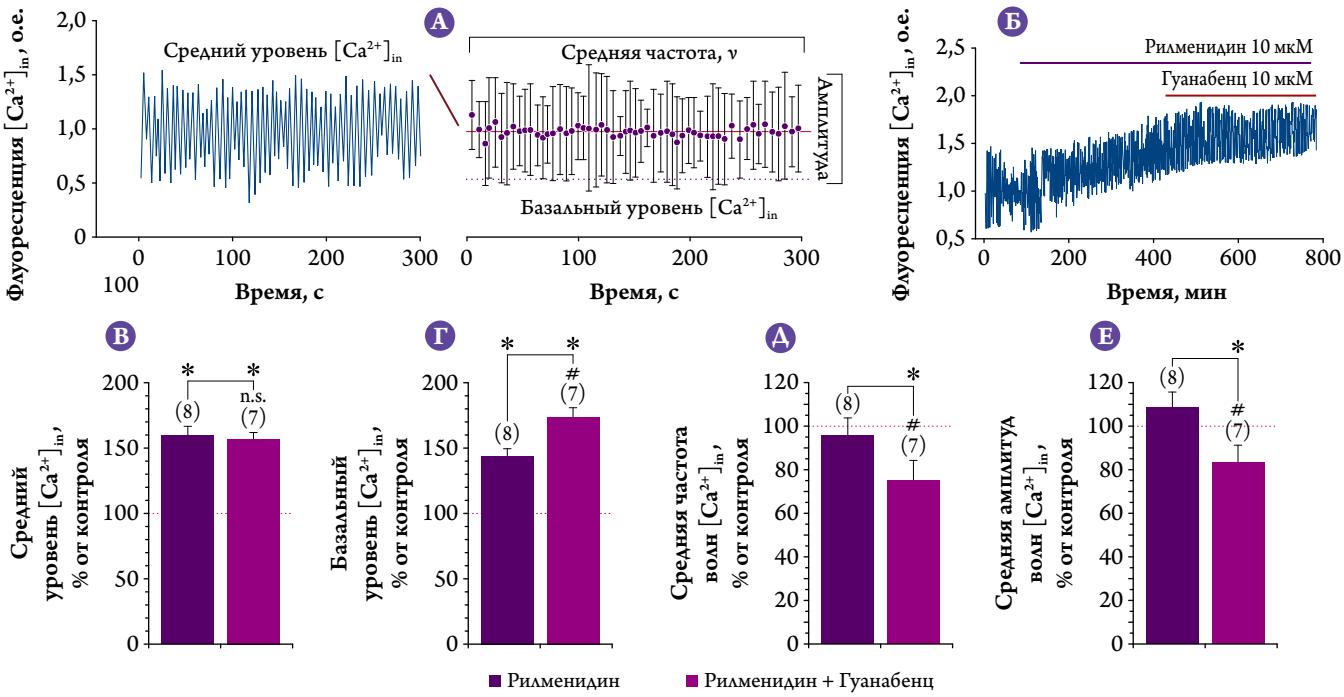

Рис. 3. Влияние α_2-агониста на фоне активации имидазолиновых рецепторов первого типа на регуляцию внутриклеточного уровня Ca^{2+}.

А – устойчивые спонтанные Ca^{2+}-волны в изолированных КМЦ: слева – типичная запись интенсивности флуоресценции Fluo4 в контроле, справа – средние значения (сиреневые кружки) уровня Ca^{2+} по каждой отдельной волне во времени, соответствующие записи слева. Штриховой пурпурной линией показан базальный уровень внутриклеточного кальция, сплошной красной линией – аппроксимация средневолнового уровня Ca^{2+}; средняя частота спонтанных волн в записи рассчитывается как отношение суммарного числа отдельных волн к продолжительности времени (в секундах), в течение которого эти волны наблюдаются, средневолновая амплитуда рассчитывается как отношение суммы амплитуд каждой отдельной волны к количеству волн, пробегающих за время наблюдения; **Б** – типичная запись влияния рилменидина в модели спонтанных волн Ca^{2+}, с последующей аппликацией гуанабенца: время действия веществ показано чертой; **В–Е** – изменения среднего и базального уровня Ca^{2+}, а также частоты и амплитуды спонтанных волн Ca^{2+} относительно контроля при действии рилменидина и гуанабенца на фоне рилменидина: число в скобках указывает количество независимых экспериментов.

* – $p \le 0{,}05$ при сравнении с контролем; # – $p \le 0{,}05$ при сравнении групп между собой; n.s. – статистически незначимо ($p \ge 0{,}05$).

ваться избыточный кальций, который не успевает утилизироваться. Такой вариант грозит запуском патофизиологических реакций в клетке, поэтому исследователи, работающие с электрической стимуляцией, ограничиваются несколькими минутами наблюдения за кинетикой $[Ca^{2+}]_{in}$, что не позволяет регистрировать медленную и/или пролонгированную динамику кальциевых ответов. Вызов деполяризации КМЦ путем частичной замены Na^+ на K^+ в наружном растворе может инициировать обратный режим работы Na^+/Ca^{2+}-обменника, что в норме не происходит [23]. Как результат, вклад Na^+/Ca^{2+}-обменного механизма может быть переоценен, тогда как в норме его роль должна быть менее существенна [24].

Эксперименты по влиянию физиологически активных веществ на $[Ca^{2+}]_{in}$ в настоящей работе были выполнены на клетках, генерирующих устойчивые спонтанные волны Ca^{2+} (рис. 3, А).

Спонтанные волны Ca^{2+} в изолированных КМЦ наблюдались в каждой диссоциированной суспензии КМЦ левого желудочка крыс всех возрастов. Число клеток в популяции, генерирующее спонтанные волны Ca^{2+}, составляло около 20±5%. Морфологически спонтанно-активные КМЦ ничем не отличались от нормальных клеток, в которых спонтанные волны не наблюдались: отчетливая исчерченная структура, ровные, но не сглаженные края, прямоугольная, без скруглений, форма клетки. Числовые пределы распространенности и морфология спонтанно-активных КМЦ свидетельствуют, что, вероятнее всего, такие КМЦ относятся к типу «рабочих» клеток миокарда. Устойчивая волновая кинетика предполагает, что в таких КМЦ реализуется некое стационарное состояние, при котором выброс Ca^{2+} из депо в цитозоль и его закачивание обратно скомпенсированы во времени, что выражается в относительном постоянстве средневолнового уровня Ca^{2+}. Средний уровень Ca^{2+} по каждой отдельной волне слабо меняется на протяжении наблюдений и хорошо аппроксимируется прямой с коэффициентом наклона, близким к нулю (см. рис. 3, А). Очевидно, что такое постоянство среднего уровня $[Ca^{2+}]_{in}$ может быть успешно использовано для адекватной оценки действия фармакологических соединений как вполне пригодный контроль. Кроме среднего уровня Ca^{2+}, для спонтанных волн Ca^{2+} могут быть посчитаны базальный уровень Ca^{2+} (отражает минимальный уровень кальция в цитозоле после прохож-

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

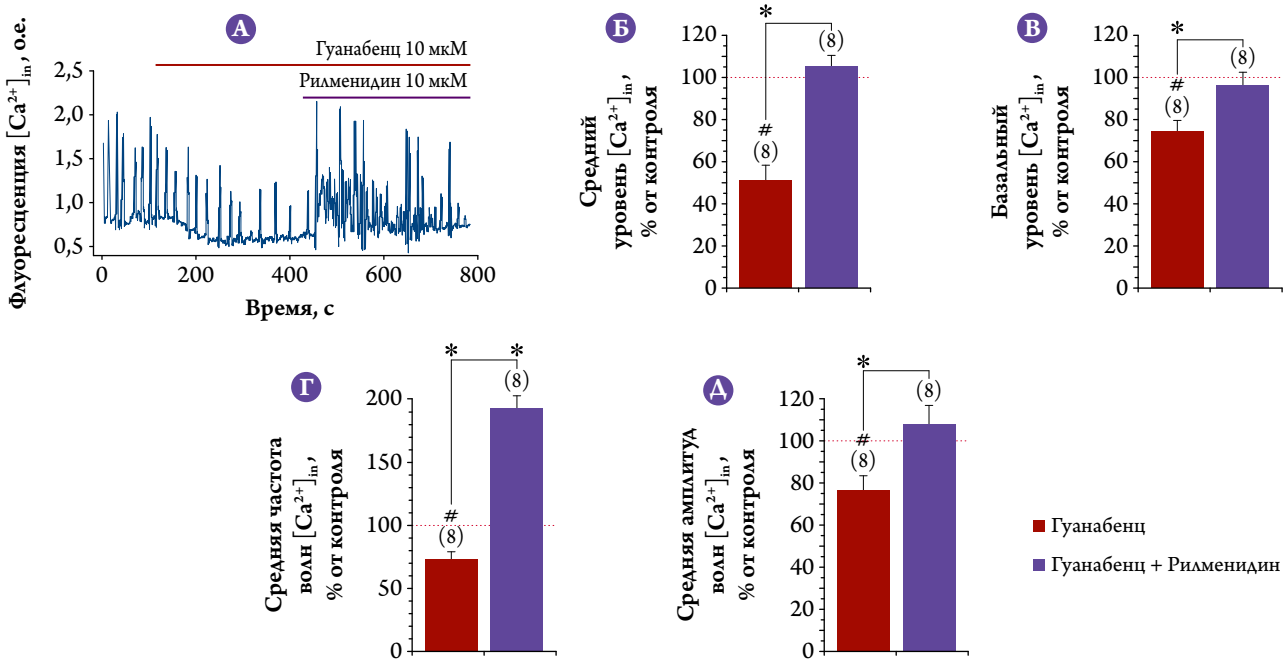

Рис. 4. Влияние имидазолинового агониста на фоне активации α_2-адренорецепторов.

А – типичная экспериментальная запись действия гуанабенца и рилменидина на фоне гуанабенца на спонтанные волны Ca^{2+}, время аппликации веществ показано чертой; **Б–Д** – изменения среднего и базального уровня Ca^{2+}, а также частоты и амплитуды спонтанных волн Ca^{2+} относительно контроля при действии гуанабенца и рилменидина в присутствии гуанабенца, число в скобках указывает количество независимых экспериментов.

* – $p \le 0,05$ при сравнении с контролем; # – $p \le 0,05$ при сравнении групп между собой.

дения волны), средневолновая амплитуда и средняя частота на всей протяженности записи (см. рис. 3, А).

В модели устойчивых волн Ca^{2+} рилменидин существенно увеличивал средний уровень Ca^{2+} (на 59,7±6,9%; n=8; см. рис. 3, Б, В), базальный уровень Ca^{2+} в цитозоле (на 44,3±5,8%; см. рис. 3, Б, Г), достоверно не влияя ни на среднюю частоту волн (–4,4±8,2%; $p \ge 0,05$; см. рис. 3, Б, Д), ни на амплитуду (8,3±7,4%; $p \ge 0,05$; см. рис. 3, Б, Е). Последующая аппликация гуанабенца, как и в случае потенциал-зависимых токов Ca^{2+}, не приводила к достоверным изменениям среднего уровня Ca^{2+} (2,1±4,3%; $p \ge 0,05$), однако вызывала перераспределение вклада систем, транспортирующих Ca^{2+}, в генерации спонтанных волн. Так, базальный уровень Ca^{2+} в цитозоле при действии гуанабенца на фоне рилменидина увеличивался на 29,4±7,4% (см. рис. 3, В), однако снижались средняя частота волн (на 25,1±9,3%; см. рис. 3, Д) и средневолновая амплитуда (на 16,9±8,2%; см. рис. 3, Е).

Гуанабенц, в отличие от рилменидина, напротив, эффективно снижал средневолновой уровень Ca^{2+} на 48,9±7,2% (рис. 4, А, Б). При этом снижались как базальный уровень Ca^{2+} в цитозоле (на 25,8±5,5%; рис. 4, В), так и частота (на 26,9±5,9%; рис. 4, Г), и средневолновая амплитуда (23,5±6,7%; рис. 4, Д). Подача в камеру рилменидина на фоне гуанабенца приводит к достоверному увеличению среднего уровня Ca^{2+} (на 54,3±5,1%) и базального уровня Ca^{2+} в цитозоле (22,6±6,1%) до значений, близких к контрольным. При этом существенно увеличивается частота спонтанных волн (на 219,3±9,8%) и в меньшей степени – средневолновая амплитуда (31,4±9,1%). Полученные результаты показывают, что эффекты α_2-агониста в отношении регуляции $[Ca^{2+}]_{in}$ не развиваются при активации имидазолиновой сигнализации, тогда как рилменидин способен эффективно «работать» на фоне включенного α_2-адреносигналинга.

Продукция оксида азота, α_2-адренергические и имидазолиновые рецепторы

Известно, что Akt-киназа и протеинкиназа С двусторонне модулируют активность эндотелиальной изоформы NO-синтазы. Фосфорилирование NO-синтазы по серину-1179 Akt-киназой увеличивает активность фермента (соответственно и синтез NO), а фосфорилирование по треонину-495, реализующееся протеинкиназой С, существенно ингибирует процесс синтеза [25]. Учитывая важность сигнальной молекулы NO для нормального функционирования КМЦ, мы прямо измерили продукцию NO в изолированных КМЦ. Гуанабенц существенно стимулировал процесс синтеза, приводя к увеличению интенсивности флуоресценции NO-чувствительного зонда на 57,3±9,4% (n=9; рис. 5). Рилменидин достоверно не влиял на уровень NO (1,8±3,7%; $p \ge 0,05$; рис. 5, А, Б), однако полностью предотвращал синтез NO, опосредуемый активацией α_2-адренорецепторов, до 3,1±4,4% ($p \ge 0,05$; см. рис. 5, А, Б). Полученные результаты свидетельствуют, что активация имидазолиновых рецепторов

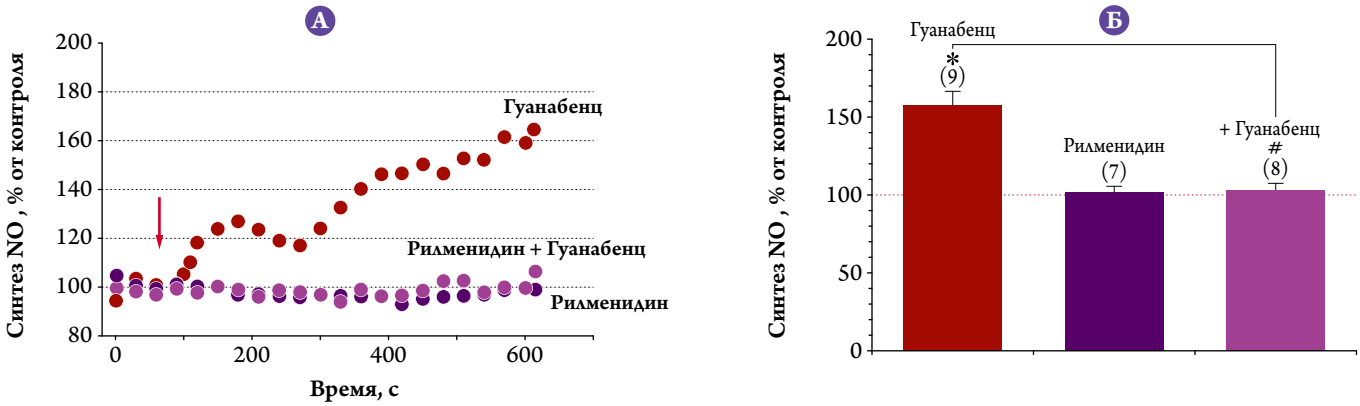

Рис. 5. Влияние α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов на NO-синтазу.

А – типичные экспериментальные записи флуоресценции зонда DAF-FM, момент подачи в камеру агонистов показан стрелкой; **Б** – итоговые гистограммы для действия α_2- и имидазолинового агониста, число в скобках указывает количество независимых экспериментов.

* – $p \leq 0{,}05$ при сравнении с контролем; # – $p \leq 0{,}05$ при сравнении групп между собой.

первого типа «выключает» синтез NO, стимулируемый через сарколеммальные α_2-адренорецепторы.

Обсуждение

В течение многих лет β-адренорецепторы считались единственным типом сарколеммных рецепторов, за счет связывания катехоламинов приводящим к усилению сокращения миокарда через индукцию синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Специфическая цАМФ-зависимая протеинкиназа А за счет фосфорилирования Ca^{2+}-транспортирующих белков, главным образом, Ca^{2+}-канальных комплексов L-типа и SERCA, приводит к увеличению внутриклеточного уровня Ca^{2+} [26]. Позднее демонстрация цАМФ-независимого увеличения силы сокращений привела к открытию дополнительной популяции α_1-адренорецепторов в КМЦ [27]. Эти две ключевые рецептивные системы ответственны за положительный инотропный эффект, определяемый обычно увеличением плотности потенциалзависимого тока Ca^{2+}, входящего в КМЦ, усилением выброса Ca^{2+} из депо и повышением базального уровня кальция в цитозоле. Для нормального функционирования КМЦ и мышцы в целом необходимо наличие отрицательной обратной связи, эффект которой направлен в сторону, противоположную текущему действующему стимулу. Очевидно, что пролонгированное увеличение $[Ca^{2+}]_{in}$ грозит запуском ряда патофизиологических реакций, вплоть до апоптотической гибели клетки. Про системы снижения $[Ca^{2+}]_{in}$ в цитозоле известно существенно меньше. Так, в КМЦ показано наличие мускариновых рецепторов, ингибирующих амплитуду входящих токов Ca^{2+}, но судя по эффективности действующих доз (требуются миллимоли ацетилхолина для их активации), их физиологическая роль остается неясной [28]. Обнаружение на мембране КМЦ популяций α_2-адренергических рецепторов и имидазолиновых рецепторов первого типа, а также вовлечение этих рецепторов во внутриклеточную кальциевую сигнализацию открывает новые стратегии управления сократимостью сердечных клеток, выявляя ранее не учитываемые периферические эффекты α_2- и имидазолиновых агонистов. В связи с этим представляется важным всестороннее исследование сигнальных путей от обнаруженных типов рецепторов, а также их функциональное взаимодействие в отношении друг друга. В наших экспериментах по исследованию амплитуды потенциал-зависимых токов Ca^{2+} рилменидин и гуанабенц, сами существенно снижающие входящий ток Ca^{2+}, не были способны к его ингибированию на фоне друг друга. По-видимому, активации одной из рецепторных систем (α_2-адренергической или имидазолиновой) на уровне КМЦ вполне достаточно, чтобы эффективно реализовать отрицательный инотропный эффект как защитную функцию при возникающих в миокарде кратковременных или пролонгированных кальциевых перегрузках. Физиологически это представляется вполне логичным, поскольку выверенная регуляция потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов, являющихся триггером мышечного сокращения, для внутриклеточной сигнализации наиболее критична, поэтому нельзя допускать ее чрезмерного подавления или гиперактивации. Анализ стационарных кинетик активации и инактивации Ca^{2+}-канальных комплексов показывает, что эффекты α_2- и имидазолиновых агонистов по влиянию на канал несколько различаются по механизмам. Гуанабенц практически не влияет на закрытое состояние Ca^{2+}-каналов, реализуя свое действие на открытом состоянии канальных комплексов. Вероятно, это происходит как за счет снижения общеканальной ионной проводимости в единицу времени, так и снижения общего времени нахождения Ca^{2+}-каналов в открытом состоянии. Рилменидин в меньшей степени, чем гуанабенц, реализует свои эффекты через воздействие на открытое состояние каналов (для потенциалов, близких к пиковым), и гораздо сильнее влияет на кинетику инактивации. Вероятно, рилменидин ускоряет переход Ca^{2+}-каналов в закрытое состояние и пролонгирует время

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

нахождения каналов в закрытом состоянии. С точки зрения физиологии КМЦ, зачастую важнее не абсолютное количество ионов Ca^{2+}, вошедших в клетку в единицу времени, а эффективность его утилизации из цитозоля. При равных прочих условиях, меньшее количество Ca^{2+}, поступающее в клетку за счет снижения величины проводимости открытого состояния каналов (равномерное), представляется более выгодной стратегией, чем замедленное поступление большего количества ионов (импульсное), наблюдаемое при увеличении времени нахождения каналов в закрытом состоянии. Поэтому влияние гуанабенца на КМЦ выглядит более предпочтительным, чем использование имидазолиновых агонистов. Особенно очевидно это становится при анализе действия исследуемых агонистов на внутриклеточный уровень Ca^{2+}. Гуанабенц, эффективно снижающий средний и базальный уровни Ca^{2+} в цитозоле, а также среднюю частоту и амплитуду спонтанных волн Ca^{2+}, реализует существенный кардиопротекторный механизм. Снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, реализуемое за счет потенцирования закачивания Ca^{2+} обратно в саркоплазматическую сеть с участием SERCA, способствует оптимизации нагрузок на КМЦ и мышцу в целом. Рилменидин же, напротив, приводит к увеличению как средневолнового, так и базального уровня Ca^{2+} в цитоплазме КМЦ. Возможно, такое существенное повышение $[Ca^{2+}]_{in}$ частично ответственно за столь интенсивное ингибирование потенциалзависимых токов Ca^{2+}, поскольку одним из эффективных механизмов их блокады является Ca^{2+}-индуцируемая Ca^{2+}-инактивация, происходящая при связывании ионов кальция с особым доменом (EF-hand) в структуре канала [29]. Повышение $[Ca^{2+}]_{in}$ истощает запасы Ca^{2+} во внутриклеточных депо, поэтому вполне может приводить к снижению силы сердечных сокращений и отрицательной инотропии. Однако последствия такого снижения для КМЦ чреваты запуском патофизиологических реакций, которые могут привести к зависимому от Ca^{2+} апоптозу. Вполне вероятно, что провал III фазы клинических испытаний имидазолинового агониста моксонидина в 2002 г. был связан с отсутствием учета активации периферических имидазолиновых рецепторов в КМЦ [30]. Испытания были вынуждены прекратить за счет почти двукратного увеличения смертности у пациентов, принимающих моксонидин в высоких дозах, несмотря на то что он был эффективен при лечении больных АГ. Неудача, постигшая данное исследование, указывает на отсутствие достаточного понимания как метаболических путей, связанных с имидазолиновыми рецепторами, так и механизмов действия их агонистов и центров связывания. Данные, полученные в настоящей работе, могут помочь по-новому взглянуть на эту проблему.

В наших экспериментах аппликация рилменидина на фоне сниженного $[Ca^{2+}]_{in}$ гуанабенцом приводила как к повышению среднего и базального уровня Ca^{2+} в цитозоле, так и к увеличению частоты спонтанных волн более чем в 2 раза. Эти результаты показывают, что активация имидазолиновых рецепторов первого типа в КМЦ истощает уровень Ca^{2+} в депо даже в условиях, когда скорость закачивания Ca^{2+} обратно сильно потенцирована. Гуанабенц же был неэффективен для утилизации избыточного Ca^{2+}, индуцированного рилменидином. Следует отметить, что изменения внутриклеточного уровня Ca^{2+} хорошо коррелировали с синтезом еще одной сигнальной молекулы – NO – известного вазодилататора и миорелаксанта за счет двух механизмов: прямого нитрозилирования белков-мишеней и его способности активировать гуанилатциклазу и стимулировать синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ активирует специфическую цГМФ-зависимую протеинкиназу G, которая фосфорилирует ионные каналы, регулируя, таким образом, тонус сосудов. В наших экспериментах активация α_2-адренорецепторов гуанабенцом приводила к существенному увеличению продукции NO, тогда как рилменидин достоверно не влиял на продукцию этой сигнальной молекулы. Однако гуанабенц, апплицированный на КМЦ, предварительно обработанных рилменидином, терял способность индуцировать синтез NO. Молекулярные основания, которые могут лежать в основе такого антагонизма, связаны с киназной регуляцией активности эндотелиальной изоформой NO-синтазы, локализованной в КМЦ. Протеинкиназы, запускаемые при активации соответствующих рецепторов, являются одним из универсальных механизмом как в межклеточных взаимодействиях, так и во внутриклеточной сигнализации. Akt-киназа (протеинкиназа B), стимулируемая запуском α_2-адренорецепторов, фосфорилирует NO-синтазу по серину-1179, приводя к увеличению ее ферментативной активности, а соответственно, продукции NO. Протеинкиназа C, активирующаяся при запуске имидазолиновой сигнализации, фосфорилирует NO-синтазу по треонину-495, ингибируя синтез NO [25]. Вероятно, что зависимое от протеинкиназы C фосфорилирование NO-синтазы обладает более приоритетным статусом, поскольку активация Akt-киназы при подаче в экспериментальную камеру гуанабенца на фоне рилменидина существенно не меняет функциональную активность NO-синтазы. Кроме того, некоторые изоформы протеинкиназы C могут приводить к повышению утечки Ca^{2+} из депо в цитозоль или прямо стимулировать выброс Ca^{2+} из саркоплазматической сети через инозитол-3-фосфатные/рианодиновые канальные комплексы [31]. Возможно, что значительное увеличение $[Ca^{2+}]_{in}$ рилменидином реализуется через все перечисленные механизмы, связанные с активацией протеинкиназы C. В силу ограниченности фармакологического подхода и отсутствия в настоящее время высокоселективных агонистов к подтипам α_2-ARs, невозможно однозначно установить, каким(и) именно подтипом(ами) α_2-ARs обусловлено действие гуа-

набенца на кальциевую сигнализацию в КМЦ. Нам представляется, что при прочих равных условиях больший вклад в наблюдаемые эффекты будут вносить рецепторы того подтипа, которые наиболее экспрессированы на плазматической мембране КМЦ. Вестерн-блот анализ показывает, что белка α_{2B}-ARs несколько больше, чем α_{2A}-ARs и α_{2C}-ARs [16], поэтому логично предположить, что ассоциированные с α_{2B}-ARs механизмы также будут вносить более весомый вклад в эффекты, наблюдаемые при аппликации α_2-агониста. Однако данное предположение нуждается в проверке.

Так как α_2-адреномиметики и имидазолиновые агонисты широко применяются в клинической практике как антигипертензивные препараты центрального действия, обнаруженные взаимные влияния активации α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов составляют основу для того, чтобы сделать ряд рекомендаций для терапевтической практики. Во-первых, агонисты указанных рецепторов, будучи аппликированными в организм, вероятно, будут оказывать нецентральные эффекты на КМЦ за счет существенного вовлечения в регуляцию гомеостаза Ca^{2+} в КМЦ. Периферические влияния α_2- и имидазолиновых агонистов на сократимость одиночных клеток и миокарда в целом в таком случае необходимо учитывать дополнительно к их эффектам, реализующимся через рецепторы, локализованные в центрах контроля АД в мозге, и/или через влияние на выброс нейротрансмиттеров в симпатических окончаниях, иннервирующих миокард. Значение нецентральных эффектов только предстоит установить, но, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера при реализации центрального механизма регуляции АД, дозы агонистов, применяемые в клинической практике, представляются вполне достаточными, чтобы достоверно влиять на функциональность одиночных КМЦ. Во-вторых, эксперименты на изолированных КМЦ показывают, что одновременное назначение (и прием) препаратов на основе стимуляции рецепторов обоих типов, по меньшей мере, является неэффективным в силу некумулятивности эффектов активации α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов. Кроме того, как показывают эксперименты с измерением продукции NO и внутриклеточного уровня Ca^{2+}, можно предположить, что действие α_2-адреномиметиков на фоне терапии имидазолиновыми агонистами может существенно ослабляться вплоть до полного исчезновения их эффективности. В-третьих, представляется целесообразным комбинированное применение имидазолиновых агонистов либо с прямыми донорами NO, либо с соединениями, увеличивающими активность NO-синтаз (например, нитроглицерин, нитропруссид, L-аргинин). Это позволит предотвратить повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} в КМЦ, индуцируемое активацией имидазолиновых рецепторов первого типа, и развитие сопряженных с перегрузкой Ca^{2+} патофизиологических реакций.

Заключение

Установленные в настоящем исследовании антагонистические влияния гуанабенца и рилменидина в отношении друг друга в вопросах Ca^{2+}-сигнализации обнаруживают периферические эффекты взаимодействия α_2-адренергических и имидазолиновых рецепторов в кардиомиоцитах. По влиянию на потенциал-зависимые токи Ca^{2+} обе системы равно приоритетны, поскольку при активации одной из них дальнейший запуск второй не приводит к значимым эффектам. Однако в отношении регуляции внутриклеточного уровня кальция большим приоритетом обладает имидазолиновая сигнализация, которая приводит к ингибированию синтеза NO и медленному повышению в цитозоле уровня свободного кальция. Активация α_2-адренорецепторов, вызывающая в контроле NO-зависимое усиление закачивания Ca^{2+} в саркоплазматическую сеть, на фоне сигнальных путей, «запущенных» от имидазолиновых рецепторов, не может эффективно регулировать внутриклеточный уровень кальция. Наши результаты показывают, что α_2-адренергические рецепторы могут оказаться важными в защите кардиомиоцитов от перегрузки кальцием и сопряженных с ней патофизиологических состояниях миокарда. В то же время пролонгированная активация имидазолиновых рецепторов первого типа, несмотря на существенное ингибирование входящих потенциал-зависимых токов Ca^{2+}, будет скорее провоцировать состояние перегрузки кальция в кардиомиоцитах, приводя к ремоделированию миокарда и хронической сердечной недостаточности.

Работа поддержана грантом РФФИ: №18-015-00165А (Ю.М.К.).

Благодарности.

Авторы выражают благодарность О.Ю. Пименову (ИТЭБ РАН, Пущино), А.В.Кучину (ИБК РАН, Пущино) за техническую помощь, а также А.Е. Алексееву (клиника Мэйо, США) за интерес к данной работе и ценные комментарии.

Information about the author:

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

Maltsev Alexandr V. – ScD.

E-mail: alex.v.maltsev88@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. World health statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. 136 c. ISBN 978-92-4-069569-6
2. Selye H. Stress without distress. -Philadelphia: Lippincott; 171 c. ISBN 978-0-397-01026-4
3. William Tank A, Lee Wong D. Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In: Comprehensive Physiology. -Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014. - pp. 1-15. ISBN: 978-0-470-65071-4.
4. Bers DM. Calcium Cycling and Signaling in Cardiac Myocytes. Annual Review of Physiology. 2008;70(1):23–49. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100455
5. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. Cardiovascular Research. 2007;77(2):334–43. DOI: 10.1093/cvr/cvm005
6. Brini M, Ottolini D, Calì T, Carafoli E. Calcium in Health and Disease. In: Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. -Dordrecht: Springer Netherlands, 2013. - pp.81-137. ISBN: 978-94-007-7499-5, 978-94-007-7500-8.
7. Foucart S, Nadeau R, de Champlain J. The release of catecholamines from the adrenal medulla and its modulation by alpha 2-adrenoceptors in the anaesthetized dog. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 1987;65(4):550–7. PMID: 3038285
8. Gadkari TV, Cortes N, Madrasi K, Tsoukias NM, Joshi MS. Agmatine induced NO dependent rat mesenteric artery relaxation and its impairment in salt-sensitive hypertension. Nitric Oxide. 2013;35:65–71. DOI: 10.1016/j.niox.2013.08.005
9. Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S et al. Feedback inhibition of catecholamine release by two different alpha2-adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. Circulation. 2002;106(19):2491–6. PMID: 12417548
10. MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the alpha2A-adrenergic receptor subtype. Science (New York, N.Y.). 1996;273(5276):801–3. PMID: 8670421
11. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. Science (New York, N.Y.). 1996;273(5276):803–5. PMID: 8670422
12. Makaritsis KP, Handy DE, Johns C, Kobilka B, Gavras I, Gavras H. Role of the alpha2B-adrenergic receptor in the development of salt-induced hypertension. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 1999;33(1):14–7. PMID: 9931075
13. Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct α_2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. Nature. 1999;402(6758):181–4. DOI: 10.1038/46040
14. Zefirov TL, Khisamieva LI, Ziyatdinova NI, Zefirov AL. Peculiar Effects of Selective Blockade of α_2-Adrenoceptor Subtypes on Cardiac Chronotropy in Newborn Rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;160(1):6–8. DOI: 10.1007/s10517-015-3084-5
15. Bousquet P, Feldman J, Atlas D. An endogenous, non-catecholamine clonidine antagonist increases mean arterial blood pressure. European Journal of Pharmacology. 1986;124(1–2):167–70. PMID: 3720837
16. Maltsev AV, Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Pimenov OY, Reyes S, Alekseev AE. Alpha-2 adrenoceptors and imidazoline receptors in cardiomyocytes mediate counterbalancing effect of agmatine on NO synthesis and intracellular calcium handling. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014;68:66–74. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.030
17. Maltsev A.V., Nenov M.N., Pimenov O. Yu., Kokoz Yu. M. Modulation of L-type Ca^{2+} currents and intracellular calcium by agmatine in rat cardiomyocytes. Biological membranes: journal of membrane and cell biology. 2013;30(2):92–104. [Russian: Мальцев А.В., Ненов М.Н., Пименов О.Ю., Кокоз Ю.М. Модуляция агматином Ca^{2+}-токов L-типа и внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах крыс. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2013;30(2):92–104]. DOI: 10.7868/S0233475513020059
18. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV, Nenov MN, Nakipova OV, Averin AS et al. Sarcolemmal α_2-adrenoceptors control protective cardiomyocyte-delimited sympathoadrenal response. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2016;100:9–20. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.006
19. Alekseev AE, Korystova AF, Mavlyutova DA, Kokoz YM. Potential-dependent Ca^{2+} currents in isolated heart cells of hibernators. Biochemistry and Molecular Biology International. 1994;33(2):365–75. PMID: 7951054
20. Nagano T, Yoshimura T. Bioimaging of nitric oxide. Chemical Reviews. 2002;102(4):1235–70. PMID: 11942795
21. Edwards L, Fishman D, Horowitz P, Bourbon N, Kester M, Ernsberger P. The I1-imidazoline receptor in PC12 pheochromocytoma cells activates protein kinases C, extracellular signal-regulated kinase (ERK) and c-jun N-terminal kinase (JNK). Journal of Neurochemistry. 2001;79(5):931–40. PMID: 11739604
22. Nenov M.N., Berezhnov A.V., Fedotova E.I., Grushin K.S., Pimenov O.Yu., Murashev A.N. et al. "Arginine paradox" in cardyomyocites of Sprague-Dawley and Spontaneously Hypertensive Rats: α_2-adrenoreceptor-mediated regulation of L-type Ca^{2+} currents by L-arginine. Biological Membranes: Journal Of Membrane And Cell Biology. 2010;27(5):440–8. [Russian: Ненов М.Н., Березин А.В., Федотова Е.И., Гришин К.С., Пименов О.Ю., Мурашов А.Н. и др. "Arginine paradox" in cardyomyocites of Sprague-Dawley and Spontaneously Hypertensive Rats: α_2-adrenoreceptor-mediated regulation of L-type Ca^{2+} currents by L-arginine. Биологические Мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2010;27(5):440–8.]
23. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/Calcium Exchange: Its Physiological Implications. Physiological Reviews. 1999;79(3):763–854. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.3.763
24. Sipido KR, Maes M, Van de Werf F. Low efficiency of Ca^{2+} entry through the $Na(^+)$-Ca^{2+} exchanger as trigger for Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum. A comparison between L-type Ca^{2+} current and reverse-mode $Na(^+)$-Ca^{2+} exchange. Circulation Research. 1997;81(6):1034–44. PMID: 9400385
25. Michell BJ, Chen Z, Tiganis T, Stapleton D, Katsis F, Power DA et al. Coordinated Control of Endothelial Nitric-oxide Synthase Phosphorylation by Protein Kinase C and the cAMP-dependent Protein Kinase. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(21):17625–8. DOI: 10.1074/jbc.C100122200
26. Schümann HJ, Endoh S, Brodde OE. The time course of the effects of beta- and alpha-adrenoceptor stimulation by isoprenaline and methoxamine on the contractile force and cAMP level of the isolated rabbit papillary muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 1975;289(3):291–302. PMID: 169486
27. Terzic A, Pucéat M, Clément O, Scamps F, Vassort G. Alpha$_1$-adrenergic effects on intracellular pH and calcium and on myofilaments in single rat cardiac cells. The Journal of Physiology. 1992;447:275–92. PMID: 1317431
28. Ranek MJ, Kost CK, Hu C, Martin DS, Wang X. Muscarinic2 receptors modulate cardiac proteasome function in a protein kinase G-dependent manner. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014;69:43–51. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.017
29. Lee N, Jeong S, Kim K-C, Kim J-A, Park J-Y, Kang H-W et al. Ca^{2+} Regulation of Cav3.3 T-type Ca^{2+} Channel Is Mediated by Calmodulin. Molecular Pharmacology. 2017;92(3):347–57. DOI: 10.1124/mol.117.108530
30. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). European Journal of Heart Failure. 2003;5(5):659–67. PMID: 14607206
31. Kang M, Chung KY. PKC-ε mediates multiple endothelin-1 actions on systolic Ca^{2+} and contractility in ventricular myocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2012;423(3):600–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.024

Поступила 26.06.18 (Received 26.06.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10251

Буданова Д. А., Беленков Ю. Н., Соколова И. Я.,
Антюфеева О. Н., Ершов В. И., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Ключевые слова: дисфункция эндотелия; лимфома; эндотелин-1; Е-селектин.

Ссылка для цитирования: Буданова Д. А., Беленков Ю. Н., Соколова И. Я., Антюфеева О. Н., Ершов В. И., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Кардиология. 2019;59(4):64–66.

Резюме

Важной проблемой в изучении кардиотоксичности химиотерапии является отсутствие четкого понимания механизма ее возникновения. Одним из возможных путей реализации данных побочных эффектов рассматривается развитие дисфункции эндотелия. Проведен анализ уровней эндотелина-1 и Е-селектина у 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до и после завершения программного лечения. Результаты исследования показали нормальные значения уровня Е-селектина и повышение уровня эндотелина-1 у всей группы исследуемых пациентов до начала лечения. После завершения программной химиотерапии в целом по всей группе отмечено снижение этих двух показателей. Однако уровень эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное действие, сохранялся высоким и после окончания терапии. Важно, что при детальном анализе динамики маркеров у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 64 года) отмечалось повышение показателей дисфункции эндотелия в процессе проводимого лечения.

Budanova D. A., Belenkov Yu. N., Sokolova I. Ya.,
Antyufeeva O. N., Ershov V. I., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu.
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The Role of Endothelial Dysfunction in the Development of Cardiotoxic Action of Cytostatics in Patients with Lymphoproliferative Diseases

Keywords: endothelial dysfunction; malignant lymphoma; endothelin-1; E-selectin.

For citation: Budanova D. A., Belenkov Yu. N., Sokolova I. Ya. Antyufeeva O. N., Ershov V. I., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu. The Role of Endothelial Dysfunction in the Development of Cardiotoxic Action of Cytostatics in Patients with Lymphoproliferative Diseases. Kardiologiia. 2019;59(4):64–66.

Summary

Understanding mechanisms of chemotherapy cardiotoxicity is an important problem due to the lack of clear understanding of its occurrence. Development of endothelial dysfunction is considered to be one of possible ways in implementation of these side effects. The analysis of endothelin-1 and e-selectin levels in 26 patients with lymphoproliferative diseases before and after the completion of the treatment program was been performed. The results of the study showed normal values of E-selectin level and increased level of endothelin-1 in the whole group of patients before treatment. After completion of chemotherapy program, in the whole group, there was a decrease of these two markers. However, values of level of endothelin-1 with vasoconstrictor effect remained high even after the end of therapy. It is important that at detailed analysis the dynamics of investigated markers in patients of older age group (median age 64 years) was associated with worsening of endothelial dysfunction.

Современная комплексная химиотерапия гемобластозов значительно изменила продолжительность жизни этой группы онкологических больных [1]. Тем не менее клинический эффект от лечения не всегда сопоставим с безопасностью применяемых препаратов. Несомненным является полиорганное их воздействие, и одним из самых актуальных вопросов является влияние цитостатических препаратов на сердечно-сосудистую систему. Это послужило поводом для выделения самостоятельного раздела кардиологии – онкокардиологии [2]. Клинические проявления кардиотоксичности включают бессимптомные нарушения электрокардиограммы, изменение артериального давления, аритмии, миокардиты, перикардиты, ишемию и острый инфаркт миокарда, дилатационное поражение миокарда и сердечную недостаточность. Ввиду гетерогенности клинических проявлений истинную частоту кардиотоксического эффекта цитостатиков оценить сложно. Однако по опубликованным данным, примерно у 30%

пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, именно индуцированная цитостатической терапией кардиальная патология является причиной смерти. Отсутствие ранних критериев прогноза последствий цитостатического лечения может приводить к недостаточной оценке риска осложнений от химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время для этой оценки перед началом лечения используется анализ базовых критериев: сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; характер предшествующей терапии гемобластоза; возраст, пол, наследственность и образ жизни больного.

Теоретически ранним и наиболее достоверным способом диагностики повреждающего действия цитостатиков является выполнение эндокардиальной биопсии [3]. Однако данная методика крайне редко применяется в повседневной практике из-за технической сложности выполнения и вероятного развития тяжелых осложнений от манипуляции. Поэтому для мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы в основном используются методы электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ), равновесной изотопной вентрикулографии, магнитно-резонансной томографии. Необходимо отметить, что данные исследования определяют сформировавшиеся изменения миокарда, которые отражают необратимые процессы в сердце вследствие химиотерапии и не позволяют своевременно проводить профилактические мероприятия. Поэтому различными исследовательскими группами проводятся поиски методов выявления ранней кардиотоксичности, которые можно использовать для выбора программы химиотерапии, определять показания к назначению кардиопротективного лечения или акцентировать внимание на динамическом наблюдении за пациентом.

Другой важной проблемой в изучении кардиотоксичности химиотерапии является отсутствие четкого понимания механизма ее возникновения. Долгое время термин «кардиотоксичность» был практически синонимом антрациклининдуцированной кардиомиопатии. Поэтому наиболее часто подразумевалось прямое повреждающее действие на кардиомиоциты (кардиотоксичность I типа) за счет активации перекисного окисления липидов клеточных мембран, образования свободных радикалов, нарушения внутриклеточной концентрации кальция [4]. Однако в современные протоколы лечения гемобластозов включаются препараты с различными противоопухолевыми механизмами действия. В связи с этим более перспективным путем осуществления профилактики кардиотоксичности будет воздействие на универсальные пути ее развития. Одним из возможных механизмов может быть возникновение эндотелиальной дисфункции (ЭД). Поэтому на базе гематологического отделения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова начата работа по данному направлению. Результаты первого этапа исследования описаны ниже.

Материалы и методы

Мы провели анализ маркеров ЭД – эндотелин-1 и Е-селектин у 26 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до и после завершения программного лечения (в среднем 6 антрациклинсодержащих курсов терапии, у всей группы исследуемых достигнута ремиссия основного заболевания). Диагноз гемобластоза устанавливался на основании данных гистологического исследования и иммуногистохимического анализа биоптата лимфатического узла и/или трепанобиоптата костного мозга. Группу составили 30,8% пациентов с лимфомой Ходжкина, 7,7% пациентов имели Т-клеточную клональность лимфопролиферации, у остальных диагностированы варианты В-клеточной неходжкинской лимфомы. Было исследовано 13 женщин и 13 мужчин. Возраст пациентов колебался от 31 года до 77 лет.

Оценку уровня эндотелина-1 проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина-1 в биологических жидкостях.. Медиана нормального уровня составила 0,26 фмоль/л. Содержание Е-селектина также определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы e-Bioscience Bender Med Systems. Нормальные значения для сыворотки 21,0–186,0 нг/мл. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы (критерий Вилкоксона). Корреляционный анализ данных проводили по Спирмену. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали нормальные значения уровня Е-селектина (медиана 53,49 нг/мл) и повышение уровня эндотелина-1 (среднее значение 2,7 фмоль/л) у всей группы исследуемых пациентов до начала лечения. После завершения программной химиотерапии в целом по всей группе отмечено снижение этих двух показателей, хотя достоверной оказалась только динамика уровня эндотелина-1 (p=0,05), для Е-селектина p=0,47. Необходимо отметить, что уровень эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное действие, сохранялся по-прежнему высоким и после окончания терапии и превышал норму практически в 8 раз. По нашему мнению, крайне важно, что при детальном анализе динамики маркеров у пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 64 года) отмечалось повышение показателей ЭД в процессе лечения – уровни Е-селектина и эндотелина-1 увеличились в среднем на 20,7 нг/мл и 0,29 фмоль/л соответственно. Эти результаты, возможно, связаны с наличием у данной когорты исследуемых факторов риска развития кардиотоксического действия цитостатиков.

Полученные данные отражают изменение маркеров ЭД на фоне лечения цитостатиками. При этом необходимо отметить неоднородность этих изменений в разных возрастных группах. Эти изменения наиболее выражены в старшей возрастной группе пациентов, вероятно, имеющей сопутствующую кардиальную патологию.

По данным литературы, динамика показателей ЭД у пациентов с гемобластозами на фоне химиотерапии также неоднозначна.

Так, в 2010 г. группой российских ученых оценивалась динамика ЭД у пациентов с лимфомами разного типа. Согласно полученным данным, до начала лечения имелся значительный рост содержания эндотелина-1 и фактора Виллебранда, которые обладают четко выраженными вазоконстрикторными свойствами. Однако после химиотерапевтического лечения (от 2 до 6 курсов) в сыворотке крови больных содержание фактора Виллебранда, достоверно снижалось, эндотелина-1 по-прежнему сохранялось на высоком уровне, а NO достоверно увеличивалось. По мнению авторов, улучшение ряда показателей ЭД могло бы объясняться ослаблением синдрома эндогенной интоксикации и снижением продукции провоспалительных цитокинов [5].

Согласно результатам другого исследования, проведенного в Норвегии в 2016 г., у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, требующую предварительной массивной цитостатической подготовки (абляции), также определялась ЭД. Ее активацию связывали с выбросом цитокинов (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли), что, в свою очередь, запускало синтез молекул межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) и Е-селектина и увеличение концентрации коагуляционных факторов – тромбомодулина и фактора Виллебранда,. В ходе данного исследования, по мнению авторов, доказывалась роль ЭД в патогенезе ранних осложнений – вено-окклюзионная болезнь и тромботическая микроангиопатия [6] – после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток.

В 2016 г. опубликованы данные итальянской группы ученых по оценке ЭД у детей, излечившихся от острого лимфобластного лейкоза. В исследовании оценивалось изменение концентрации адипонектина, эндотелина-1, фактора Виллебрандта и фибриногена, а также проводилась ультразвуковая оценка изменения скорости потока крови в плечевой артерии до и после завершения терапии. Согласно полученным результатам, вся группа изученных пациентов подвержена высокому риску развития сосудистых осложнений, независимо от длительности и типа протокола проводимой терапии. По мнению авторов, выявленные метаболические изменения и ЭД входят в комплекс причин, обусловливающих кардиотоксическое действие цитостатиков [7].

Таким образом, анализ имеющихся данных подтверждает неоднозначную динамику показателей ЭД у пациентов с гемобластозами до и после химиотерапии. В связи с этим ее динамика и роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений нуждаются в дальнейшем изучении. Поэтому нами продолжена работа по оценке динамики маркеров ЭД с детальной оценкой сопутствующей патологии изучаемой группы и выявлению их связи с маркерами раннего повреждения миокарда в период химиотерапии лимфом.

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Budanova Daria A. – MD.

E-mail: dbudanova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 2013;49(6):1374–403. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(36):2768–801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
3. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of Tests for Monitoring Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Oncology. 1996;53(6):461–70. DOI:10.1159/000227621
4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. Circulation. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
5. Koptev V.D., Pospelova T.I., Tsirendorzhiev D.D. Functional state of vascular endothelium in patients with hematological malignancies before and after polychemotherapy. Siberian journal of Oncology. 2010;4:20–4. [Russian: Коптев В.Д., Поспелова Т.И., Цырендоржиев Д.Д. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии. Сибирский Онкологический Журнал. 2010;4:20-4.]
6. Blix ES, Husebekk A. Raiders of the lost mark – endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. Leukemia & Lymphoma. 2016;57(12):2752–62. DOI: 10.1080/10428194.2016.1201566
7. Giordano P, Muggeo P, Delvecchio M, Carbonara S, Romano A, Altomare M et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. International Journal of Cardiology. 2017;228:621–7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.025

Поступила 10.10.18 (Received 10.10.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10252

Ивашкин К. В.[1], Широкова Е. Н.[1], Ивашкин В. Т.[1], Плюснин С. В.[2],
Жаркова М. С.[1], Масленников Р. В.[1], Схиртладзе М. Р.[1], Маевская М. В.[1]

[1] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского» Минобороны России, Московская область, Россия

Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста

Ключевые слова: цирроз печени, сердечная недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, сывороточно-асцитический альбуминовый градиент, мозговой натрийуретический пептид.

Ссылка для цитирования: Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т., Плюснин С. В., Жаркова М. С., Масленников Р. В., Схиртладзе М. Р., Маевская М. В. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. Кардиология. 2019;59(4):67–73.

Резюме

Цель исследования. Изучить сократительную функцию миокарда у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом при наличии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ). *Материалы и методы.* В исследование были включены 59 пациентов с ЦП различной этиологии класса В и С по классификации Чайлд–Пью. Контрольная группа включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). План обследования включал сбор анамнестических данных, физическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Диагноз ЦП устанавливали на основании клинической симптоматики и данных инструментального исследования. Тяжесть ЦП и прогноз пациентов оценивали по шкалам Чайлд–Пью и MELD. Оценивали критерии печеночной недостаточности и синдрома системного воспалительного ответа. Тяжесть асцита определяли на основании критериев International Ascites Club (Международный клуб по изучению асцита). СИБР диагностировали с использованием водородного дыхательного теста. Синдром патологической бактериальной транслокации устанавливали на основании измерения в крови липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) и обнаружении ДНК бактерий в асцитической жидкости. Концентрация липополисахарид-связывающего белка в крови больных циррозом печени и здоровых добровольцев определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды). Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК *E. Coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Serratia*, *Proteus spp.* Чувствительность диагностических наборов – 104 КОЕ/мл. Постановка всех реакций осуществлялась в соответствии с инструкциями фирм-изготовителей. Оценку структурно-функциональных параметров миокарда и гемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии. В крови и асцитической жидкости определяли мозговой натрийуретический пептид В-типа. *Результаты.* В группе из 59 пациентов с ЦП и асцитом у 13 водородный дыхательный тест был отрицательный, у 33 – положительный, у 13 пациентов положительный водородный тест сочетался с наличием СИБР и патологической БТ. Обнаружены низкие концентрации BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости (62,5±4,1 и 53,3±4,9 пг/мл соответственно), находящиеся в диапазоне нормальных значений у пациентов с ЦП, по сравнению с показателями у пациентов с ХСН (1820±95,5 и 497,1±39,6 пг/мл соответственно). Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил у пациентов с ХСН 1,58±0,13, у пациентов с ЦП – 1,88±0,19. Уровень общего белка в асцитической жидкости у пациентов с ЦП был существенно ниже (1,77±0,1 мг/дл), чем у пациентов с ХСН (4,43±0,35 мг/дл). Вместе с тем у 4 пациентов с ЦП (50% в группе с СИБР и БТ и 16,7% от всех пациентов с ЦП) концентрация асцитического белка превышала 2,5 г/дл. Эта находка может расцениваться как свидетельство умеренной капилляризации синусоидов или как показатель воспалительного раздражения брюшины у отдельных пациентов с БТ. *Заключение.* Наличие СИБР и патологической БТ не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда.

Ivashkin K. V.[1], Shirokova E. N.[1], Ivashkin V. T.[1], Plyusnin S. V.[2],
Zharkova M. S.[1], Maslennikov R. V.[1], Skhirtladze M. R.[1], Maevskaya M. V.[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[2] 3rd Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Ministry of Defense of Russia, Moscow Region, Russia

Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome

Keywords: liver cirrhosis; heart failure; bacterial overgrowth syndrome; serum-ascitic albumin gradient; brain natriuretic peptide (BNP); proBNP.

For citation: Ivashkin K. V., Shirokova E. N., Ivashkin V. T., Plyusnin S. V., Zharkova M. S., Maslennikov R. V., Skhirtladze M. R., Maevskaya M. V. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. Kardiologiia. 2019;59(4):67–73.

Summary

Objective: to study myocardial contractile function in patients with liver cirrhosis and ascites in the presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and pathological bacterial translocation. *Materials and methods.* We included in this study 59 patients with Child-Pugh class B and C liver cirrhosis (LC) of various etiology and ascites. Control group comprised 12 patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure (CHF). Examination included history taking and laboratory and instrumental investigation. LC was diagnosed basing on clinical symptoms and instrumental studies. Child-Pugh and MELD scores were used for assessment of LC severity and prognosis. International ascites club grading system was used for evaluation of severity of ascites. Hydrogen breath test was applied for diagnosing BOS. Syndrome of pathological bacterial translocation was established based on blood levels of lipopolysaccharide-binding protein and detection of bacterial DNA in ascitic fluid. Structural-functional parameters of the myocardium and hemodynamics were assessed by echocardiography. Brain natriuretic peptide (BNP) concentration was measured in blood serum and ascitic fluid. *Results.* In 13 of 59 patients with LC the hydrogen breath test was negative, in 33 positive and in 13 patients the positive hydrogen test was combined with the presence of BOS and pathological bacterial translocation. Blood serum and ascitic fluid BNP concentrations in LC patients were low and within normal limits (62.5±4.1 and 53.3±4.9 rg/ml, respectively), what contrasted with high BNP concentrations in patients with CHF (1820±95.5 and 497.1±39.6 rg/ml, respectively). Total protein level in ascitic fluid also was significantly lower in patients with LC than in patients with CHF (1.77±0.1 and 4.43±0.35 mg/dL, respectively). The serum-ascitic albumin gradient (SAAG) in both groups of patients exceeded 1.1 (1.58±0.13 in patients with CHF and 1.88±0.19 in patients with LC). *Conclusions*. In patients with liver cirrhosis the presence of BOS and bacterial translocation did not produce a distinct negative impact on contractile function.

Известно, что при формировании асцита у пациентов с циррозом печени (ЦП) ключевое значение имеет стойкое повышение давления в синусоидах печени с последующим развитием синусоидальной портальной гипертензии (ПГ). В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) синусоидальная ПГ также имеет большое значение. Кроме того, при обоих состояниях наблюдается повышение сывороточно-асцитического градиента (САГ) ≥1,1 г/дл [1]. Однако наблюдаются и определенные различия. Так, при ХСН печеночные синусоиды имеют нормальную проницаемость, тогда как при ЦП она снижается вследствие отложения коллагена в пространствах Диссе (феномен капилляризации). Эти особенности определяют более высокое содержание белка в асцитической жидкости при ХСН по сравнению с ЦП. Содержание белка >2,5 мг/дл в асцитической жидкости свидетельствует о наличии ХСН. Однако у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени диагностика ХСН может затрудняться присоединившимися осложнениями основного заболевания, такими как пневмония, гепатоплевральный синдром, гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертензия и др.

В-тип натрийуретического пептида (BNP) представляет собой активный пептид, состоящий из 32 аминокислот, который образуется в результате отщепления от proBNP. Последний секретируется кардиомиоцитами в ответ на перегрузку объемом и давлением [2, 3]. Определение BNP позволяет диагностировать ХСН у пациентов с одышкой и имеет чувствительность 90% и специфичность 76%. [4].

У пациентов с ЦП могут обнаруживаться различные нарушения сердечно-сосудистой системы, включая повышение сердечного выброса, снижение систолической сократительной функции и функции диастолического расслабления, ограничение ответа на β_1-адренергическую стимуляцию, что рядом авторов рассматривается в целом как проявления так называемой цирротической кардиомиопатии [5]. Следовательно, у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести состояния при наличии «цирротической кардиомиопатии» возможно повышение уровня BNP [6, 7].

Поскольку уровень BNP возрастает в различных жидкостных средах у пациентов с дисфункцией миокарда, а сам пептид рассматривается как наиболее информативный тест при дифференциальной диагностике у пациентов с подозрением на ХСН, мы решили оценить BNP как возможный маркер участия сниженной сократительной функции миокарда в формировании асцита у пациентов с ЦП.

Цель исследования: изучить сократительную функцию миокарда у пациентов с ЦП и асцитом при наличии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ).

Материалы и методы

Клиническое проспективное наблюдательное исследование проводилось в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко (Сеченовский университет). В исследование были включены 59 пациентов с ЦП различной этиологии класса В и С по классификации Чайлд–Пью. Эти пациенты были отобраны из 285 пациентов с ЦП различной тяжести, находившихся в разные годы на обследовании и лечении в отделении гепатологии.

Критериями для включения пациентов в исследование был установленный диагноз цирроза печени классов В и С по Чайлд–Пью у мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование были: установленный диагноз гепато-целлюлярной карциномы или опухоли другой локализации; применение на момент госпитализации средств, воздействующих на кишечную пропульсию (прокинетики и слабительные); применение на момент госпитализации антибиотиков на протяжении 2 нед, предшествовавших госпитализации; применение лактулозы на момент начала исследования; пациенты с непереносимостью антибиотиков из классов ципрофлоксацинов 3 поколения и фторхинолонов; пациенты с наличием заболеваний или состояний, повышающих риск развития СИБР (сахарный диабет; применение депрессоров иммунной реакции; прием ингибиторов протонной помпы, продолжающийся во время исследования; прием алкоголя); пациенты с другими заболеваниями, которые могут помешать ходу исследования или затруднить трактовку полученных результатов (психическое заболевание, хроническая печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность и др.); беременные и кормящие женщины.

Критериями исключения пациентов из исследования служили отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или развитие у больного тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за ним становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее).

Локальный этический комитет Сеченовского университета постановил одобрить исследование в рамках диссертационной работы.

Все пациенты подписывали стандартную форму информированного согласия.

В исследование было включено 59 пациентов с циррозом печени и асцитом. При этом у 13 из них на основании проведенного водородного дыхательного теста было диагностировано отсутствие СИБР, у 33 СИБР был диагностирован и у 13 пациентов СИБР сочетался с наличием патологической БТ.

Контрольная группа пациентов кардиологического стационара состояла из 12 пациентов ХСН III–IV ФК по NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 29±1,9%.

Все пациенты были обследованы по единому плану, включавшему сбор и анализ анамнестических данных, развернутое физическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Гистологическое исследование таким пациентам не проводилось ввиду наличия осложнений, таких как гипокоагуляция и тромбоцитопения, асцит и др. Тяжесть ЦП и прогноз у пациентов оценивали по шкалам Чайлд–Пью и MELD. Индекс MELD (Model of End Stage Liver Disease) рассчитывали по следующей формуле:

$$MELD = 10 \times (0{,}957\ Ln\ [\text{концентрация креатинина}] + 0{,}378\ Ln\ [\text{концентрация общего билирубина}] + 1{,}12\ [МНО] + 0{,}643 \times X),$$

где X = 0 при алкогольной или холестатической этиологии ЦП, X = 1 при другой причине заболевания [8]. Правила расчета следующие: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD = 40.

Диагноз ЦП устанавливали на основании клинической симптоматики ПГ (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки), подтвержденной данными инструментального исследования (варикозное расширение вен пищевода и желудка, по данным эзофагогастродуоденоскопии; увеличение селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости).

Критериями печеночной недостаточности служили гипотромбинемия (<3,5 г/дл), увеличение протромбинового времени (>3,0 с), снижение протромбинового индекса (<85%) и повышение уровня билирубина (>3 мг/дл).

В случае лихорадки выявляли критерии синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS). Диагноз SIRS устанавливали при наличии у пациентов 2 критериев

и более [9]. При обнаружении SIRS исключали сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности [10].

Тяжесть асцита определяли на основании критериев IAC (Международный клуб по изучению асцита) [11, 12]. Резистентный асцит также диагностировали на основании международных критериев IAC [11–13].

Синдром патологической БТ диагностировали при измерении в крови липополисахаридсвязывающего белка (ЛПС-СБ) и обнаружении ДНК бактерий в асцитической жидкости. Концентрацию ЛПС-СБ в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды).

Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК *Escherichia coli, Enterobacter, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Pseudomonas aeruginosae, Serratia, Proteus spp.* Чувствительность диагностических наборов составила 104 КОЕ/мл. Определяли в соответствии с инструкциями фирм-изготовителей и проводили на базе НПО «Литех».

СИБР в кишечнике диагностировали при проведении водородного дыхательного теста у пациентов с ЦП с помощью аппарата Gastrolyzer. Прибор позволяет оценить степень ферментации углеводов в тонкой кишке [14].

Оценку структурно-функциональных параметров миокарда и гемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием тканевого допплеровского исследования на аппарате Siemens Acuson Sequoia по стандартной методике с применением датчика с частотой 3,5 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Допплеровское исследование проводили в импульсноволновом режиме. Во время исследования выполняли оценку таких параметров, как размер левого предсердия; конечный систолический размер ЛЖ; конечный диастолический размер ЛЖ; толщина задней стенки ЛЖ; размер правого желудочка; толщина межжелудочковой перегородки. ФВ ЛЖ измеряли в В-режиме по методу Симпсона и М-режиме по методу Тейхольца [15]. Кроме того, измеряли скорость трикуспидальной регургитации с целью определения систолического давления в легочной артерии (ЛА). Диастолическую функцию оценивали в соответствии с международными рекомендациями [16].

В крови и асцитической жидкости определяли BNP. Цельную кровь в объеме 4 мл собирали в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацетиловую кислоту. Асцитическую жидкость в объеме 10 мл собирали в контейнер в то же самое время. Для определения использовали набор в соответствии с инструкцией производителя. Тест выполняли с помощью иммуноферментного метода, основанного на хемилюминесцентной технологии и стандартизированного с синтетическим очищенным белковым препаратом BNP человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ SPSS Statistics 21.0 и Statistica 10.0. Применяли параметрические и непараметрические статистические методы анализа. Проводили оценку нормальности распределения показателей, вычисление средних данных, средних квадратичных отклонений; сравнение средних величин с расчетом критерия t Стьюдента (для нормального распределения признаков); сравнение двух независимых выборок с вычислением критерия U Манна–Уитни. За уровень статистической значимости принято значение $p<0,05$ [17, 18].

Результаты

В исследование были включены 59 пациентов с ЦП и асцитом: у 13 из них водородный дыхательный тест был отрицательный, у 33 положительный и у 13 положительный водородный тест сочетался с СИБР и патологической БТ. Первоначально всем пациентам была проведена ЭхоКГ с целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца (табл. 1). Контрольная группа включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН, которые находились на лечении в кардиологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней УКБ №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о существенном различии функциональных и гемодинамических показателей в группе пациентов с ХСН и у пациентов с ЦП. У пациентов с ХСН наблюдалась тенденция к низким уровням среднего артериального давления (АД) и более высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС), существенное снижение ФВ ЛЖ (29%), увеличение размера всех камер сердца, наличие диастолической дисфункции миокарда у всех обследованных и значительное повышение (49 мм рт. ст.) систолического давления в ЛА.

У пациентов с ЦП в группе СИБР (+) и в группе СИБР (+) в сочетании с патологической БТ (+) снижение среднего АД до 84,7 и 81,5 мм рт. ст. соответственно по сравнению с пациентами группы СИБР (–) –94,5 мм рт. ст., а также увеличение ЧСС до 85 и 87 уд/мин по сравнению с 70 уд/мин в группе СИБР (–) не сопряжены ни со снижением ФВ ЛЖ (69, 68 и 66% соответственно), ни с увеличением размера камер сердца. У 69,2–76,9% пациентов с ЦП отсутствовали признаки диастолической дисфункции миокарда, при этом у 23,1–30,8% из них обнаруживалась диастолическая дисфункция I степени. Систолическое давление в ЛА у пациентов с ЦП во всех 3 группах находилось на верхней границе нормы.

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

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ХСН и групп пациентов с ЦП

Показатель	ХСН (n=12)	ЦП		
		СИБР (–) (n=13)	СИБР (+) (n=33)	СИБР (+) БТ (+) (n=13)
Возраст, годы	55,1	50,3	51,6	53,2
Пол				
• Мужской	9	9	23	11
• Женский	3	4	10	2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	88±7	70±7*	85±11	87±9
Эхокардиографические показатели:				
• ФВ ЛЖ, %	29±1,9*	69±2,3	68±2,1	66±1,9
• Размер левого предсердия, мм	50±1,2*	42±1,05	41±1,01	39±0,9
• Конечный систолический размер ЛЖ, мм	54±1,08**	27±0,9	28±0,9	28±1,1
• Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	63±1,6	43±0,86	44±0,91	44±0,89
• Размер правого желудочка, мм	34±1,9	20±0,3	22±0,3	21±0,2
Диастолическая дисфункция				
• Степень 0	0	10 (76,9%)	25 (75,7%)	9 (69,2%)
• Степень 1–2	4 (33,3%)	3 (23,1%)	8 (24,3%)	4 (30,8%)
• Степень 3–4	8 (66,7%)	0,0	0,0	0,0
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	49±1,6**	28±0,68	29±0,73	30±0,57

* – p<0,05; ** – p<0,01
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦП – цирроз печени; СИБР – синдром избыточного бактериального роста; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек.

На следующем этапе у пациентов с ХСН и ЦП было проведено определение САГ и общего белка в асцитической жидкости, а также концентрации BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости (табл. 2). САГ ≥1,1 был определен у всех 24 пациентов с ЦП. Концентрация общего белка в асцитической жидкости была ≤2,5 мг/дл в группах СИБР (–) и СИБР (+). В группе СИБР (+) и БТ (+) у 4 пациентов концентрация общего белка составила ≤2,5 мг/дл и у 4 пациентов ≥2,5 мг/дл. Более высокое содержание общего белка в асцитической жидкости у 50% пациентов с синдромом БТ может свидетельствовать о воспалительной реакции брюшины в ответ на проникновение в асцитическую жидкость бактериального токсина. Другой возможной причиной такого феномена может быть сохраняющаяся на достаточно высоком уровне проницаемость синусоидов у этой группы пациентов с ЦП, так как уровень общего белка ≥2,5 мг/дл отмечен у всех пациентов с ХСН и асцитом. Следовательно, высокая концентрация общего белка в асцитической жидкости может быть как индикатором отсутствия капилляризации синусоидов (у пациентов с ХСН), так и реакцией брюшины на воздействие бактериального токсина. Вместе с тем обнаружение у пациентов всех групп САГ ≥1,1 указывает на транссудативный характер накопления жидкости в брюшной полости и, следовательно, на наличие высокого давления в синусоидах печени, т. е. на наличие печеночной синусоидальной ПГ.

Таблица 2. Показатели САГ, общего белка в асцитической жидкости и BNP в крови и асцитической жидкости у пациентов с ХСН и больных с ЦП

Показатель	ХСН III–IV ФК NYHA (n=12)	Подгруппы пациентов с ЦП		
		СИБР (–) (n=8)	СИБР (+) (n=8)	СИБР (+), БТ (+) (n=8)
САГ ≥1,1 Общий белок ≤2,5 мг/дл	0	8 (100%)	8 (100%)	4 (50%)
САГ ≥1,1 Общий белок ≥2,5 мг/дл	12 (100%)	0	0	4 (50%)
BNP сыворотки ≤182 пг/мл	0	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
BNP сыворотки >364 пг/мл	12 (100%)	0	0	0
BNP асцитической жидкости >229 пг/мл	12 (100%)	0	0	0

САГ – сывороточно-асцитический градиент; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦП – цирроз печени; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Определение BNP позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной ПГ: в группе пациентов с ХСН у 100% обследованных уровень BNP в сыворотке крови превышал 364 пг/мл и в асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. И это неудивительно, если учесть, что у всех пациентов с ХСН, по данным ЭхоКГ, диагностировано расширение камер сердца, т. е. выявлен прямой показатель перегрузки сердца объемом. У пациентов с ЦП концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и в асцитической жидкости у всех пациентов оказалась ниже 100 пг/мл.

Обсуждение

В целом можно сделать вывод, что наличие СИБР и патологической БТ не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Это подтверждается обнаружением низких концентраций BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости (62,5±4,1 и 53,3±4,9 пг/мл соответственно), находящихся в пределах нормы у пациентов с ЦП по сравнению с данными показателями у пациентов с ХСН (1820±95,5 и 497,1±39,6 пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также был существенно ниже (1,77±0,1 мг/дл), чем у пациентов с ХСН (4,43±0,35 мг/дл). САГ в обеих группах пациентов превосходил 1,1 и составил у пациентов с ХСН 1,58±0,13, у пациентов с ЦП – 1,88±0,19 (p>0,05).

Дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее часто встречающимися причинами (ХСН, ЦП, перитонеальный процесс), имеет большое значение, поскольку определяет во многом всю последующую тактику лечения больных. В соответствии с современными международными рекомендациями у пациентов с асцитом и подозрением на наличие ХСН, но без инфаркта миокарда в анамнезе, в качестве первого шага диагностики необходимо определить уровень BNP в сыворотке крови, а затем выполнить ЭхоКГ с оценкой специалиста-кардиолога при обнаружении повышенных уровней BNP и изменений на ЭхоКГ [19]. Высокие концентрации асцитического белка при повышенном уровне BNP указывают на высокую вероятность ХСН. При ЦП САГ также превышает 1,1, однако уровень асцитического белка остается низким. При пограничных значениях САГ и асцитического белка прибегают к измерению печеночно-венозного портального градиента для обоснования окончательного диагноза: при кардиальном асците печеночное венозное давление заклинивания повышено, но печеночно-венозный портальный градиент остается в норме (вследствие повышенного системного АД) [20].

В работе A. Q. Farias и соавт. [21] показано, что уровень BNP в сыворотке крови более 364 пг/мл достоверно подтверждает диагноз ХСН, а ≤182 пг/мл надежно исключает этот диагноз. У всех пациентов с ЦП в данном исследовании концентрация BNP в сыворотке крови оказалась ниже 140 пг/мл. Это указывает, что СИБР и БТ не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда и не вносят «кардиальный» вклад в развитие печеночной синусоидальной ПГ.

Заключение

Наличие синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. В работе обнаружены низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и асцитической жидкости (62,5±4,1 и 53,3±4,9 пг/мл соответственно), находящиеся в пределах нормы у пациентов с циррозом печени, по сравнению с показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (1820±95,5 и 497,1±39,6 пг/мл соответственно). Сывороточно-асцитический градиент в обеих группах пациентов превосходил 1,1 и составил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 1,58±0,13, у пациентов с циррозом печени – 1,88±0,19. Уровень общего белка в асцитической жидкости у пациентов с циррозом печени показывал существенно более низкие значения (1,77±0,1 мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (4,43±0,35 мг/дл). Вместе с тем у 4 пациентов с циррозом печени, что составляет 50% в группе с синдромом избыточного бактериального роста и бактериальной транслокацией и 16,7% по отношению ко всем пациентам с циррозом печени, концентрация асцитического белка превышала 2,5 г/дл. Эта находка может расцениваться как свидетельство умеренной капилляризации синусоидов или как показатель воспалительного раздражения брюшины у отдельных пациентов с наличием бактериальной транслокации.

Information about the author:
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
Ivashkin K. V. – MD, PhD.
E-mail: 2135833@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Runyon BA. The Serum-Ascites Albumin Gradient Is Superior to the Exudate-Transudate Concept in the Differential Diagnosis of Ascites. Annals of Internal Medicine. 1992;117(3):215. DOI: 10.7326/0003-4819-117-3-215
2. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. The Lancet. 2003;362(9380):316–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1
3. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility: Current Opinion in Critical Care. 2004;10(5):336–41. DOI: 10.1097/01.ccx.0000135513.26376.4f
4. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. European Journal of Heart Failure. 2008;10(9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
5. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(7):539–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.075
6. Henriksen JH. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. Gut. 2003;52(10):1511–7. DOI: 10.1136/gut.52.10.1511
7. Yildiz R, Yildirim B, Karincaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients: BNP in cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005;20(7):1115–20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x
8. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura P-J et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. Journal of Hepatology. 2001;34(1):46–52. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00011-8
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Critical Care Medicine. 1992;20(6):864–74. PMID: 1597042
10. Harrison's principles of internal medicine. 15 ed. -New York: McGraw-Hill; Редакторы: Braunwald E, Harrison TR. 2001. -91–94pp. ISBN 978-0-07-007272-5
11. Moore KP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006;55(suppl_6):vi1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.099580
12. Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology. 2003;38(1):258–66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
13. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. Journal of Hepatology. 2000;32(1):142–53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
14. Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. Current Gastroenterology Reports. 2007;9(5):373–7. PMID: 17991337
15. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for chamber quantification. European Journal of Echocardiography. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(2):107–33. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023
17. Nasledov A.D. IBM SPSS Statistics 20 and AMOS. Professional statistical data analysis. -St. Petersburg: Piter, 2013. -416 p. [Russian: Наследов А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. -СПб: Питер, 2013. -416 с.]. ISBN 978-5-496-00107-6
18. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. -M.: Media Sfera, 2006. -312 p. [Russian: Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. -М: Медиа Сфера, 2006. -312с]. ISBN 978-5-89084-013-4
19. Mant J. Management of Chronic Heart Failure in Adults: Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155(4):252. DOI: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00009
20. Bari K. Treatment of portal hypertension. World Journal of Gastroenterology. 2012;18(11):1166–75. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166
21. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LFB, de Campos Mazo DF, Bacal F et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: A diagnostic accuracy study: Hepatology. Hepatology. 2014;59(3):1043–51. DOI: 10.1002/hep.26643

Поступила 05.06.18 (Received 05.06.18)

Палеев Николай Романович
(к 90-летию со дня рождения)

Paleev Nikolai Romanovich
(to the 90th birthday)

Выдающемуся отечественному терапевту и ученому-клиницисту, академику РАН, Заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Николаю Романовичу Палееву 15 мая исполняется 90 лет.

Свою трудовую деятельность Н. Р. Палеев начал в 1953 г. после окончания Первого Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (I МОЛГМИ им. И. М. Сеченова) в должности главного врача медучастка Таймылыр Главсевморпути в Заполярье.

Работая врачом и научным сотрудником дрейфующей научно-исследовательской станции «Северный полюс-4» (1954–1955 гг.) и Первой советской антарктической экспедиции (1955–1957 гг.), Н. Р. Палеев изучал процесс адаптации человека к экстремальным климатическим условиям. На основании этих сравнительных исследований он раскрыл сущность адаптационных и дизадаптационных изменений организма человека, предложил эффективные методы профилактики и лечения дизадаптационных нарушений. Результаты этих исследований легли в основу его кандидатской диссертации «Влияние климата Центральной Арктики и Антарктиды на организм человека», которую он защитил после окончания аспирантуры в 1961 г.

Работая ассистентом, затем доцентом кафедры госпитальной терапии I МОЛГМИ имени И. М. Сеченова, Николай Романович принял активное участие в разработке электрорентгенографической аппаратуры и первым в мировой практике применил метод электрорентгенографии в клинике внутренних болезней, педиатрии, урологии и т. д. В 1968 г. Н. Р. Палеев защитил докторскую диссертацию «Возможности электрорентгенографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания».

За разработку и внедрение электрорентгенографии в медицинскую практику Н. Р. Палееву в 1973 г. была присуждена Государственная премия СССР.

Научной и практической медицинской деятельностью Николай Романович занимается 65 лет, его отличают разносторонность и глубина познания клинической медицины, обращение к малоизученным и вовсе не изученным проблемам, актуальность и практическая значимость проводимых исследований.

С 1969 г. по настоящее время Н. Р. Палеев работает в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М. Ф. Владимирского (МОНИКИ) руководителем кардиопульмонологической клиники (1969–2010 гг.) и заведующим (1990–2019 гг.) кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. С 1991 по 2010 гг. Н. Р. Палеев по совместительству заведовал кафедрой пульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

С 1984 по 2007 гг. Н. Р. Палеев совмещал клиническую и преподавательскую деятельность с должностью главного редактора издательства «Медицина». Медицинская общественность ставит ему в особую заслугу повышение качества и профессионального уровня выпускаемой литературы, издание крупнейших, а по некоторым направлениям и первых руководств по сердечно-сосудистой хирургии, пульмонологии, акушерству и гинекологии, педатрии, инфекционным болезням и др.

В 1986 г. Н. Р. Палеев был избран членом-корреспондентом, а в 1988 г. – действительным членом Академии медицинских наук СССР (ныне РАН).

Академик Н. Р. Палеев – один из виднейших терапевтов и ученых-клиницистов страны. Основными направлениями его научно-исследовательской работы являются некоронарогенные заболевания миокарда, хронические неспецифические заболевания легких, легочная гипертензия, экстракорпоральные методы лечения, аритмии сердца, квантовая гемотерапия, разработка новых методов диагностики и лечения.

Им разработаны и внедрены в практику способы определения объема крови в малом круге кровообращения, определения регионарной перфузии легких, объемной скорости церебрального кровотока, метод бифункционального мониторирования и многие другие.

Важное значение имеют работы, посвященные легочной гипертензии, их результатом стал радикальный пересмотр сущности так называемого легочного сердца,

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

что позволило разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики этого синдрома.

В области некоронарогенных заболеваний миокарда профессором Н. Р. Палеевым значительно углублены знания этиологии и патогенеза, клиники и течения миокардитов, кардиомиопатий, миокардиодистрофий. В качестве компонента диагностического алгоритма при миокардите разработан набор поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови, позволяющий комплексно оценить заинтересованность основных звеньев иммунной системы в патологическом процессе. Установлено, что одним из предрасполагающих факторов к развитию тяжелого повреждения миокарда, а также к рецидивирующему течению миокардита является повышение каталитической активности аутоантител к ДНК и кардиомиозину. Им открыт ряд других иммунных звеньев патогенеза миокардитов, что намного повысило возможности их ранней диагностики и прогнозирования исходов.

Н. Р. Палеевым открыта патогенетическая связь между глубокой миокардиодистрофией и аллергическим повреждением миокарда, когда в качестве пускового фактора выступают органеллы лизированных миокардиоцитов. Разработаны и внедрены в широкую медицинскую практику новые методы диагностики и лечения этих заболеваний, способы исследования гемодинамики, лечения и профилактики различных форм аритмии сердца (медикаментозная профилактика суправентрикулярных тахикардий, лечение парасистолий амиодароном и др.). Им разработаны также методы лечения сердечной недостаточности рефрактерином и энергостимом.

Важные результаты получены при изучении патогенеза бронхиальной астмы, что позволило предложить ряд новых, патогенетически обоснованных методов ее лечения. Так, внедрен в практику метод квантовой гемотерапии гормонозависимой и гормонорезистентной форм бронхиальной астмы, позволяющий снизить дозу преднизолона у больных гормонозависимой формой болезни более чем вдвое, восстановить чувствительность к стероидам при гормонорезистентной форме. Изучено негативное влияние менопаузы на течение бронхиальной астмы; установлено, что заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами благоприятно влияет на течение не только климактерического синдрома, но и бронхиальной астмы.

Научно-творческий подход академика Н. Р. Палеева к решению актуальных клинических проблем позволил ему разработать 38 новых методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочевыделительной системы. Им получено 30 патентов и авторских свидетельств на открытия и изобретения, опубликовано 676 научных работ. Под его руководством выполнено 30 кандидатских и 12 докторских диссертаций.

Важное место в жизни Н. Р. Палеева как опытнейшего терапевта занимает врачевание. Он один из крупнейших клиницистов-терапевтов страны, опытнейший диагност, ученый с мировым именем, талантливый педагог и организатор, много сил, энергии и внимания уделяющий подготовке и повышению квалификации врачей-терапевтов, кардиологов и пульмонологов.

Академик Н. Р. Палеев стал основателем терапевтической школы, отличающейся симбиозом клиники, патофизиологии, биохимии, иммунологии, морфологии, что обеспечивает глубокое проникновение в механизмы развития болезней и, как результат, открытие новых методов диагностики и лечения.

Имя профессора Н. Р. Палеева и его научные труды широко известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Он является почетным членом Югославской академии наук и искусств, Сербской медицинской академии, членом Ученого совета Международного университета «Campus Bio-Medico» (Рим, Италия), почетным профессором Приштинского, Белградского, Римского университетов, членом и консультантом международного совета «Bežanijska Kosa», иностранным членом Центра легочной гипертензии (Республика Сербия).

На протяжении многих лет Н. Р. Палеев ведет большую общественную работу, являясь членом правлений Всероссийских научных обществ терапевтов и кардиологов, членом редколлегии Большой медицинской энциклопедии, активным членом редколлегий двух ведущих российских журналов «Кардиология» и «Альманах клинической медицины», трех зарубежных журналов, членом научного совета по проблемам медицинского энциклопедического творчества и терминоведения и др.

Плодотворный труд и многолетняя научно-творческая деятельность академика Н. Р. Палеева отмечены государственными наградами – шестью орденами (Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» II и III степени, «За честь, доблесть, созидание, милосердие», «Ивана Калиты» I степени, высшим орденом Республики Сербия и Черногории «Неманье») и 11 медалями («За трудовую доблесть», «За заслуги перед Отечественным здравоохранением», «В память 850-летия Москвы» и др.). Он лауреат Государственной премии СССР, удостоен почетных званий «Почетный полярник» и «Почетный работник морского флота», Международной премии «Мэтр мировой медицины», награжден ведомственными наградами Министерства здравоохранения РФ, Правительств Московской и Калужской областей. Н. Р. Палеев Заслуженный деятель науки РФ.

Глубокоуважаемый, дорогой Николай Романович!
От всей души поздравляем Вас с Юбилеем!
Желаем Вам здоровья, удачи, творческого долголетия!

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10253

Кобалава Ж. Д.[1, 2], Ешниязов Н. Б.[1], Медовщиков В. В.[1], Хасанова Э. Р.[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, Москва, Россия

[2] ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом

Ключевые слова: сахарный диабет; сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; патофизиология; ингибиторы НГЛТ2.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Ешниязов Н. Б., Медовщиков В. В., Хасанова Э. Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кардиология. 2019;59(4):76–87.

Резюме

В современном мире сахарный диабет (СД) 2-го типа вышел за рамки профессиональных интересов одной специальности. СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, рассматриваемые с позиций единого кардиоренометаболического континуума, ложатся тяжким экономическим бременем на общество. В то же время совершенствование методов диагностики и медицинских технологий привело к отчетливому снижению частоты и смертности от ряда осложнений СД 2-го типа, включая инфаркт миокарда и инсульт, но их место заняли иные состояния. Так, сердечная недостаточность (СН) при СД 2-го типа заняла позицию одного из самых частых осложнений с распространенностью в среднем 24–40%. У пациентов с СД 2-го типа установлена неоднородность СН со значительным преобладанием СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) с формированием ее новой парадигмы. Согласно этой парадигме СН-сФВ представляет собой системное заболевание, центральным звеном которого является нарушение функции почек. Все это в совокупности обладает потенциальным значением при выборе оптимальной терапии. В последние годы стали известны результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов дипептилпептидазы-4, агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Данные препараты, кроме иНГЛТ2, по механизму своего действия влияющие на инсулинорезистентность и гипергликемию, продемонстрировали нейтральный или отрицательный результат влияния на частоту госпитализаций из-за СН. Исследование EMPA-REG OUTCOME с иНГЛТ2, обладающим особым инсулиннезависимым механизмом действия, продемонстрировало снижение не только сердечно-сосудистой смертности на 38%, но и частоты госпитализаций по поводу СН на 35%. Дальнейшие исследования с иНГЛТ2 подтвердили положительное влияние на СН, свидетельствуя о класс-эффекте препаратов. Завершившееся недавно исследование DECLARE-TIMI 58 убедительно доказало преимущества применения дапаглифлозина с целью первичной и вторичной профилактики СН. В настоящем обзоре освещены вопросы распространенности СН при СД 2-го типа, новой концепции патофизиологии СН, рассмотрены основные группы сахароснижающих препаратов и их влияние на сердечно-сосудистые исходы, в частности на СН.

Kobalava Zh. D.[1, 2], Yeshniyazov N. B.[1], Medovchshikov V. V.[1], Khasanova E. R.[1]

[1] Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

[2] Vinogradov City Hospital, Moscow, Russia

Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis

Keywords: diabetes mellites; heart failure; preserved ejection fraction; pathophysiology; SGLT2 inhibitors.

For citation: Kobalava Zh. D., Yeshniyazov N. B., Medovchshikov V. V., Khasanova E. R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. Kardiologiia. 2019;59(4):76–87.

Summary

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has gone beyond the professional interests of one specialty. T2DM, cardiovascular (CV) diseases and chronic kidney disease, considered from the standpoint of a single cardio-reno-metabolic continuum, place a heavy economic burden on society. At the same time, the improvement of diagnostic methods and medical technologies led to distinct decrease in the frequency and mortality from a number of complications of T2DM, including myocardial infarction and stroke, but other states took their place. Thus, heart failure (HF) has taken the position of one of the most frequent complications with average prevalence of 24–40% and significant predominance of HF with preserved ejection fraction (HFpEF). According to this paradigm, HFpEF is not a disease of diastolic dysfunction, but a systemic disease, the central element of which is impaired renal function. All this together has a potential value for choosing the optimal therapy. In recent years the results of specially designed studies assessing the CV-safety of antidiabetic drugs from the groups of dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors, glucagon-like preptide-1 (GLP-1) receptor ago-

nists and sodium – glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors have become known. These drugs, except for SGLT2 inhibitors, by their mechanism of action affecting insulin resistance and hyperglycemia, demonstrated neutral or negative result on the frequency of hospitalizations due to HF. The EMPA-REG OUTCOME study with SGLT2, which has a special insulin-independent mechanism of action, demonstrated not only the efficacy and CV-safety of the drug in the form of a decrease in CV mortality by 38%, but also a decrease in hospitalizations for HF by 35%. Further studies with SGLT2 inhibitors confirmed positive effect on HF, indicating a class effect of the drugs. The recently completed study DECLARE-TIMI 58 proved the advantages of using dapagliflozin for the primary and secondary prevention of HF. This review highlights the prevalence of HF in diabetes mellitus, a new concept of the pathophysiology of HF, the main groups of sugar-lowering drugs and their effect on CV outcomes, in particular on HF.

Взаимосвязь сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) впервые описал в 1954 г. Кнуд Лундбек, сообщив о развитии специфической кардиомиопатии (КМП) у пациентов с СД 2-го типа [1]. Затем в 1972 г. S. Rubler и соавт. показали, что кардиомегалия с застойной сердечной недостаточностью (СН) может быть связана непосредственно с СД [2], и только в 1979 г. данные Фрамингемского исследования сердца впервые продемонстрировали, что СД увеличивает риск развития хронической СН в 5 раз у женщин и 2,4 раза у мужчин вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) [3].

В настоящее время ССЗ, СД 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются в рамках единой концепции кардио-рено-метаболического синдрома, или континуума. Связь между тремя данными состояниями носит непрерывный характер с общими факторами риска и механизмами прогрессирования. Попытки разрозненного контроля названных состояний, в частности «глюкозоцентрическая» концепция СД 2-го типа, не достигли успеха, нейтрально или отрицательно повлияв на прогноз. В исследованиях сердечно-сосудистой безопасности новых противодиабетических препаратов агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), продемонстрировав эффективность профилактики событий, связанных с атеросклерозом, не повлияли на СН. В свою очередь, в исследованиях с ингибиторами натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) было показано существенное положительное влияние на почечные исходы и СН.

Известно, что СД 2-го типа является независимым фактором риска развития СН [4], увеличивая вероятность ее развития на 40% [5]. Несмотря на тенденцию к снижению возникновения классических осложнений СД 2-го типа (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей [6, 7]), сохраняется стабильный рост частоты СН у пациентов с СД 2-го типа. СН является состоянием, радикально ухудшающим прогноз и увеличивающим смертность [8].

СН – одно из самых частых состояний, которым проявляются ССЗ у пациентов с СД 2-го типа. Это было показано в крупном исследовании, включившем 1,9 млн человек, среди которых СД 2-го типа без ССЗ был у 34 тыс. (1,8%), медиана наблюдения составила 5,5 года. СН заняла второе место среди первичных проявлений ССЗ с частотой 14,1% (n=866). На первом месте оказались заболевания периферических артерий – 16,2% (n=922) [9]. В свою очередь, в России СД 2-го типа занимает третье место (15,9%) среди этиологических факторов развития хронической СН, после АГ (95,5%) и ИБС (69,7%) [10, 11].

В настоящее время различают два фенотипа СН при СД 2-го типа – СН с низкой фракцией выброса (СН-нФВ), или дилатационный фенотип, и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ), или рестриктивный фенотип [12, 13]. Выделение данных фенотипов оправдано, так как результаты основных исследований препаратов для лечения СН свидетельствуют, что СН-сФВ и СН-нФВ представляют собой клинические варианты с разными патофизиологическими звеньями и ответами на лечение [14].

Тем не менее СН, как осложнению СД 2-го типа, долгое время не придавалось большого значения, и рядом ученых она была названа «забытым» осложнением СД [15]. J.J. McMurray и соавт. в обзоре 19 исследований, посвященных СД 2-го типа, указывают, что в 12 из них не сообщалось о СН в качестве исхода [16]. Вместе с тем на сегодняшний день распространенность СН у пациентов с СД 2-го типа составляет в среднем 24%, возрастая до 40% у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН [17]. В свою очередь, общая распространенность СД при СН значительно выше (25%), чем в общей популяции (9%) [18].

Таким образом, сочетание СД 2-го типа и СН, взаимно потенцирующих негативное влияние на пациента и повышающих риск неблагоприятных исходов, делает абсолютно необходимым развитие эффективного взаимодействия кардиологов и эндокринологов.

Патофизиология СН при СД 2-го типа

Терапевтические стратегии лечения СД 2-го типа до 2007 г. были сосредоточены на контроле гликемии, без учета сердечно-сосудистых эффектов сахароснижающих препаратов [19]. Считалось, что контроль гликемии устраняет риски и улучшает сердечно-сосудистые исходы, а пациенты с СН, как правило, исключались из исследований, изучавших эффективность и безопасность саха-

роснижающих препаратов [20]. Ситуация изменилась после опубликованных в 2007 г. результатов мета-анализа о неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах розиглитазона [21]. В настоящее время существуют обязательные требования о необходимости проведения исследований по сердечно-сосудистой безопасности антидиабетических препаратов [19].

Исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало не только сердечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина – препарата из группы иНГЛТ2, но и его положительное влияние на СН [22]. Помимо этого, результаты данного исследования послужили отправной точкой для уточнения патофизиологии СН и возможностей снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД 2-го типа.

Основной причиной СН-нФВ при СД 2-го типа служит ИБС, и ишемическая КМП ранее считалась наиболее частой причиной СН у пациентов с СД 2-го типа [13]. Традиционно считалось, что СН при СД 2-го типа развивается как осложнение атеросклеротического характера и является многофакторным процессом, ассоциированным с возрастом, ИБС, заболеваниями периферических артерий, высокими уровнями гликированного гемоглобина, инсулинорезистентностью и АГ (рис. 1) [23]. Ввиду известной патофизиологии СН-нФВ, в том числе у пациентов с СД 2-го типа, в обзоре подробно не рассматривается патогенез СН-нФВ и СД 2-го типа.

Показано, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), обнаруживаемая у 75% пациентов, начиная с ранних этапов СД 2-го типа, связана, как правило, со специфическим действием СД [24, 25]. Патологические процессы, возникающие вследствие гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, увеличивают риск развития диабетической КМП и СН при СД 2-го типа. Сложным остается определение индивидуального вклада каждого из этих факторов в развитие диабетической КМП [17, 23, 26, 27].

В то же время результаты исследований с иНГЛТ2, учитывая механизм их действия, привели к подтверждению ранее выдвинутой гипотезы о центральной роли почек в генезе СН-сФВ [28, 29]. Диабетическая нефропатия, встречающаяся в среднем у 40% пациентов с СД 2-го типа, развивается задолго до диагностики СД 2-го типа, и ее частота увеличивается по мере ухудшения толерантности к глюкозе [30, 31].

Согласно современной концепции СН-сФВ представляется не как следствие диастолической дисфункции, а как системное заболевание, имеющее при СД 2-го типа четко оформленный фенотип [32]. Нарушение функции почек, обусловленное СД 2-го типа, приводит к метаболическим и системным нарушениям, независимо от других патологических процессов активирует симпатическую часть вегетативной нервной системы, системное воспаление и последующую дисфункцию микроваскуляторного русла. Данные процессы приводят к жесткости миокарда, гипертрофии, интерстициальному фиброзу и в конечном итоге к формированию СН-сФВ у пациентов с СД 2-го типа [33, 34].

Указанные механизмы играют разную роль в развитии и прогрессировании двух фенотипов СН. Гипергликемия, липотоксичность и инсулинорезистентность более важны для развития СН-сФВ. Равнозначными процессами в патофизиологии СН-сФВ и СН-нФВ при СД 2-го типа признаются накопление конечных продуктов гликирования и дисфункция микроциркуляции (табл. 1) [12].

Вместе с тем исследования по сердечно-сосудистой безопасности ряда сахароснижающих препаратов, влия-

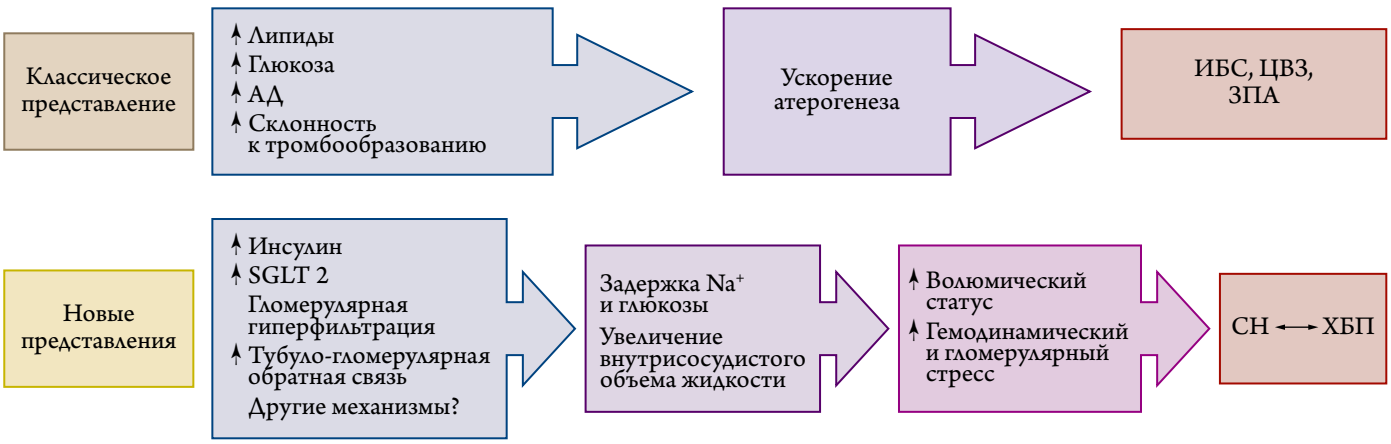

Рис. 1. Механизмы повышения сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа: эволюция представлений.

СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания; SGLT 2 – натрийглюкозный котранспортер 2-го типа.

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

Таблица 1. Основные патофизиологические факторы, способствующие развитию СН при СД 2-го типа

Патофизиологический фактор	Краткое описание влияния	Ссылки
Гипергликемия	• Образование конечных продуктов неферментативного гликирования, окисление белков и липидов. • Активация сигнального пути протеинкиназы С/диацилглицерина. • Увеличение уровней ферментов поли (АДФ-рибоза) – полимеразы. • Запуск и поддержание окислительного стресса и дисфункции эндотелия	[12, 17]
Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия	• Снижение утилизации глюкозы миокардом. • Запуск высокоэнергетического производства фосфатов. • Усиление высвобождения свободных жирных кислот. • Нейроэндокринная дисрегуляция. • Увеличение экспрессии рецепторов ангиотензина II. • Способствование реабсорбции ионов Na^+	[17, 35–37]
Дисфункция микроваскуляции и эндотелия	• Утолщение базальной мембраны капилляров. • Образование микроаневризм. • Активация воспаления. • Увеличение проницаемости	[12, 17, 38, 39]
Липотоксичность и окислительный стресс	• Активация PPARα. • β-Окисление свободных жирных кислот. • Активация воспаления	[12, 17, 26]
Нарушение чувствительности кардиомиоцитов к Ca^{2+}	Нарушение транспорта кальция в миокарде	[40]
Кардиальная форма диабетической автономной нейропатии	Парасимпатическая денервация	[17, 23]
Нарушение нейрогормональных процессов	• Хроническая гиперактивность С-ВНС. • Ранняя активация РААС	[17, 23, 41]
Нарушение функции почек	• Активация системного воспаления. • Микроваскулярная дисфункция. • Активация С-ВНС. • Изменение водно-электролитного баланса	[28, 33, 34]

СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; С-ВНС – симпатическая часть вегетативной нервной системы; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; PPAR α – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом.

ющих на «классические» факторы патофизиологии СН при СД 2-го типа (см. табл. 1, кроме нарушения функции почек), механизм действия и сердечно-сосудистые эффекты которых рассмотрены в следующем разделе, не продемонстрировали положительное влияние на СН.

Сахароснижающие препараты: механизм действия и влияние на СН

В лечении пациентов с СД 2-го типа в качестве сахароснижающих препаратов в настоящее время используется 8 групп препаратов. Все они различаются по механизмам действия и влиянию на сердечно-сосудистые исходы, в частности, на развитие и прогрессирование СН.

Инсулин

В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с СН инсулинотерапия связана с худшим прогнозом [42–44]. Инсулин у пациентов с СД 2-го типа изменяет обмен натрия в почках и участвует в снижении натрийуреза. Все это в сочетании со снижением глюкозурии может привести к задержке жидкости [45]. В недавно опубликованном крупном мета-анализе, включившем более 24 тыс. пациентов с СН из четырех рандомизированных исследований, в которых частота СД 2-го типа варьировала от 25,5 до 29,5%, и данные 4 млн человек, из которых более 100 тыс. имели СН, применение инсулина ассоциировалось с выраженным ухудшением прогноза. Мета-анализ 4 исследований продемонстрировал увеличение риска госпитализаций из-за СН на 23% (отношение рисков – ОР 1,23 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,13 до 1,33) при применении инсулина. По результатам анализа базы данных, включавшей 4 млн человек, инсулин был связан со значимым риском смерти от всех причин (отношение шансов – ОШ 2,02 при 95% ДИ от 1,87 до 2,19) и повторной госпитализации из-за СН (ОШ 1,42 при 95% ДИ от 1,32 до 1,53) [46].

Бигуаниды (метформин)

Специальных крупных рандомизированных исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности метформина, не проводилось. Вместе с тем мета-анализ 9 когортных исследований продемонстрировал, что применение метформина у пациентов с СН связано со снижением смертности от всех причин и частоты госпитализаций [47].

Механизм действия метформина остается неясным. Известно, что он улучшает чувствительность к инсулину, уменьшает производство глюкозы в печени и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [48]. Учитывая перечисленное, российские и международные

рекомендации рекомендуют именно метформин как препарат первого выбора для пероральной антидиабетической терапии при СД 2-го типа [49, 50].

Препараты сульфонилмочевины

Исследований, посвященных эффектам препаратов сульфонилмочевины у пациентов с СД 2-го типа и СН, не проводилось. Доступные данные обсервационных исследований свидетельствуют, что применение препаратов данной группы ассоциировано с неблагоприятными исходами, в том числе с увеличением смертности от СН [19]. Основным эффектом препаратов из группы сульфонилмочевины является повышение концентрации инсулина в плазме крови. Данный эффект реализуется двумя механизмами – стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и снижение печеночного клиренса инсулина [51].

Глиниды

Благодаря механизмам, подобным препаратам сульфонилмочевины, глиниды стимулируют секрецию инсулина и связаны с увеличением массы тела и гипогликемией [52]. До сих пор нет исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности глинидов. Однако в исследовании NAVIGATOR у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и имеющих риск развития или установленные ССЗ, нateглинид не снизил риск развития СД или комбинированных ССО, включая госпитализации из-за СН [53].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы, селективные агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARγ), снижают продукцию глюкозы в печени и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину [54, 55].

В настоящее время доступно два исследования, посвященных сердечно-сосудистой безопасности тиазолидиндионов – PROactive с пиоглитазоном и RECORD с розиглитазоном. Пиоглитазон продемонстрировал 6% увеличение риска госпитализаций вследствие СН [56]. Розиглитазон не проявил связи с увеличением риска смерти или госпитализаций вследствие ССО, однако увеличивал риск развития СН [57]. Последующие мета-анализы подтвердили увеличение риска развития СН при терапии тиазолидиндионами [58, 59].

Исходя из этого применение препаратов этой группы у пациентов с СН не рекомендовано [49, 50].

Акарбоза

В основе механизма действия акарбозы лежит ингибирование α-глюкозидазы. Данный процесс приводит к замедлению превращения углеводов в моносахариды, снижая биодоступность углеводов, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови [60]. Ограничением в применении акарбозы может служить частое возникновение желудочно-кишечных побочных эффектов. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой безопасности препарата, в том числе у пациентов с СН [61].

Новые сахароснижающие препараты

В последние годы опубликован ряд исследований по сердечно-сосудистой безопасности новейших сахароснижающих препаратов из групп аГПП-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и иНГЛТ2. В этих исследованиях (табл. 2) доля пациентов с СН на момент рандомизации варьировала от 10% (EMPA-REG OUTCOME) до 28% (EXAMINE).

Обращает внимание, что несмотря на то что в исследованиях с тиазолидиндионами продемонстрировано увеличение риска возникновения и декомпенсации СН, в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов влияние на СН не планировалось в качестве первичной конечной точки. Кроме того, в этих исследованиях СН не была фенотипирована в зависимости от фракции выброса и, соответственно, данные о влиянии препаратов на СН-нФВ и СН-сФВ в настоящее время недоступны.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) приводит к деградации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Соответственно иДПП-4 препятствуют этому процессу и увеличивают доступность эндогенного ГПП-1, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и ингибированию высвобождения глюкагона [73]. С препаратами данной группы был проведен ряд исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности – EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 и TECOS.

В исследовании EXAMINE с алоглиптином не было разницы при применении препарата и плацебо в достижении первичной конечной точки (11,3% против 11,8%; ОР 0,96; p=0,32) и увеличения числа госпитализаций из-за СН (см. табл. 2) [62].

В то же время в исследовании SAVOR–TIMI 53 с саксаглиптином у пациентов с СД 2-го типа и ИМ несмотря на отсутствие различий по частоте достижения первичной конечной точки в сравнении с плацебо (7,3% против 7,2%; ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,89 до 1,12; p=0,99) [64], применение препарата привело к увеличению частоты госпитализаций из-за СН (см. табл. 2).

В исследовании TECOS не было разницы между применением ситаглиптина и плацебо в достиже-

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

Таблица 2. Частота развития СН в специально спланированных исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов

№	Исследование	Препарат	Частота развития СН, %	Первичные конечные точки	Влияние на СН**	Ссылки
1	EXAMINE	Алоглиптин	27,8/28*	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/– 3,1% против 2,9% (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,79 до 1,46; p=0,657)	[62, 63]
2	SAVOR–TIMI 53	Саксаглиптин	12,8	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	– 3,5% против 2,8% (ОР 1,27 при 95% ДИ от 1,07 до 1,51; p=0,007)	[64]
3	TECOS	Ситаглиптин	18	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализация вследствие нестабильной стенокардии	+/– 3,1% против 3,1% (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,83 до 1,20; p=0,98)	[65]
4	LEADER	Лираглутид	14	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/– 4,7% против 5,3% (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,73 до 1,05; p=0,14)	[66]
5	SUSTAIN-6	Семаглутид	23,6	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/– 3,6% против 3,3% (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,77 до 1,61; p=0,57)	[67]
6	ELIXA	Ликсисенатид	22,5/22,3*	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт, госпитализация вследствие нестабильной стенокардии	+/– 4% против 4,2% (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,75 до 1,23; p=0,75)	[68]
7	EXSCEL	Эксенатид	16,2	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/– 3% против 3,1% (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; p=0,75)	[69]
8	EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин	10	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+ 2,7% против 4,1% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; p=0,002)	[22]
9	CANVAS	Канаглифлозин	14,4	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+ 5,5% против 8,7%# (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,52 до 0,87; p=0,002)	[70, 71]
10	DECLARE–TIMI 58	Дапаглифлозин	9,9/10,2*	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт	+ 2,5% против 3,3% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88)	[72]

* – исследуемый препарат/плацебо; ** – частота госпитализаций; # – на 1000 пациенто-лет; + – положительный результат; +/– — нейтральный результат; – — отрицательный результат; СН – сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков.

нии комбинированной конечной точки (11,4% против 11,6%; ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,89 до 1,08; p=0,65) [65]. Использование ситаглиптина также не привело к увеличению частоты госпитализаций вследствие СН.

Мета-анализ 3 опубликованных исследований по сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 продемонстрировал незначительное увеличение риска первой госпитализации из-за СН (ОР 1,14 при 95% ДИ от 0,97 до 1,34; p=0,10) и комбинированной точки, включающей госпитализации из-за СН и сердечно-сосудистую смертность (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,98 до 1,15; p=0,18) [74].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ГПП-1 является пептидом, стимулирующим постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующим высвобождение глюкагона [73]. Учитывая патогенез СН при СД 2-го типа, в частности нарушение метаболизма жирных кислот и глюкозы, приводящее к инсулинорезистентности миокарда, предполагалось, что аГПП-1, улучшающие чувствительность к инсулину, должны обладать преимуществами у пациентов с СН [75]. Кроме того, аГПП-1 прямо действуют на миокард, увеличивая сократимость и хронотропность.

В пилотном исследовании рекомбинантный ГПП-1 был связан с положительным влиянием на функцию миокарда и переносимость физических нагрузок у пациентов с прогрессирующей СН и низкой ФВ ЛЖ [76]. В свою очередь, аГПП-1 в одноцентровом ретроспективном анализе уменьшали частоту госпитализаций у пациентов с СН [77]. Полученные данные позволили предположить положительное влияние аГПП-1 на течение СН и спланировать проведение специальных исследований.

Исследование FIGHT было проведено с целью проверки гипотезы о том, что терапия аГПП-1 лираглутидом у пациентов с СН-нФВ с СД 2-го типа и без него связана с улучшением клинического состояния. Однако применение лираглутида по сравнению с плацебо не влияло на частоту смертельных исходов (12% против 11%; ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,57 до 2,14; p=0,78) и повторных госпитализаций вследствие СН (41% против 34%; ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,89 до 1,88; p=0,17) [78]. Кроме того, эксперты отмечают, что данные различия имели низкую тенденцию к статистической достоверности в пользу лираглутида [19].

Исследование LIVE было спланировано для оценки влияния лираглутида на сократительную функцию миокарда у пациентов с СН и ФВ ≤45% с СД 2-го типа и без него. Лираглутид не влиял на сократительную способность миокарда, при этом лираглутид достоверно увеличивал частоту сердечных сокращений в среднем на 7 уд/мин (p<0,0001) [79].

Таким образом, аГПП-1 лираглутид, снижающий инсулинорезистентность, один из основных компонентов патогенеза СН в «классическом» представлении, продемонстрировал нейтральные результаты, не повлияв на смертность, частоту госпитализаций вследствие СН и сократительную функцию миокарда. Следовательно, попытка контроля СН с позиций «классического» представления о патогенезе СН при СД 2-го типа не достигла успеха.

Сердечно-сосудистая безопасность аГПП-1 была оценена в крупных исследованиях LEADER, SUSTAIN-6, ELIXA и EXSCEL.

В исследовании LEADER лираглутид привел к снижению сердечно-сосудистой смертности (13% против плацебо 14,9%; ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,78 до 0,97; p<0,001), однако не повлиял на частоту госпитализаций из-за СН в группах, получавших препарат, по сравнению с плацебо (см. табл. 2) [66].

В исследованиях с семаглутидом, ликсисенатидом и экстенатидом также были получены нейтральные результаты – применение препаратов по сравнению с плацебо не влияло на первичную и вторичную конечные точки, включающие частоту госпитализаций вследствие СН (см. табл. 2).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы НГЛТ2 являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая глюкозурию и уменьшение массы тела. Фармакологическое ингибирование НГЛТ2 приводит к потере от 70 до 80 г глюкозы в сутки. Ингибирование НГЛТ2 также приводит к увеличению окисления жировой ткани и кетогенезу при одновременном уменьшении использования углеводов [80].

Установлено, что НГЛТ2 участвуют в реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек с увеличением активности при хронической гипергликемии. Соответственно ингибирование НГЛТ2 уменьшает реабсорбцию натрия в почках. Показано, что экскреция натрия с мочой увеличивалась примерно на 40 мэкв через 24 ч после введения дапаглифлозина. Все это приводит к натрийурезу, уменьшая объем циркулирующей крови и артериальное давление [80, 81].

Кроме того, получены данные, что иНГЛТ2 напрямую ингибируют Na^+/H^+-обменник 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. В экспериментальных моделях СН было показано, что активация NHE1 в миокарде приводит к увеличению натрия в цитозоле. В свою очередь ингибирование эмпаглифлозином NHE1 вызывало уменьшение уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда [82]. Это может быть свидетельством кардиопротективного эффекта иНГЛТ2.

Показано, что при СН в проксимальных трубочках нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия. Получены данные, что торможение иНГЛТ2 экспрессии NHE3 способствует натрийурезу. Соответственно, ингибирующее действие иНГЛТ2 на NHE3 может служить дополнительным механизмом, обеспечивающим натрийурез, восстанавливая гомеостаз натрия в организме [82].

Таким образом, ингибирование NHE1 и NHE3 может быть одним из важных кардиоренальных механизмов, посредством которых иНГЛТ2 предотвращают развитие и уменьшают проявления СН [82].

Предполагается, что при СН натрийурез и связанное с этим уменьшение объема циркулирующей крови уменьшают преднагрузку на миокард. Вследствие снижения артериального давления и жесткости артерий снижается посленагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока. Ингибирование НГЛТ2 и натрийурез приводят в конечном итоге к уменьшению внутрипочечного давления, альбуминурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом

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

данные эффекты сохраняются и при нарушенной функции почек [61]. Исходя из этого, натрийурез признается основным фактором, обусловливающим кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ2 [81, 83].

Считается также, что почка является центром симпатической гиперактивации при СД 2-го типа и СН. Блокада или ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической части вегетативной нервной системы [84], гиперактивность которой признана одним из центральных звеньев в патогенезе СН, в частности СН-нФВ.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME впервые проводилась оценка сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2. Первичной конечной точкой считались сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ишемический инсульт. Применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо привело к снижению первичной конечной точки (10,5% против 12,1%; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,74 до 0,99; p=0,04) [22]. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано уменьшение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН (9,4% против 14,5%; ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; см. табл. 2) в группах эмпаглифлозина, что было сопоставимо у пациентов с исходной СН и без нее вне зависимости от исходной терапии [29].

В исследовании CANVAS канаглифлозин также продемонстрировал снижение частоты первичной конечной точки (26,9 против 31,5 события на 1000 пациенто-лет; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,75 до 0,97; p<0,001) [70] и госпитализаций вследствие СН (см. табл. 2).

В исследовании DECLARE-TIMI 58 применение дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводило к уменьшению частоты первичной конечной точки (8,8% против 9,4%; ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p=0,17), однако привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по поводу СН (4,9% против 5,8%; ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005) [72].

Применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты развития ССО, в частности госпитализаций по поводу СН, в гетерогенных подгруппах пациентов, независимо от наличия атеросклеротических ССЗ или СН. Кроме того, на момент включения в исследование у большинства пациентов не было СН, поэтому следует отметить возможности дапаглифлозина в качестве первичной профилактики новой СН [72].

В исследовании E. T. Wittbrodt и соавт. была оценена внешняя валидность исследований с препаратами иНГЛТ2, т. е. соответствие пациентов реальной клинической практики критериям включения в исследования. В исследование была включена широкая популяция пациентов (n=23 941 512) из базы данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES) США. По итогам анализа базы данных было показано, что 4,1% пациентов соответствовали критериям включения в исследование EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), 4,8% – в VERTIS-CV (эртуглифлозин), 8,8% – в CANVAS (канаглифлозин) и 39,8% – в DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин). Таким образом, внешняя валидность была наибольшей в исследовании с дапаглифлозином [85].

Опубликованный мета-анализ, посвященный первичной и вторичной профилактике ССО при применении иНГЛТ2, включивший 34 322 пациентов из исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58, показал умеренные преимущества в предупреждении тяжелых ССО. Применение иНГЛТ2 снижало частоту развития ССО на 11% только у пациентов с атеросклеротическими ССЗ (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,83 до 0,96; p=0,0014) в сравнении с пациентами без атеросклеротических ССЗ (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,87 до 1,16; для взаимодействия

Таблица 3. Продолжающиеся исследования сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2-го типа и без него в зависимости от фенотипа СН

Исследование	Исследуемый препарат	Планируемое число включенных пациентов	Популяция исследования	Первичные конечные точки
EMPEROR HF-Preserved	Эмпаглифлозин	4 126	Пациенты старше 18 лет, с хронической СН II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ >40%	Время до первого случая зарегистрированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие СН (период наблюдения: до 38 мес)
EMPEROR HF-Reduced	Эмпаглифлозин	2 850	Пациенты старше 18 лет, с хронической СН II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ ≤40%	Время до первого случая зарегистрированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие СН (период наблюдения: до 38 мес)
DELIVER	Дапаглифлозин	4 700	Пациенты ≥40 лет, с симптомами СН II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ >40%	Сердечно-сосудистая смерть; госпитализация вследствие СН; срочное обращение вследствие СН (например, в отделение неотложной помощи или амбулаторный визит) (период наблюдения: до 33 мес)

СД – сахарный диабет; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СН-нФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

p=0,0501). Тем не менее были продемонстрированы очевидные преимущества в виде сокращения числа госпитализаций вследствие СН на 31% (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,61 до 0,79; p<0,0001) и комбинированной точки, включающей ухудшение функции почек, развитие терминальной почечной недостаточности и смертности, связанной с ХБП, на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,48 до 0,64; p<0,0001) независимо от существующего атеросклеротического ССЗ или анамнеза СН [86].

Таким образом, учитывая приведенные результаты мета-анализа и исследований по сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2, можно сделать вывод, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин, единственные среди сахароснижающих препаратов, обладают класс-эффектом положительного воздействия на течение СН.

Исследования сахароснижающих препаратов в зависимости от фенотипа СН

Препараты из группы иНГЛТ2, благодаря их инсулиннезависимому механизму действия и положительному влиянию на СН, которые подробно рассмотрены в предыдущих разделах, могут оказывать положительное влияние на СН у пациентов с СД 2-го типа и без него и в зависимости от фенотипа СН. В настоящее время инициировано проведение ряда исследований с препаратами иНГЛТ2 – EMPEROR HF-Preserved (NCT03057951) при СН-сФВ, EMPEROR HF-Reduced (NCT03057977) при СН-нФВ с эмпаглифлозином и DELIVER (NCT03619213) при СН-сФВ с дапаглифлозином (табл. 3).

Заключение

Убедительно доказано, что сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность связаны двунаправленно: существует повышенный риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа, а сердечная недостаточность является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности весьма распространено и оказывает существенное влияние на определение тактики ведения и прогноз пациента. По мере роста численности населения, его старения, малоподвижного образа жизни, увеличения распространенности ожирения и артериальной гипертонии частота развития сердечной недостаточности и сахарного диабета будет постоянно увеличиваться.

Обнадеживающие данные об улучшении исходов при терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа позволят не только улучшить сердечно-сосудистые исходы, но и персонифицировать лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Тактика лечения должна быть направлена как на предотвращение этих заболеваний, так и на снижение их совокупного воздействия на заболеваемость и смертность среди населения.

Источник финансирования.
Отсутствует.

Конфликт интересов.
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the author:
Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
Department of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after V.S. Moiseev
Kobalava Zhanna D. – MD, PhD, professor.
E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lundbæk K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. The Lancet. 1954;263(6808):377–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(54)90924-1
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. The American Journal of Cardiology. 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4
3. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. JAMA. 1979;241(19):2035–8. DOI: 10.1001/jama.1979.03290450033020
4. Zhang P-Y. Cardiovascular disease in diabetes. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014;18(15):2205–14. PMID: 25070828
5. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease: Cardiovascular Endocrinology. 2017;6(1):8–16. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000116
6. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. New England Journal of Medicine. 2014;370(16):1514–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1310799
7. Alonso-Morán E, Orueta JF, Esteban JIF, Axpe JMA, González MLM, Polanco NT et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. BMC Public Health. 2014;14(1):1059. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1059

8. Rosano GM, Clinical Academic Group Cardiovascular, St George's Hospital NHS Trust Medical School, London, UK, Vitale C, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy, Seferovic P, Department of Cardiology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Cardiac Failure Review. 2017;03(01):52–5. DOI: 10.15420/cfr.2016:20:2
9. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3(2):105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
10. Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
12. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. European Heart Journal. 2015;36(27):1718–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv134
13. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ejhf.1170
14. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus – a review of pathophysiology and interventions. Heart Failure Reviews. 2018;23(3):303–23. DOI: 10.1007/s10741-018-9685-0
15. Guja C, Miulescu RD. Heart Failure in Type 2 Diabetes – The "Forgotten" Complication. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2018;25(2):123–30. DOI: 10.2478/rjdnmd-2018-0014
16. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(10):843–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2
17. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. JACC. Heart failure. 2015;3(2):136–45. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
19. Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-Lowering Therapies and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanistic Links, Clinical Data, and Future Directions. Circulation. 2018;137(10):1060–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032099
20. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From the U.K. General Practice Research Database. Diabetes Care. 2010;33(6):1213–8. DOI: 10.2337/dc09-2227
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. New England Journal of Medicine. 2007;356(24):2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
23. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation. 2016;133(24):2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
24. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. The American Journal of Cardiology. 2004;93(7):870–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026
25. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(7):1943–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01230-X
26. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. Acta Pharmacologica Sinica. 2019;40(1):1–8. DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6
27. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes – A review of the Epidemiology and Outcomes. Cardiac Failure Review. 2015;1(1):8–10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8
28. Fang JC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Kidney Disorder? Circulation. 2016;134(6):435–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022249
29. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. European Heart Journal. 2018;39(5):363–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(12):2032–45. DOI: 10.2215/CJN.11491116
31. Lim A. Diabetic nephropathy – complications and treatment. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014;7:361–81. DOI: 10.2147/IJNRD.S40172
32. Lindman BR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? Circulation. 2017;135(8):736–40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957
33. Komici K, Femminella GD, de Lucia C, Cannavo A, Bencivenga L, Corbi G et al. Predisposing factors to heart failure in diabetic nephropathy: a look at the sympathetic nervous system hyperactivity. Aging Clinical and Experimental Research. 2018;[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40520-018-0973-2
34. ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation: HFpEF and renal dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2016;18(6):588–98. DOI: 10.1002/ejhf.497
35. Boudina S, Abel ED. Mitochondrial Uncoupling: A Key Contributor to Reduced Cardiac Efficiency in Diabetes. Physiology. 2006;21(4):250–8. DOI: 10.1152/physiol.00008.2006
36. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. Circulation Research. 2016;118(7):1151–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206
37. Gupta S, Jhawat V. Induction of Type 2 Diabetes Mellitus with Antihypertensive Therapy: Is There Any Role of Alpha Adducin, ACE, and IRS-1 Gene? Value in Health Regional Issues. 2017;12:90–8. DOI: 10.1016/j.vhri.2016.10.005
38. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. New England Journal of Medicine. 2007;356(8):830–40. DOI: 10.1056/NEJMra061889
39. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. European Heart Journal. 2014;35(17):1101–11. DOI: 10.1093/eurheartj/eht513

40. Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K et al. Heat Shock Protein 27 Modification is Increased in the Human Diabetic Failing Heart. Hormone and Metabolic Research. 2009;41(08):594–9. DOI: 10.1055/s-0029-1216374
41. Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. Acta Diabetologica. 2011;48(3):173–81. DOI: 10.1007/s00592-010-0180-x
42. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. American Heart Journal. 2005;149(1):168–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.005
43. Mangiavacchi M, Gasparini M, Genovese S, Pini D, Klersy C, Bragato R et al. Insulin-Treated Type 2 Diabetes Is Associated with a Decreased Survival in Heart Failure Patients after Cardiac Resynchronization Therapy. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2008;31(11):1425–32. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01206.x
44. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. BMJ. 2016;354:i3477. DOI: 10.1136/bmj.i3477
45. Tiwari S, Riazi S, Ecelbarger CA. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2007;293(4):F974–84. DOI: 10.1152/ajprenal.00149.2007
46. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes: Insulin treatment and prognosis in chronic HF. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):888–95. DOI: 10.1002/ejhf.1146
47. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):395–402. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
48. Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin Activates AMP Kinase through Inhibition of AMP Deaminase. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(1):1–11. DOI: 10.1074/jbc.M110.121806
49. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
50. Niessner A, Tamargo J, Koller L, Saely CH, Schmidt TA, Savarese G et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. European Heart Journal. 2018;39(24):2274–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx625
51. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R et al. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. Archives of Medical Science. 2015;11(4):840–8. DOI: 10.5114/aoms.2015.53304
52. Phung OJ. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. JAMA. 2010;303(14):1410–8. DOI: 10.1001/jama.2010.405
53. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B et al. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 2010;362(16):1463–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1001122
54. Greenfield JR, Chisholm DJ. Experimental and clinical pharmacology: Thiazolidinediones – mechanisms of action. Australian Prescriber. 2004;27(3):67–70. DOI: 10.18773/austprescr.2004.059
55. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPARγ agonists: time for a reassessment. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2012;23(5):205–15. DOI: 10.1016/j.tem.2012.03.001
56. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9493):1279–89. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9
57. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. The Lancet. 2009;373(9681):2125–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
58. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007;298(10):1180–8. DOI: 10.1001/jama.298.10.1180
59. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. American Journal Cardiovascular Drugs. 2011;11(2):115–28. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000
60. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. Open Heart. 2015;2(1):e000327. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000327
61. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2016;12(10):566–92. DOI: 10.1038/nrendo.2016.86
62. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
63. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. The Lancet. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
64. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
65. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
66. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
67. Williams TC, Stewart E. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;376(9):890–2. DOI: 10.1056/NEJMc1615712
68. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
69. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
70. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

71. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. Circulation. 2018;138(5):458–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
72. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
73. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2012;8(12):728–42. DOI: 10.1038/nrendo.2012.140
74. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology. 2016;1(2):126–35. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0103
75. Abel ED. Myocardial Insulin Resistance and Cardiac Complications of Diabetes. Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders. 2005;5(2):219–26. DOI: 10.2174/1568008054064869
76. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2006;12(9):694–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211
77. Velez M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Williams LK et al. Association of Antidiabetic Medications Targeting the Glucagon-Like Peptide 1 Pathway and Heart Failure Events in Patients With Diabetes. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(1):2–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.012
78. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500–8. DOI: 10.1001/jama.2016.10260
79. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial: Effect of liraglutide on LV function in stable HF patients with and without diabetes. European Journal of Heart Failure. 2017;19(1):69–77. DOI: 10.1002/ejhf.657
80. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney International. 2018;94(1):26–39. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.027
81. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017;136(17):1643–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
82. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108–17. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
83. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. Heart Failure Reviews. 2018;23(3):419–37. DOI: 10.1007/s10741-017-9665-9
84. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. Journal of Cardiology. 2018;71(5):471–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.12.004
85. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. The American Journal of Managed Care. 2018;24(8 Suppl):S138–45. PMID: 29693360
86. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. The Lancet. 2019;393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

Поступила 02.10.18 (Received 02.10.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10254

Пигаревский П. В., Снегова В. А., Назаров П. Г.
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки

Ключевые слова: атеросклероз, макрофаги, нестабильные и стабильные атеросклеротические бляшки.

Ссылка для цитирования: Пигаревский П. В., Снегова В. А., Назаров П. Г. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2019;59(4):88–91.

Резюме

В обзоре представлены современные данные о составе и функциональной активности макрофагов. Показано, что они являются неоднородной популяцией клеток. Две основные их субпопуляции представлены фенотипами макрофагов М1 и М2, которые выполняют противоположные функции при развитии воспаления. Основное внимание в обзоре уделено роли макрофагов в патогенезе атеросклероза, в первую очередь, при формировании нестабильных атеросклеротических бляшек, которые являются причиной наиболее тяжелых осложнений заболевания. Показано, что главные субпопуляции макрофагов играют различную роль при образовании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек. Фенотип макрофагов М1 в сосудистой стенке выполняет проатерогенную роль и влияет на дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а макрофаги М2 выполняют атеропротективную функцию.

Pigarevsky P. V., Snegova V. A., Nazarov P. G.
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Macrophages and Their Role in Destabilization of an Atherosclerotic Plaque

Keywords: atherosclerosis; macrophages; unstable and stable plaques.

For citation: Pigarevsky P. V., Snegova V. A., Nazarov P. G. Macrophages and Their Role in Destabilization of an Atherosclerotic Plaque. Kardiologiia. 2019;59(4):88–91.

Summary

The modern data on structure and the functional activity of macrophages are presented in the review. It is shown that they are the nonhomogeneous cell population. Two of their main subpopulations are presented as M1 and M2 phenotypes which perform opposite functions at inflammation development. The main attention in the review is paid to a role of macrophages in pathogenesis of atherosclerosis and, first, in formation of unstable atherosclerotic plaques which are the cause of the most severe complications of the disease. It is shown that main subpopulations of macrophages play different roles in formation of unstable and stable atherosclerotic plaques. Macrophages of M1 phenotype in the vascular wall carry out pro-atherogenic role and influence destabilization of an atherosclerotic plaque, while M2 macrophages perform atheroprotective function.

Уже давно и заслуженно большое значение придается роли моноцитов-макрофагов в развитии атеросклеротических поражений [1–3]. В многочисленных обзорах рассматриваются особенности их взаимодействия с липопротеинами, отличительные черты их рецепторного аппарата, а также проблема синтеза макрофагами различных цитокинов и факторов роста [3, 4].

Первым, кто должным образом оценил вклад макрофагов в атерогенез, был Н. Н. Аничков [5]. Он рассматривал «появление круглых клеток – полибластов или макрофагов, накапливающих липоидные вещества», как раннее проявление атеросклероза. Теперь не вызывает сомнения, что макрофаги играют ключевую роль в формировании атеросклеротических поражений и в развитии воспалительных реакций в сосудистой стенке.

Пионерские исследования В. А. Нагорнева и соавт. [6] показали, что популяция макрофагов в сосудистой стенке не является однородной. Были выделены и описаны 3 популяции макрофагов, включающихся в атерогенез [7].

Первый фенотип представляют собой макрофаги, трансформирующиеся в пенистые клетки. Макрофаги этого фенотипа в стенке артерий интернализуют различного вида частицы, несущие молекулы с патогеноподобными свойствами, включая модифицированные липопротеины низкой плотности, их эпитопы, а также апоптотические клетки. Эти макрофаги выполняют в интиме защитную функцию, освобождая ее, в частности, от токсичных частиц, содержащих липиды.

Вторым фенотипом является часть макрофагов, локализованных в поверхностных и глубоких отделах липид-

ных пятен и бляшек, контактирующих с пенистыми клетками или находящихся в окружении последних, а также среди атероматозных масс. Этот фенотип макрофагов не содержит в цитоплазме липидные вакуоли и не трансформируется в пенистые клетки. На 10 пенистых клеток в интиме сосуда приходится в среднем один такой макрофаг. Эти макрофаги, возможно, являются секреторными и участвуют в реакциях иммунного воспаления [6].

Третий фенотип макрофагов также относится к секреторным клеткам, но его особенностью является то, что данные клетки экспрессируют только фактор некроза опухоли (TNF-α), и поэтому этот фенотип обозначается как цитотоксический [8].

Последние два фенотипа макрофагов напрямую включаются в реакции иммунного воспаления с презентацией антигенов Т-клеткам CD4+ и экспрессией провоспалительных цитокинов и матриксной металлопротеиназы, вызывающей лизис белков соединительнотканного матрикса, тем самым способствуя образованию аневризмы или дестабилизации (разрыву) бляшек [9].

Адгезия моноцитов на эндотелии артерий (значительное их содержание непосредственно под эндотелием, а более зрелых макрофагов – в глубине интимы) может свидетельствовать о поступлении этих клеток из крови [10]. Взаимодействие моноцитов с эндотелиальными клетками на самом раннем этапе воспаления происходит за счет выраженной экспрессии на поверхности последних молекул адгезии VCAM и IL-8 [11]. В дальнейшем эти клетки под влиянием специфических факторов моноцитарного хемоадгезивного белка-1 (MCP-1) и TNF-α мигрируют в субэндотелиальное пространство. На следующем этапе происходит дифференцировка моноцитов в макрофаги под действием колониестимулирующего фактора M-CSF, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора GM-CSF и ряда других факторов, продуцируемых эндотелиальными клетками. В результате моноциты подвергаются дифференцировке, пролиферации, экспрессируют скевенджер-рецепторы и превращаются в макрофаги. Следует подчеркнуть, что инфильтрация моноцитов-макрофагов интимы артерий играет важную роль не только в запуске воспалительных реакций в стенке сосуда, но и в развитии атеросклероза в целом.

Анализ современных данных подтверждает, что макрофаги не являются однородной клеточной популяцией [12]. Показано, что в атеросклеротических поражениях макрофаги могут отвечать на различные стимулы микроокружения, такие, как модифицированные липопротеины, цитокины, поврежденные эритроциты и др. Эти стимулы могут изменять их функциональные фенотипы [13, 14]. В настоящее время разработана парадигма существования «классической» субпопуляции макрофагов M1 (полученных путем активации интерферона-γ и липополисахарида) и «альтернативной» субпопуляции – макрофагов M2 (полученных через активацию интерлейкина-4 (IL-4) или IL-13) [15].

Макрофаги M1 проявляют провоспалительные свойства, так как экспрессируют целый ряд провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 и TNF-α, а также активные формы кислорода и оксида азота. Макрофаги M1 участвуют в Th1-зависимом провоспалительном иммунном ответе. Напротив, макрофаги M2 являются противовоспалительными и могут быть активированы цитокинами, продуцируемыми клетками Th2: IL-4 и IL-5. Макрофаги M2 сами способны синтезировать IL-10 и различные скевенджер-рецепторы, такие как CD36 и скевенджер-рецептор-1 [16, 17].2

Современные представления в отношении образования и прогрессирующего развития атеросклеротических бляшек включают воспаление как движущую силу разрыва ее фиброзной покрышки [18–21]. Нарушение покрышки чаще всего происходит в плечевой зоне бляшки, где ее целостность разрушается под действием клеточных инфильтратов, состоящих из макрофагов и лейкоцитов [22, 23]. Показано, что состав макрофагов в фиброзной капсуле сбалансирован, существенные различия числа M1 и M2 отсутствуют. Это наблюдение может означать, что проатерогенному воздействию макрофагов M1 активно противостоит устойчивое присутствие клеток M2 в фиброзной капсуле бляшки. В плече бляшки макрофаги представлены фенотипом M1 и ограниченным количеством M2 [24]. Для макрофагов M2 характерна также локализация в районе адвентиции [25]. Чрезмерная активация M1 способствует устойчивому воспалению и разрушению фиброзной ткани бляшки, повышая выработку провоспалительных цитокинов и разрушающих тканевых ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы [26]. В результате макрофаги M1 могут ослабить целостность поражения и увеличить вероятность неблагоприятных клинических исходов [25, 27]. Интересна точка зрения исследователей, которые считают, что нестабильность бляшки могут усиливать макрофаги M1, вызывая процессы микрокальцификации в атероматозном ядре поражений [28]. Все приведенные данные показывают, что макрофаги M1 преимущественно связаны с прогрессирующим ростом бляшки и последующими тромбоэмболическими осложнениями [24]. К такому же выводу приходят G. Chinetti-Gbaguidi и соавт. [13], отмечая, что макрофаги M1 связаны с развитием нестабильных атеросклеротических бляшек, а макрофаги M2 преобладают в неповрежденных участках сосудистой стенки и в стабильных бляшках. Авторы полагают, что имеется прямая связь между фенотипом макрофагов и структурными особенностями атеросклеротических поражений.

Было показано, что окисленные фосфолипиды, которые накапливаются в атеросклеротических поражениях, активируют новый фенотип макрофагов – MOX, который демонстрирует экспрессию разных паттернов генов и биологических функций по сравнению с обычными фенотипами M1 и M2 [29]. Макрофаги MOX являются провоспалительным фенотипом и экспрессируют COX-2 и IL-1β. Кроме того, показано, что у макрофагов MOX по сравнению с макрофагами M1 и M2 снижен уровень фагоцитоза. Подавленный макрофагами MOX фагоцитоз может существенно способствовать продолжающемуся повреждению тканей, которое инициирует прогрессирование и/или дестабилизацию атеросклеротических поражений [29].

Макрофаги CD163 найдены в районе геморрагических зон нестабильных атеросклеротических бляшек, где они фагоцитируют использованные остатки эритроцитов и депозиты гемоглобина. Эти макрофаги обладают атеропротективной функцией и устойчивы к трансформации в пенистые клетки из-за высокой экспрессии ядерных рецепторов LXRa и LXRβ и транспортеров ABCA1 и ABCG1, отвечающих за «утечку» холестерина [30].

Макрофаги M4, индуцированные CXCL, также наблюдались в атеросклеротических поражениях у человека. C. Erbel и соавт. [31] среди клеток M4 удалось идентифицировать небольшую популяцию макрофагов, экспрессирующих матриксную металлопротеиназу MMP-7 и Ca^{2+}-связывающие белки S100A8, экспрессия которых индуцируется хемокином CXCL4. Активированные тромбоциты выделяют этот хемокин и влияют на иммунные клетки различных классов, такие как Т-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки [32]. У дефицитных по Apo-E мышей удаление CXCL4 способствует снижению размера атеросклеротической бляшки, что указывает на антиатерогенные эффекты этого хемокина [33]. Возможно, макрофаги M4 могут также играть и проатерогенную роль, так как экспрессируют некоторые провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF-α, и не экспрессируют рецептор CD163, необходимый для индукции атеропротективного HMOX1 [15].

Таким образом, на основе изложенных данных можно сделать вывод, что популяция макрофагов в сосудистой стенке неоднородна, и ее главные субпопуляции играют различную роль при формировании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек. Фенотип M1 макрофагов в сосудистой стенке обладает проатерогенным действием и влияет на дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а макрофаги M2, напротив, выполняют атеропротективную функцию. Функциональное значение макрофагов фенотипов MOX, M4 и CD163 остается пока малоизученным.

Information about the author:
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia
Department of the General and Private Morphology
Pigarevsky Peter V. – MD, ScD.
E-mail: pigarevsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(1):1–4. DOI: 10.1172/JCI30992
2. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nature Reviews Immunology. 2008;8(12):958–69. DOI: 10.1038/nri2448
3. Park I, Kassiteridi C, Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. Vascular Pharmacology. 2017;99:13–22. DOI: 10.1016/j.vph.2017.10.005
4. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012;32(9):2045–51. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
5. Anichkov N.N. Private pathological anatomy. Part 2. Vessel. ed. A.I. Abrikosov. -M.-L.: Medgiz, 1940. 262–390pp. [Russian: Аничков Н.Н. Частная патологическая анатомия. Сосуды. Часть II. Ред. А.И. Абрикосов. –М.–Л.: Медгиз, 1940. –С. 262–390]
6. Nagornev V.A., Anestiady V.Ch., Zota E.G. Pathomorphosis of atherosclerosis (immunoaspects). -St. Petersburg: Central printing house; 2008. 318p. [Russian: Нагорнев В.А., Анестиади В.Х., Зота Е.Г. Патоморфоз атеросклероза: (иммуноаспекты). –С.-Петербург: Центральная типография, 2008. –318с.]. ISBN 978-9975-78-643-0
7. Nagornev VA, Maltseva SV. The phenotype of macrophages which are not transformed into foam cells in atherogenesis. Atherosclerosis. 1996;121(2):245–51. PMID: 9125298
8. Nagornev V.A. Atherosclerosis pathogenesis. –St. Petersburg: Chromis; 2006. 240p. [Russian: Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. –СПб.: Хромис, 2006. - 240с.]
9. Nagornev V.A., Maltseva S.V. Autoimmune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis development. Archive of pathology. 2005;67(5):6–15. [Russian: Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза. Архив патологии. 2005;67(5):6–15]
10. Karagodin V.P., Bobryshev Yu.V., Orekhov AN. Inflammation, immune cells, cytokines – role in atherogenesis. Pathogenesis. 2014;12(1):21–35. [Russian: Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. Патогенез. 2014;12(1):21–35]
11. Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G., Vorozhbit R.A. The role of interleukin-8 and T-lymphocytes in atherosclerotic plaque destabilization in humans. Medical academic journal. 2016;16(2):51–5. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г., Ворожбит Р.А. Роль интерлей-

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

кина-8 и Т-лимфоцитов в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2016;16(2):51–5]
12. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. Nature Reviews Immunology. 2005;5(12):953–64. DOI: 10.1038/nri1733
13. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2015;12(1):10–7. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.173
14. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. How do macrophages sense modified low-density lipoproteins? International Journal of Cardiology. 2017;230:232–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.164
15. Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, Böckler D, Katus HA, Ley K. CXCL4 Downregulates the Atheroprotective Hemoglobin Receptor CD163 in Human Macrophages. Circulation Research. 2010;106(1):203–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199505
16. Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Voskanyants A.N., Seliverstova V.G., Snegova V.A. Morphometric investigation of Th1 and Th2 cells in the vessel wall in human atherogenesis. Cytokines and Inflammation. 2010;9(1):13–6. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Восканьянц А.Н., Селиверстова В.Г., Снегова В.А. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека. Цитокины и воспаление. 2010;9(1):13–6]
17. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library. 2008;13:453–61. PMID: 17981560
18. Pigarevsky P. V., Maltseva S. V., Snegova V. A. Progressive atherosclerotic lesions in humans. Morphological and immunoinflammatory aspects. Cytokines and Inflammation. 2013;12(1–2):5–12. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты. Цитокины и воспаление. 2013;12(1–2):5–12]
19. Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G., Vorozhbit R.A. The role of matrix metalloproteinase type 1 and in the destabilization of atherosclerotic plaque in humans. Medical academic journal. 2015;15(4):54–8. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г., Ворожбит Р.А. Роль матриксной металлопротеиназы 1 типа в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2015;15(4):54–8]
20. Ragino Yu.I., Chernyavsky A.M., Volkov A.M., Voevoda M.I. Factors and mechanisms of instability atherosclerotic plaques. - Novosibirsk: Nauka; 2008. 88p. [Russian: Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М., Воевода М.И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. –Новосибирск: Наука, 2008. –88с]. ISBN 978-5-02-023256-3
21. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92(3):657–71. PMID: 7634481
22. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. T lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions in humans. Cytokines and Inflammation. 2015;14(2):84–7. [Russian: Пигаревский П.В., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н. Г. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека. Цитокины и воспаление. 2015;14(2):84–7]
23. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolveren WJ, Plomp S et al. Inflammation of the atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999;19(1):54–8. PMID: 9888866
24. Stöger JL, Gijbels MJJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EAL et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;225(2):461–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013
25. De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society. 2014;78(8):1775–81. PMID: 24998279
26. Duffield JS. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. Clinical Science (London, England: 1979). 2003;104(1):27–38. PMID: 12519085
27. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C et al. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(3):248–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.048
28. Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018;25(4):294–303. DOI: 10.5551/jat.RV17020
29. Kadl A, Meher AK, Sharma PR, Lee MY, Doran AC, Johnstone SR et al. Identification of a Novel Macrophage Phenotype That Develops in Response to Atherogenic Phospholipids via Nrf2. Circulation Research. 2010;107(6):737–46. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215715
30. Boyle JJ, Johns M, Kampfer T, Nguyen AT, Game L, Schaer DJ et al. Activating Transcription Factor 1 Directs Mhem Atheroprotective Macrophages Through Coordinated Iron Handling and Foam Cell Protection. Circulation Research. 2012;110(1):20–33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577
31. Erbel C, Tyka M, Helmes CM, Akhavanpoor M, Rupp G, Domschke G et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7 + S100A8 + in vitro and in vivo. Innate Immunity. 2015;21(3):255–65. DOI: 10.1177/1753425914526461
32. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet Chemokines in Vascular Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28(11):1920–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417
33. Sachais BS, Turrentine T, Dawicki McKenna JM, Rux AH, Rader D, Kowalska MA. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE-/- mice. Thrombosis and Haemostasis. 2007;98(5):1108–13. PMID: 18000617

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)

DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10255

Алехин М. Н., Тер-Акопян А. В., Абрамов А. С., Скрипникова А. В.
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

Внутрисердечная и легочная эмболия цементом после чрескожной вертебропластики

Ключевые слова: эхокардиография, вертебропластика, осложнение, эмболия легочной артерии.

Ссылка для цитирования: Алехин М. Н., Тер-Акопян А. В., Абрамов А. С., Скрипникова А. В. Внутрисердечная и легочная эмболия цементом после чрескожной вертебропластики. Кардиология. 2019;59(4):92–96.

Резюме

В статье представлен клинический случай эмболии костным цементом правого желудочка сердца и легочной артерии у больной 63 лет после чрескожной вертебропластики. По результатам обследования с использованием ультразвуковых и рентгенологических методов выявлено 3 инородных тела: в полости правого желудочка, в стволе легочной артерии, в ветвях левой легочной артерии. С учетом стабильного состояния, нормального насыщения крови кислородом, отсутствия влияния инородных тел на внутрисердечную гемодинамику, от оперативного вмешательства решено было воздержаться, так как риск от вмешательства превышает возможную пользу. Выбраны консервативная тактика лечения и динамическое наблюдение. Приводятся данные литературы о частоте подобных событий и тактике ведения таких пациентов.

Alekhin M. N., Ter-Akopian A. V., Abramov A. S., Skripnikova A. V.
Central Clinical Hospital of the Management Affair of President RF, Moscow, Russia

Intracardiac and Pulmonary Cement Embolism after Percutaneous Vertebroplasty

Keywords: echocardiography; vertebroplasty; complication; pulmonary embolism.

For citation: Alekhin M. N., Ter-Akopian A. V., Abramov A. S., Skripnikova A. V. Intracardiac and Pulmonary Cement Embolism after Percutaneous Vertebroplasty. Kardiologiia. 2019;59(4):92–96.

Summary

The article presents a clinical case of embolism with bone cement of the right ventricle of the heart and pulmonary artery after percutaneous vertebroplasty in a patient aged 63 years. According to the results of a comprehensive examination using ultrasound and x-ray methods, three foreign bodies were found: in the right ventricle cavity, in the trunk of the pulmonary artery, in the branches of the left pulmonary artery. Considering the stable condition, normal blood oxygen saturation, the lack of influence of formations on intracardiac hemodynamics, it was decided to refrain from surgery, since the risk of intervention exceeded the possible benefit. Conservative treatment tactics and dynamic observation were chosen. The literature data on the frequency of such events and tactics of management of these patients are presented.

В последние годы все шире применяются новые малоинвазивные хирургические методы, позволяющие значительно улучшить качество жизни пациентов, не прибегая к обширным оперативным вмешательствам. Одним из таких перспективных методов является чрескожная вертебропластика. Пункционное введение костного цемента в тела позвонков обеспечивает осевую стабильность позвоночника и быстрый обезболивающий эффект за счет предотвращения возникновения или прогрессирования компрессионных переломов и консолидации позвонка [1]. Однако цемент может просачиваться в перивертебральные вены и мигрировать в сердце и легочную артерию (ЛА) с развитием легочной эмболии и ряда других угрожающих жизни осложнений [2–6]. Возможно и бессимптомное или малосимптомное течение эмболии цементом [7].

Целью статьи является представление клинического наблюдения эмболии цементом правых камер сердца и ЛА после вертебропластики.

Пациентка Р., 63 лет, поступила 04.04.18 в кардиохирургическое отделение с диагнозом: инородное тело в проекции левой ЛА, левой нижнедолевой ЛА, правого желудочка (ПЖ). Жалобы при поступлении: на одышку при ходьбе, постоянное ощущение тяжести в левой половине грудной клетки.

Больная много лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления (АД) до 220/110 мм рт. ст., сахарным диабетом 2-го типа. Клинические проявления стенокардии не описывает. Постоянно принимает рекомендованную терапию: фозиноприл 20 мг, гидрохлоротиазид12,5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, бисопролол 7,5 мг, аторвастатин

20 мг, метформин 1000 мг, сульфасалазин 1000 мг в сутки. Наблюдается у ревматолога и травматолога в связи с болезнью Бехтерева, распространенным остеохондрозом позвоночника.

За 1 мес до поступления была госпитализирована в травматологическое отделение одной из клиник Москвы, в которой 21.03.18 проведена вертебропластика тела позвонка LII. Интраоперационно определялось небольшое количество инородных высокоплотных структур в левых отделах средостения, эпизод нарушения ритма сердца (какой именно, не указан) со спонтанным восстановлением синусового ритма. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, выполненной после вертебропластики, в проекции левой ЛА, левой нижнедолевой ветви ЛА, а также ПЖ определялись инородные структуры (проволоковидной формы с наличием поверхностных артефактов, снижающих информативность исследования). Пациентка выписана 26.03.18. После выписки беспокоили слабость, одышка при ходьбе, постоянное ощущение тяжести и дискомфорта в левой половине грудной клетки. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ: от 29.03.18), в полости правого желудочка визуализируется гиперэхогенная линейная структура протяженностью около 8 см без нарушения гемодинамики. Пациентка была госпитализирована в отделение кардиохирургии Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении состояние удовлетворительное. В сознании, контактна, адекватна. Температура тела 36,6 °С. Ожирение III степени (индекс массы тела 42,7 кг/м^2). Грудная клетка эмфизематозная. Аускультативно над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Число дыханий 18 в минуту. Насыщение крови кислородом 94% при дыхании воздухом. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Перкуторно границы сердца не расширены. АД на обеих руках 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин. Печень перкуторно по краю реберной дуги. Периферических отеков нет. Варикозное расширение вен нижних конечностей без признаков тромбофлебита. Пульсация на артериях тыла стоп сохранена на обеих конечностях.

По данным трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ, размеры камер сердца в пределах нормы. Глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушена. Систолическое давление в ЛА 32 мм рт. ст. В полости ПЖ визуализируется линейная эхопозитивная структура с участками уплотнения, располагающаяся от уровня подклапанных структур трикуспидального клапана по направлению к стенке выносящего тракта ПЖ, длиной 52 мм (рис. 1, 2). Расстояние от отчетливо визуализируемой части до уровня клапана ЛА 35 мм. Далее эхосигнал от указанной структуры сливается со стенкой выносящего тракта ПЖ, и уверенно проследить его на протяжении клапана и ствола ЛА не удается. На уровне бифуркации ствола ЛА вновь регистрируется похожий по характеристикам изогнутый линейный эхосигнал, уходящий в левую ЛА (визуализируемый участок длиной 21 мм). Указанное образование относительно малоподвижно, не оказывает видимого влияния на внутрисердечную гемодинамику; трикуспидальная и легочная регургитации небольшие (до 1–2-й степени).

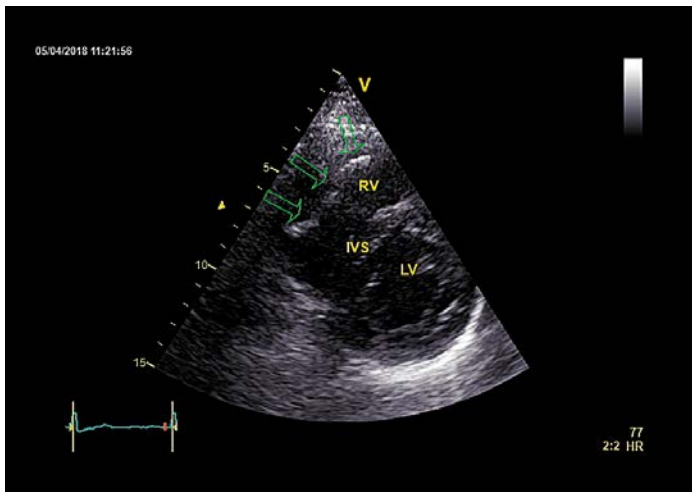

Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография, парастернальный доступ по короткой оси: в выносящем тракте правого желудочка визуализируется линейная эхопозитивная структура с участками уплотнения (показана стрелками).

RV (ПЖ) – правый желудочек; IVS – межжелудочковая перегородка; LV – левый желудочек.

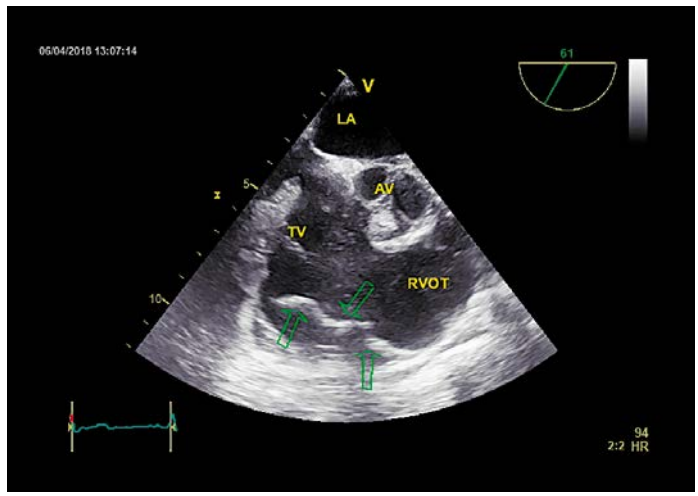

Рис. 2. Чреспищеводная эхокардиография: линейная эхопозитивная структура с участками уплотнения, располагающаяся от уровня подклапанных структур трикуспидального клапана по направлению к стенке выносящего тракта ПЖ (показана стрелками).

TV – трехстворчатый клапан; RVOT – выносящий тракт ПЖ; AV – аортальный клапан; LA – левое предсердие.

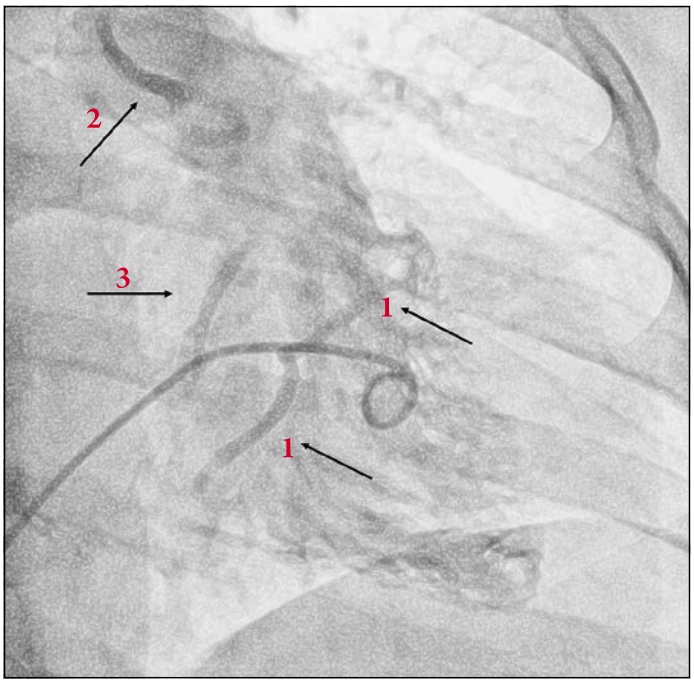

Рис. 3. Три инородных тела:
1 – первое; 2 – второе; 3 – третье
(данные рентгеноскопии и правой вентрикулографии).

Таким образом, в ПЖ и стволе ЛА ближе к бифуркации с распространением в просвет левой ЛА регистрируются дополнительные структуры, позволяющие предположить наличие инородного тела указанной локализации.

По данным рентгеноскопии и правой вентрикулографии, определяются 3 инородных тела: первое локализовано в полости ПЖ, размером 52×3 мм, второе – в стволе ЛА с переходом в левую ЛА и имеет неправильную форму, третье (размером 27×3 мм) – в ветвях левой ЛА (рис. 3).

За период наблюдения состояние больной оставалось удовлетворительным, кардиальных жалоб не предъявляла, температура тела в норме, гемодинамика стабильная: АД 110–120/70–80 мм рт. ст., ЧСС 60–70 уд/мин, над легкими везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Число дыханий 18 в минуту, насыщение крови кислородом 95–96% при дыхании воздухом.

Таким образом, у пациентки выявлено 3 инородных тела: в полости ПЖ, в стволе ЛА, в ветвях левой ЛА. С учетом стабильного состояния, нормальных показателей сатурации крови, отсутствия влияния образований на внутрисердечную гемодинамику в настоящее время от оперативного вмешательства решено было воздержаться. Риск от вмешательства превышает возможную пользу. Выбраны консервативная тактика лечения и динамическое наблюдение.

Обсуждение

Проникновение костного цемента в окружающие ткани и паравертебральные вены часто встречается после чрескожной вертебропластики [8]. В исследованиях с использованием КТ частота проникновения костного цемента в окружающие ткани после чрескожной вертебропластики составляет до 90% [9]. В большинстве подобных случаев проникновение цемента вне тела позвонков не приводит к проблемам, не требует терапии и обычно диагностируется при рентгенологических исследованиях [10]. Некоторые авторы указывают, что наиболее часто наблюдается проникновение цемента в окружающие позвонки ткани при использовании полиметилметакрилата [10].

Однако в отдельных случаях возможны эмболия цементом правых камер сердца, системы ЛА, а также парадоксальная эмболия через открытое овальное окно [11]. Истинная частота подобных осложнений после чрескожной вертебропластики неизвестна, так как они остаются бессимптомными у большинства пациентов, а прицельное исследование с использованием методов визуализации органов грудной клетки в повседневной практике у таких пациентов не проводится. По данным литературы, частота эмболий варьирует от 3,5 до 23% [10]. В зависимости от клинической картины эмболия костным цементом может быть бессимптомной или протекать с клинической симптоматикой в виде одышки, тахикардии, цианоза, болей в грудной клетке, кашля, кровохарканья, головокружения и потливости. Среднее время появления симптомов у больных после чрескожной вертебропластики составляет 2–3 дня [12, 13].

В нашем случае диагноз эмболии костным цементом не представлял особых трудностей, так как пациентке сразу были выполнены КТ и трансторакальная ЭхоКГ, которые позволили отчетливо визуализировать цемент в ПЖ и в ЛА, что было в дальнейшем подтверждено при чреспищеводной ЭхоКГ, рентгеноскопии и правой вентрикулографии. Основанием для выполнения этих исследований послужили клинические проявления в виде нарушения ритма сердца со спонтанным восстановлением, а также жалобы пациентки на одышку и ощущение тяжести в левой половине грудной клетки.

Описанные в литературе случаи выявления костного цемента в сердце у больных после чрескожной вертебропластики можно выделить как бессимптомные, с удалением цемента с помощью эндоваскулярных методик или не потребовавшие лечения, а также тяжелые с клинической картиной, обусловленной перфорацией правого предсердия или ПЖ, тампонадой сердца, деструкцией трехстворчатого клапана с выраженной регургитацией, транссептальной миграцией через овальное окно, эмболическим инсультом и другими осложнениями, которые потребовали операции на открытом сердце [14]. Очевидно, что наш случай может быть отнесен к первой группе осложнений, так как имевшиеся у больной жалобы разрешились к концу госпитализации без попыток

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

удаления костного цемента, что и позволило выбрать тактику консервативного лечения и динамического наблюдения за пациенткой.

У пациентов с бессимптомной эмболией костным цементом ЛА и ее крупных ветвей, а также у пациентов с симптомами в случаях, когда эмболы невелики и расположены в мелких ветвях, для профилактики дальнейших инфарктных поражений легких проводится терапия антикоагулянтами в течение 3–6 мес [10, 15, 16]. Однако целесообразность проведения антикоагулянтной терапии дискутируется, и некоторые авторы указывают на отсутствие данных о том, что костный цемент может выступать в качестве тромбогенного фактора [17, 18]. При этом приводятся данные о наличии клинически бессимптомных рентгенологически верифицированных эмболов костным цементом у пациентов, не принимающих антикоагулянтную терапию и не имеющих осложнений [19]. В связи с этим при выявлении бессимптомных эмболов костным цементом, расположенных в мелких ветвях ЛА, можно ограничиться динамическим контролем за пациентом без терапии антикоагулянтами [10]. У представленной нами пациентки 2 эмбола костным цементом располагались центрально (в ПЖ и в стволе ЛА), в связи с чем ей была назначена терапия антикоагулянтами.

Некоторые авторы рекомендуют выполнять стандартный рентгенологический контроль органов грудной клетки в течение 24 ч после чрескожной вертебропластики, в том числе в отсутствие у пациентов симптомов [10]. По мнению других, после каждой чрескожной вертебропластики необходимо всегда выполнять рентгенографию органов грудной клетки, двухмерную ЭхоКГ и КТ органов грудной клетки для выявления бессимптомной эмболии сердца и ЛА в целях предотвращения тяжелых отсроченных сердечно-сосудистых осложнений [20]. Вероятно, у пациентов в отсутствие симптомов вполне оправдан стандартный рентгенологический контроль органов грудной клетки в течение 24 ч после чрескожной вертебропластики, а в случае появления симптомов необходим более тщательный диагностический поиск с использованием ЭхоКГ и КТ органов грудной клетки.

Information about the author:

Central Clinical Hospital of the Management Affair of President RF, Moscow, Russia

Alekhin Michail N. – MD, professor.

E-mail: amn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Usikov V.D., Ptashnikov D.A., Magomedov Sh.Sh., Dokish M.Yu., Karagodin D.Ph. Percutaneous vertebroplasty in patients with metastases in spine. Traumatology and orthopedics of Russia. 2008;2(48):49–52. [Russian: Усиков В.Д., Пташников Д.А., Магомедов Ш.Ш., Докиш М.Ю., Карагодин Д.Ф. Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами в позвоночник. Травматология и ортопедия России. 2008;2(48):49–52]
2. Chen H-L, Wong C-S, Ho S-T, Chang F-L, Hsu C-H, Wu C-T. A Lethal Pulmonary Embolism During Percutaneous Vertebroplasty. Anesthesia & Analgesia. 2002;95(4):1060–2. DOI: 10.1097/00000539-200210000-00049
3. Monticelli F, Meyer HJ, Tutsch-Bauer E. Fatal pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty (PVP). Forensic Science International. 2005;149(1):35–8. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.06.010
4. Stricker K, Orler R, Yen K, Takala J, Luginbuhl M. Severe Hypercapnia Due to Pulmonary Embolism of Polymethylmethacrylate During Vertebroplasty: Anesthesia & Analgesia. 2004;1184–6. DOI:10.1213/01.ANE.0000104585.83801.C5
5. Yoo KY, Jeong SW, Yoon W, Lee J. Acute respiratory distress syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Spine. 2004;29(14):E294-297. PMID:15247590
6. Llanos RA, Viana-Tejedor A, Abella HR, Fernandez-Avilés F. Pulmonary and intracardiac cement embolism after a percutaneous vertebroplasty. Clinical Research in Cardiology. 2013;102(5):395–7. DOI: 10.1007/s00392-013-0542-9
7. Cadeddu C, Nocco S, Secci E, Deidda M, Pirisi R, Mercuro G. Echocardiographic accidental finding of asymptomatic cardiac and pulmonary embolism caused by cement leakage after percutaneous vertebroplasty. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2009;10(4):590–2. DOI: 10.1093/ejechocard/jep030
8. Hodler J, Peck D, Gilula LA. Midterm Outcome after Vertebroplasty: Predictive Value of Technical and Patient-related Factors. Radiology. 2003;227(3):662–8. DOI:10.1148/radiol.2273011930
9. Schmidt R, Cakir B, Mattes T, Wegener M, Puhl W, Richter M. Cement leakage during vertebroplasty: an underestimated problem? European Spine Journal. 2005;14(5):466–73. DOI: 10.1007/s00586-004-0839-5
10. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. European Spine Journal. 2009;18(9):1257–65. DOI: 10.1007/s00586-009-1073-y
11. Baumann A, Tauss J, Baumann G, Tomka M, Hessinger M, Tiesenhausen K. Cement Embolization into the Vena Cava and Pulmonal Arteries After Vertebroplasty: Interdisciplinary Management. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006;31(5):558–61. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.11.008
12. Abdul-Jalil Y, Bartels J, Alberti O, Becker R. Delayed Presentation of Pulmonary Polymethylmethacrylate Emboli After Percutaneous Vertebroplasty: Spine. 2007;32(20):E589–93. DOI:10.1097/BRS.0b013e31814b84ba
13. Barakat AS, Owais T, Alhashash M, Shousha M, El Saghir H, Lauer B et al. Presentation and management of symptomatic central bone cement embolization. European Spine Journal. 2018;27(10):2584–92. DOI: 10.1007/s00586-017-5267-4
14. Elapavaluru S, Alhassan S, Khan F, Khalil R, Schuett A, Bailey S. Severe Acute Traumatic Mitral Regurgitation, Cardiogenic Shock Secondary to Embolized Polymethylmethracrylate Cement Foreign Body After a Percutaneous Vertebroplasty. The Annals

of Thoracic Surgery. 2016;101(3):1169–71. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.115
15. Jang JS, Lee SH, Jung SK. Pulmonary Embolism of Polymethylmethacrylate After Percutaneous Vertebroplasty: A Report of Three Cases. Spine. 2002;27(19):E416–8. DOI: 10.1097/00007632-200210010-00021
16. Tozzi P, Abdelmoumene Y, Corno AF, Gersbach PA, Hoogewoud H-M, von Segesser LK. Management of pulmonary embolism during acrylic vertebroplasty. The Annals of Thoracic Surgery. 2002;74(5):1706–8. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)03962-0
17. Choe DH, Marom EM, Ahrar K, Truong MT, Madewell JE. Pulmonary Embolism of Polymethyl Methacrylate During Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty. American Journal of Roentgenology. 2004;183(4):1097–102. DOI: 10.2214/ajr.183.4.1831097
18. Henderson R. Expert's comment concerning Grand Rounds case entitled "Intracardiac bone cement embolism as a complication of vertebroplasty: management strategy" by Hatzantonis C, Czyz M, Pyzik R, Boszczyk BM. (Eur Spine J; 2016. doi:10.1007/s00586-016-4695-x). European Spine Journal. 2017;26(12):3206–8. DOI: 10.1007/s00586-017-5089-4
19. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom J-S, Jeong HS, Park JM et al. Pulmonary Cement Embolism after Percutaneous Vertebroplasty in Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: Incidence, Characteristics, and Risk Factors. Radiology. 2009;251(1):250–9. DOI:10.1148/radiol.2511080854
20. Cianciulli TF, Mc Loughlin DE, Morita LA, Saccheri MC, Lax JA. Bone cement cardiac and pulmonary embolism. Echocardiography. 2017;34(8):1239–41. DOI: 10.1111/echo.13580

Поступила 29.09.18 (Received 29.09.18)

Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Верное решение для снижения СС риска

Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

1 раз в день
сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул.Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca