

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра факультетской терапии

Допущен к защите
Заведующий кафедрой

_____ д.м.н., проф. Шишкин Александр Николаевич
«____»_____ 20__ г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему:

Клинико-функциональные особенности
гибернирующего миокарда у больных кардиоренальным
синдромом 2 типа

Выполнил:
студент 601 группы
Иыги Антон Андреевич

Научный руководитель:
д.м.н., проф.
Румянцев Александр Шаликович

Санкт-Петербург
2017 год

Оглавление

Generating Table of Contents for Word Import ...

Введение

Гибернирующий миокард – недавно открытое явление, заключающееся в том, что в условиях хронической ишемии в кардиомиоцитах запускаются приспособительные механизмы, направленные на поддержание жизнедеятельности ткани миокарда. При этом сократительная функция сердца, определяемая рутинными методиками общесоматического стационара, оказывается существенно сниженной, что зачастую воспринимается как следствие необратимого повреждения контракtilной ткани фактором локальной гипоксии, вследствие чего отождествляются заведомо противоположные состояния гибернированного (сохранного) миокарда и нежизнеспособных кардиомиоцитов.

В последние годы предметом активных обсуждений стал кардиоренальный синдром – клинический феномен сочетанного расстройства функций сердца и почек, при котором острая или хроническая патология одного органа из этой пары приводит к развитию и прогрессированию

дисфункции другого. Нарушение почечной функции наблюдается при широком спектре заболеваний. В частности, это происходит и при существующей ХСН ишемической или неишемической природы – так называемый кардиоренальный синдром второго типа. На сегодняшний день предложено несколько механизмов реализации патогенеза данного состояния, однако до сих пор не существует общепринятой стройной концепции его понимания, что не позволяет выявить надёжные биомаркеры для своевременной рутинной диагностики. Более того, в течение длительного времени повреждение почек вследствие каскада патологических кардиоренальных взаимодействий носит бессимптомный характер при том, что ранняя поддержка почечной функции является одним из приоритетных направлений терапии таких больных.

Учитывая тот факт, что по последним данным гибернирующий миокард играет немаловажную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, не остаётся сомнений в том, что он также влияет на почечную функцию и имеет непосредственное отношение к развитию кардиоренального синдрома второго типа. Кроме того, на сегодняшний день практически полностью отсутствуют опубликованные исследования, затрагивающие непосредственно эти два состояния, что делает изучение данного вопроса особенно актуальным.

В связи с этим, была поставлена следующая цель работы:

Выявить особенности кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с гибернирующим миокардом.

Для выполнения данной цели были определены следующие задачи:

1. Выявить клинико-биохимические особенности пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа, имеющим признаки гибернирующего миокарда.

2. Разработать подходы к оценке функционального резерва гибернирующего миокарда на основании данных стресс-эхокардиографии.
3. Определить дополнительные показания для выполнения плановой реперфузии при гибернации миокарда у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа.

1.

Обзор литературы

1.1. Кардиоренальный синдром

1.1.1. Определение КРС

Кардиоренальный синдром (КРС или CRS в зарубежных источниках) – это сочетанное нарушение функций сердца и почек, при котором острая или хроническая патология одного органа из этой пары приводит к развитию и прогрессированию дисфункции другого [109].

Эмпирически связь между ренальной и кардиальной патологией была замечена давно. Важной в практическом отношении оказалась взаимосвязь между любым повреждением почек (острым или хроническим) и увеличением летальности не только общей, но и сердечно-сосудистой. Она была подтверждена многими крупными рандомизированными клиническими исследованиями [68, 88] и послужила причиной уточнения механизма реализации кардиоренальных взаимосвязей [18].

Первоначальная гипотеза о взаимосвязи патологии сердца и почек базировалась на гемодинамических факторах, определявших синдром низкого сердечного выброса. Однако клинические наблюдения не могли быть объяснены полностью таким образом. К настоящему времени был распознан ряд физиологических, биохимических, структурных и гормональных нарушений в патогенезе КРС, проливающий свет на некоторые аспекты механизма реализации этого состояния [89, 47]. Однако по сей день не существует общепринятой стройной концепции понимания такого феномена, а проведение экспериментов по данному направлению поможет выявить точные патофизиологические пути развития кардиоренального синдрома, что позволит разработать новые методики, направленные на снижение

смертности и улучшение качества жизни таких пациентов. Это делает исследования в данной области особенно актуальными [70]. Всё вышеуказанное, а также признание значимости нарушения почечной функции в последних рекомендациях Европейского сообщества кардиологов [130] говорит о принципиальной важности превентивного выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии.

1.1.2. Классификация КРС

На согласительной конференции Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в Венеции С. Ronco с соавторами представил классификацию, которой пользуются и по сей день. Особенностью предложения явилось понятие о принципиальной гетерогенности кардиоренального синдрома и разграничение основных его типов в зависимости от конкретной патологии. При этом учитывается наличие сердечной недостаточности (острой или хронической её формы), а также первичности или, наоборот, вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу [111].

В результате было выделено пять типов кардиоренального синдрома.

- 1) Острый кардиоренальный синдром (или КРС первого типа) характеризуется развитием острого повреждения почек на фоне остро развивающейся сердечной патологии, которая привела к снижению систолической функции миокарда. Такая ситуация наиболее часто встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (до 20% случаев) и кардиогенным шоком (до 70% случаев) [81]. В исследованиях было показано, что острое повреждение почек у больных с клиникой острой сердечной недостаточности развивается преимущественно (90%) в первую неделю госпитализации, причём у 50% пациентов это происходит до окончания 4 дня пребывания в стационаре [110]. При этом были выявлены следующие корреляции.

Развитие КРС первого типа является неблагоприятным прогностическим критерием, ассоциируется с увеличением кардиальной и общей летальности, продолжительности госпитализации и частоты повторных обращений в стационар, прогрессированием почечной дисфункции при её наличии. К факторам, напрямую влияющим на прогноз, помимо фракции выброса ЛЖ также относят степень повышения уровня креатинина сыворотки крови и, соответственно, степень снижения скорости клубочковой фильтрации [69].

- 2) Хронический кардиоренальный синдром (или КРС второго типа) подразумевает развитие и прогрессирование ХБП на фоне имеющейся хронической патологии сердца. Большинство больных ХСН (более 63%) имеют вторичное поражение почек, что сопровождается увеличением уровня сывороточного креатинина, мочевины и электролитными нарушениями. Это служит независимым предрасполагающим фактором усугубления дисфункции левого желудочка (как систолической, так и диастолической) и смерти от сердечно-сосудистых причин [49]. Данные экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что хроническое снижение сердечного выброса приводит к изменению внутрипочечной гемодинамики с последующим развитием нефросклероза. При этом отмечается протеинурия нефротического уровня, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации и экспрессия биомаркеров повреждения почек. Важными патофизиологическими триггерами прогрессирования заболевания почек являются хроническое повышение почечного венозного давления, неадаптивная активация оси ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы, а также хронический воспалительный стресс. Их следствием является формирование структурных повреждений, включая гломерулосклероз и

тубулоинтерстициальный фиброз. Важно отметить, что размещение ассистирующего устройства левого желудочка и ресинхронизирующая терапия сердца у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью закономерно улучшали функцию почек, что указывает на потенциальную обратимость кардиоренального синдрома второго типа [114].

- 3) Острый ренокардиальный синдром (или КРС третьего типа) характеризуется первичным острым поражением почек, что влечёт за собой развитие острой сердечной патологии. Например, при остром гломерулонефrite или острой обструкции мочевыводящих путей нередко развивается ишемия миокарда, требующая проведения экстренной коронароангиографии – такая ситуация является неблагоприятной для пациента в плане долгосрочного прогноза, а её распространённость составляет до 30% [107].
- 4) Хронический ренокардиальный синдром (или КРС четвёртого типа) подразумевает развитие кардиальной дисфункции на фоне имеющейся хронической патологии почек. В последнее время отмечается увеличение распространённости хронических нефропатий в Европе, Японии и США (до 20% в группах повышенного риска), причём выраженность диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка имеют прямую связь с тяжестью почечной патологии [53].
- 5) Вторичный кардиоренальный синдром (или КРС пятого типа) – сочетание коморбидной дисфункции почек и сердца, возникающее на фоне общесистемной патологии: системной красной волчанки, сепсиса, амилоидоза, саркоидоза, сахарного диабета и других. Стоит признать, что КРС пятого типа является наиболее гетерогенным синдромом из всех вышеперечисленных, и данные о его распространённости вследствие большого количества предрасполагающих состояний к настоящему моменту не определены [39, 40].

1.1.3. Кардиоренальный синдром второго типа

В соответствии с целью настоящего исследования следует несколько подробнее остановиться на некоторых аспектах кардиоренального синдрома второго типа. Важно, однако, уточнить, что установить первичность возникновения одной патологии (сердечной или ренальной) перед другой бывает весьма трудно, а в большинстве случаев – просто невозможно, из чего следует вывод о том, что определение у того или иного пациента конкретного типа кардиоренального синдрома не всегда представляется возможным. Более того, эта тенденция сохраняется и в ряде крупных исследований, посвящённой данной тематике [56, 71]. Чтобы решить эту проблему, на седьмой согласительной конференции по диализу ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) был предложен термин «кардиоренальный синдром 2/4» [40], который подразумевает отсутствие существенных различий в патогенезе синдрома этих двух типов и, наоборот, подчёркивает их общность. В рамках настоящей работы здесь и далее будет использован классический термин (КРС второго типа) для всех пациентов с выявленной дисфункцией почек на фоне хронической сердечной патологии.

1.1.3.1. Патогенез КРС 2 типа. Связующие факторы согласованной работы кардиоренальной оси

Важнейшей задачей правильно функционирующей кардиоренальной оси является поддержание постоянного объема внеклеточной жидкости. Сложная система рецепции объема и давления, аfferентных и efferentных контуров обратной связи, локально- и системнодействующих вазоактивных веществ и нейрогормональных систем служит для непрерывного мониторинга и адаптации к изменению объема внеклеточной жидкости и кровяного давления. Все эти компоненты реагируют на постоянно изменяющуюся гемодинамику, обеспечивая адекватную перфузию тканей и доставку к ним кислорода. Симпатическая нервная система (СНС), а также

ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) являются главными эффекторными механизмами регуляции всей оси.

Экспериментально (опыт с провоцированием инфаркта миокарда лигированием коронарных артерий у животных) было давно показано, что почечная дисфункция на фоне кардиальной патологии обусловлена в первую очередь разобщением НС и РААС, которые активируются вследствие низкой фракции выброса левого желудочка [77]. Запуск патологического каскада начинается с гипоперфузии артериальной системы почек, юкстагломерулярный аппарат которых отвечает на это повышенной выработкой ренина. Следствием этого является увеличения образования ангиотензина II, который заслуженно считается одним из самых мощных вазоконстрикторов. Помимо этого, активируются симпатический отдел вегетативной нервной системы и синтез основного минералкортикоидного гормона коры надпочечников – альдостерона, что приводит к ряду неблагоприятных событий: повышению реабсорбции натрия, гиперволемии, повышению общего периферического сопротивления сосудов, – то есть процессам, усугубляющим течение сердечной недостаточности.

Также было показано, что малая фракция выброса ЛЖ и сниженное системное артериальное давление не являются единственными триггерами, активирующими РААС и симпатическую НС. Ещё в 1973 году Кишимото с соавт. продемонстрировал снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня ренина в плазме крови у собак с венозной ренальной гипертензией независимо от показателей системной гемодинамики [80]. Таким образом, патологическая активация РААС возможна при сохранной sistолической функции сердца при нормальном или даже высоком артериальном давлении.

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что хроническая активация симпатической НС и РААС на фоне перегрузки объёмом вносит существенный вклад в развитие кардиоренального синдрома

второго типа. Так, Rafiq и соавт. оценивали диурез, интраперенальные уровни норэпинефрина и ангиотензина II, гистологическую целостность подоцитов и продукцию активных радикалов кислорода в паренхиме почек крыс с хирургически индуцированной аортальной регургитацией. Оказалось, что патологическое ремоделирование сердца закономерно приводило к повреждению почек, развитие которого можно было предотвратить превентивной локальной деневрацией и блокадой рецепторов к ангиотензину. Выявлена также прямая корреляция между активацией двух вышеперечисленных систем и повышенной реактивной продукцией кислородсодержащих радикалов, повреждающих подоциты, что и приводит к альбуминурии [103].

Следует подчеркнуть, что изменились взгляды и на роль альдостерона. В частности, было показано, что он не только стимулирует развитие оксидативного стресса, но и через сигналинг галокринового гликопротеина (галектина-3) повышает активность такого фибротического цитокина как трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β - transforming growth factor- β). В результате повышается образование фибронектина, что приводит к фиброзированию и гломерулосклерозу [104]. В исследовании Онозато и соавт. было показано, что использование antagonистов альдостерона в такой ситуации более эффективно по сравнению с блокаторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - при этом предупреждаются клеточные повреждения почек и протеинурия, а уровень креатинина плазмы крови не превышает нормальных значений. У нелеченых животных с активацией РААС наблюдались вышеуказанные патологические состояния, что всегда ассоциировалось с повышенной экспрессией NADPH оксидазы, TGF- β и фибронектина [94].

Воспаление – ещё один негемодинамический фактор прогрессии повреждения почек при КРС второго типа. Кардиомиоциты под воздействием механического перерастяжения или ишемии (в том числе хронической)

способны продуцировать широкий спектр провоспалительных цитокинов и активировать элементы врожденного иммунного ответа. Кроме того, венозный застой вследствие ХСН может увеличить абсорбцию токсических веществ в кишечнике, что приводит к дополнительным воспалительным реакциям. Существуют данные, что венозное скопление само по себе является стимулом для периферического синтеза и высвобождения медиаторов воспаления. У пациентов с тяжелой ХСН наблюдаются заметно повышенные концентрации в сыворотке крови фактора некроза опухолей- α (ФНО- α или TNF- α), растворимых рецепторов TNF, провоспалительных интерлейкинов (ИЛ), включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6, и некоторых молекул клеточной адгезии [52].

Было показано, что у подопытных мышей с нокаутированным геном, отвечающим за синтез провоспалительного лектиноподобного липопротеина низкой плотности (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 или LOX-1), наблюдалось существенное торможение развития кардиоренального синдрома второго и первого типа, что сопровождалось улучшением сердечной деятельности и функцией почек [84].

1.1.3.2. Биомаркеры повреждения почек

В настоящее время известны сигнальные молекулы, увеличение концентрации которых в сыворотке крови и/или в моче ассоциируется с поражением конкретных участков нефронов. Среди них наиболее изучены липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (липокалин 2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL), молекула повреждения почек (kidney injury molecule-1), цистатин С (CysC). Значимость их изменений связывают главным образом с поражением канальцевого аппарата [67].

У мышей с искусственно вызванным КРС второго типа провоцирование инфаркта миокарда лигированием передней межжелудочковой артерии планомерно приводило к увеличению уровня этих

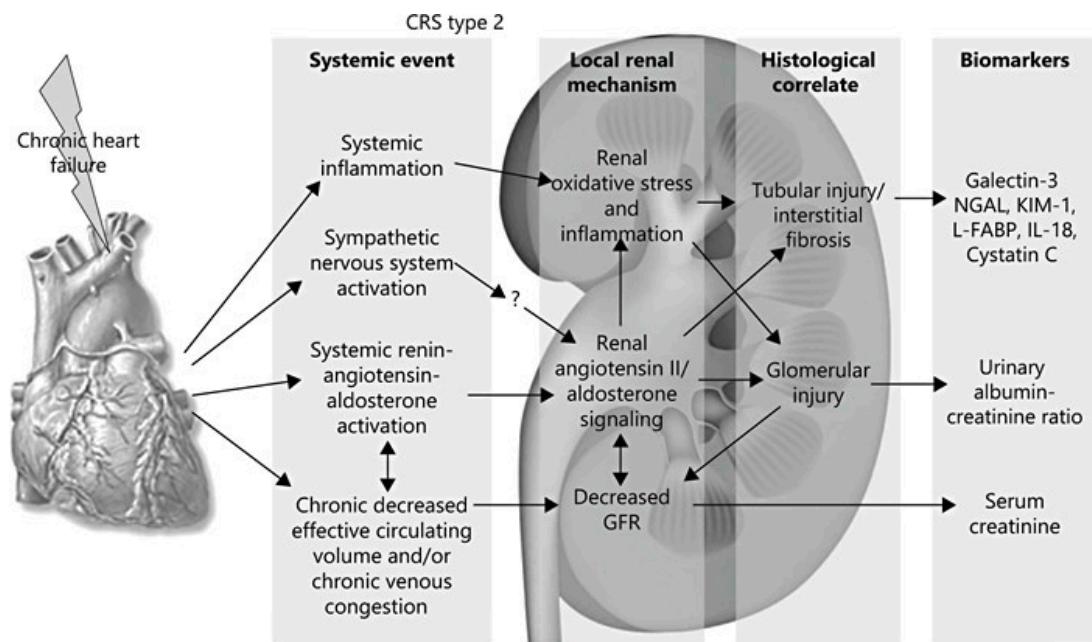
молекул и повышенной экспрессии ИЛ-6, TGF- β , CD3+/68+ иммунокомпетентных клеток [67, 82]. Аналогичные данные были получены в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [57-62, 71 93, 128]. Было также показано, что при хронической болезни почек уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом (hdCRP) может быть повышенным, подтверждая наличие воспалительного стресса [54]. Таким образом, эти и другие недавно открытые маркеры в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных кардиоренальных событий и летальности, однако не было проведено ни одного исследования для оценивания клинических исходов у таких больных в долгосрочном периоде [57].

На сегодняшний день расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину плазмы не потерял своей актуальности в плане оценки эффективности работы почек. Он также является независимым предиктором летального исхода у больных с дисфункцией ЛЖ, а стойкое его снижение значительно ухудшает прогноз при ОКС. По данным GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), у 11774 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильной стенокардией СКФ в диапазоне 30-60 мл/мин/1.73 м² ассоциировалась с увеличением риска смерти в 2,09 раза, в то время как при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м² вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [115].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) предлагается рассматривать несколько градаций снижения СКФ: 60-89 мл/мин/1.73 м² рассматривается как лёгкое, 45-59 мл/мин/1.73 м² – как умеренное, 30-44 мл/мин/1.73 м² – как умеренно-тяжёлое, 15-29 мл/мин/1.73 м² рассматривается как однозначно тяжёлое уменьшение, а значения ниже 15 мл/мин/1.73 м² считаются показателем терминальной почечной недостаточности [41].

Итоговую картину механизмов патогенеза кардиоренального синдрома второго типа и возможные подходы к оценке функции почек через определение биомаркеров их повреждения можно увидеть на схеме ниже – рисунок 1.

Рисунок 1. Основные биомаркеры повреждения почек и патогенез КРС 2 [32]



Как видно из рисунка 1, хроническая сердечная недостаточность сопровождается запуском ряда системных процессов, ведущих к нарушению почечной функции, а именно: активации РААС и симпатической НС, хронической венозной гипертензии, системному воспалительному ответу. Далее через каскады, описанные в этой главе выше, реализуются интранефральные механизмы КРС второго типа (локальный воспалительный ответ и оксидативный стресс, усиление сигналинга ангиотензина II и альдостерона, снижение скорости клубочковой фильтрации), которые приводят к поражению канальцевого и клубочкового аппаратов почки, а также нефросклерозу – эти изменения можно увидеть при гистологическом исследовании. Перечисленные процессы приводят к образованию биомаркеров почечного повреждения - Galectin-3, NGAL, KIM-1, L-FABP,

ИЛ-18, цистатина С, изменению отношения альбумина к креатинину в моче, а также повышению концентрации сывороточного креатинина, что может быть использовано для диагностики кардиоренального синдрома второго типа лабораторными методами [32].

1.1.3.3. КРС 2 типа – краткие выводы

При развитии кардиоренального синдрома второго типа сердечная недостаточность предшествует возникновению или прогрессированию хронической болезни почек, выраженность дисфункции которых обусловлена состоянием сердца. Патогенез данного состояния довольно сложен, для его объяснения предложено несколько механизмов. Наиболее вероятными представляются повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатического отдела нервной системы, гемодинамические факторы, приводящие к почечной гипоперфузии и венозному застою, воспалительный и местный оксидативный стресс. С целью ранней диагностики КРС 2 типа предложены маркеры повреждения почек, обнаружение которых согласуется с основными современными концепциями патогенеза. К ним относят TGF- β , TNF- α , NGAL, KIM-1, цистатин С, повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, СРБ. Однако, в реальной клинической практике функциональную сохранность почек оценивают по концентрации сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и экскреция альбумина с мочой. Новые почечные биомаркеры, имеют значение не только для ранней топической диагностики повреждения почек, но важны и в прогностическом плане. Однако пока не опубликовано результатов ни одного исследования, в котором с позиций доказательной медицины, оценивали бы отдалённые результаты течения кардиоренального синдрома, с их использованием.

1.2. Гибернирующий миокард

1.2.1. Терминология гибернирующего миокарда

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной развития хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у взрослого населения. Фрэмингемские факторы риска продолжают оказывать существенное влияние на распространенность и течение атеросклероза. Вместе с тем, в последние годы доказано влияние дополнительных факторов риска, среди которых важное значение придают хронической болезни почек [83].

Хроническая сердечная недостаточность, связанная с ишемией миокарда, имеет негативное медико-экономическое влияние на социум, причём прогноз для таких пациентов является менее благоприятным, если сравнивать с больными, чья ХСН связана с заболеваниями неишемической природы [102].

На протяжении многих десятилетий любые признаки длительной левожелудочковой дисфункции после эпизодов ишемии миокарда воспринимались как необратимые изменения кардиомиоцитов. Однако в конце двадцатого столетия были выявлены новые детали патогенеза ишемической болезни сердца, в связи с чем появились новые понятия и определения, его характеризующие. Большое внимание было уделено адаптивно-дезадаптивным процессам, происходящим на уровне кардиомиоцитов в результате сформированного патологического состояния ишемии. Термин «оглушенность» миокарда впервые ввели G.R. Heidrich с соавт. в 1975 году; понятие «гибернация» в 1985 году описал S.H. Rahimatoola; «прекондиционирование» С.Е. Murry с сотрудниками предложили в 1986 году, а «прекондиционирование – второе окно» – одновременно M.S. Marber с сотрудниками и Т. Kuzuya с соавт. в 1993 году [3, 17, 95].

Гибернирующий миокард, по определению профессора S.H. Rahimtoola (1999 г.), характеризуется нарушением локальной сократимости левого желудочка, которое развивается как ответная реакция на снижение коронарного кровотока - отмечается длительный приспособительный ответ кардиомиоцитов на ишемические явления при обязательном условии жизнеспособности клеток. С точки зрения патофизиологии, гибернирующий миокард – механизм саморегуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к условиям ишемии, то есть это ситуация длительной хронической гипоперфузии, которая приводит к снижению метаболизма и сократимости сердечной мышцы как защитной реакции ткани на патологическое уменьшение коронарного кровотока к уровню необходимого потребления кислорода кардиомиоцитами. Таким образом, формируется новое динамическое равновесие между коронарной перфузией и потреблением кислорода клетками, и миокард протектируется от дальнейшего повреждающего действия ишемии. Имеются сведения о том, что приспособленные таким образом кардиомиоциты могут сохранять свою жизнеспособность на протяжении длительного времени. Причём в случае восстановления адекватного кровообращения, гибернированная ткань в состоянии вернуться к исходным параметрам контракtilьной функции [1, 7]. Однако при этом существует следующая тенденция: чем дольше миокард находится в состоянии гибернации, тем более выражены структурные и функциональные изменения в кардиомиоцитах. Речь идёт об уменьшении возможностей к ресинтезу макроэргов и миофибрилл, уменьшении тока ключевых электролитов (в первую очередь ионизированного кальция), о накоплении гликогена [51].

Несмотря на то, что этот термин был впервые конкретизирован в 1984 году профессором S.H. Rahimtoola на рабочей встрече по проблемам лечения ИБС в Национальном институте сердца, легких и крови США, следует отметить, что улучшение сократимости левого желудочка после

выполненного АКШ K. Chatterlee и соавторы [50] отметили ещё в 1973 году, а через 5 лет G. Diamond и соавторы [64] применили термин «гибернация» по отношению к экспериментально ишемизированному миокарду собак.

В 1990 г. V. Dilsizian с коллегами опубликовали результаты сцинтиграфии миокарда с таллием, проведённых у пациентов с ИБС после стрессорной нагрузки. Авторы показали, что в участках со сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка находится до 49% жизнеспособной ткани [65]. То есть в местах пониженной перфузии сохраняется метаболическая активность, достаточная для поддержания жизнедеятельности самих клеток миокарда, однако те не в состоянии обеспечить адекватную сократительную способность и, как следствие, фракцию выброса, соответствующую физиологической потребности организма. При этом нередко выявляют признаки ишемии, которая, однако, не приводит к развитию некроза. Подобная картина может быть характерна для пациентов со стенокардией - как стабильной, так и нестабильной. По данным E.B. Carlson с сотрудниками, опубликованным в 1989 году, у пациентов, перенесших эффективную коронарноангиопластику, участки гибернации миокарда выявляются в 75% случаев среди больных с нестабильной стенокардией и в 28% наблюдений при стабильной стенокардии.

Минимизация обменных и энергетических процессов в мышце сердца с целью сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов позволила некоторым исследователям назвать эту ситуацию либо «находчивым сердцем» (Smart Heart), либо «самосохраняющееся сердце» (Self-preservation Heart), или «играющее сердце» (Playing Heart). Итальянские исследователи подобное состояние сердечной мышцы определили как «миокардиальная летаргия» [26].

1.2.2. Терминология станнированного миокарда

В то же время важно выделить такое определение как оглушенный или станнированный (stunning) миокард – это функциональное состояние кардиомиоцитов, проявляющееся временным патологическим снижением их сократительной функции на фоне кратковременной ишемии, которая быстро была нивелирована полноценной реваскуляризацией (тромболизис, чрезкожное коронарное вмешательство - ЧКВ). То есть, обратимое повреждения миокарда наступает не во время эпизода гипоперфузии, а вследствие возобновления кровотока в данной зоне. Это явление связывают, прежде всего, с действием образующихся активных форм кислорода и запуском перекисного окисления липидов, в результате чего повреждаются мембранны и другие клеточные элементы кардиомиоцитов – так называемый «оксидативный стресс». Другими словами, как для гибернирующего, так и для станнированного миокарда общим является обратимая контрактильная дисфункция, однако за ней стоят разные процессы: в первом случае – это длительная ишемия, во втором – стремительное восстановление реперфузии с запуском повреждающего действия активных радикалов кислорода. [34, 45].

1.2.3. Основные положения концепции гибернирующего миокарда

Итак, основные положения концепции гибернирующего миокарда могут быть представлены следующим образом:

- 1) гибернирующий миокард является хроническим обратимым нарушением контрактильной функции сердца, которая, однако, может быть полностью восстановлена при адекватной реваскуляризации ишемизированных областей (осуществляется через операции ЧКВ или

АКШ) и/или в случае снижения потребности миокарда в кислороде (консервативная терапия – в первую очередь, бета-адреноблокаторы);

2) гибернирующий миокард – жизнеспособная ткань, особым образом адаптированная к условиям пониженной доставки кислорода и, в отличие от нежизнеспособных участков, характеризующаяся остаточной сократимостью и инотропным резервом, что является ключевым фактором в диагностике этого состояния;

3) «спящие» участки миокарда находятся в зоне умеренного снижения кровотока, достаточного для поддержания жизнедеятельности адаптированных для таких условий кардиомиоцитов [14, 119].

Важно понимать, при каких нозологических формах ишемии выявление гибернирующего миокарда а) возможно, б) наиболее вероятно. Оказалось, что при всех, однако, наиболее часто это состояние развивается у больных, страдающих нестабильной (до 75% случаев) и стабильной стенокардией, безболевой ишемией миокарда, а также ишемической кардиомиопатией. При этом острый инфаркт миокарда может как быть, так и не быть в анамнезе у данных пациентов. Данные приведены в порядке уменьшения частоты встречаемости [2, 8, 9]. В наиболее типичных случаях гибернация миокарда развивается у больных с нетрансмуральным инфарктом миокарда или при окклюзии одной из крупных коронарных артерий при условии высокоразвитого коллатерального кровотока [24, 25].

1.2.4. Основные патогенетические механизмы формирования гибернирующего миокарда

Точные механизмы, обуславливающие хроническое снижение сократительной функции кардиомиоцитов в гибернирующем миокарде, окончательно не определены [42]. Основная концепция развития этого

состояния выдвинута в 1998 году G. Heusch, который предложил выделять 3 последовательных этапа её становления [72].

На первом этапе на фоне сниженного регионарного кровотока постепенное развитие изменений в гибернирующем миокарде является следствием кумулятивных сдвигов энергообмена в ответ на периодические инотропные стимуляции. То есть, развивается гипометаболическое состояние, обуславливающее сниженную контракtilность, как ключевой фактор поддержания равновесия между доставкой и потребностью энергетической составляющей процесса. На этом же этапе развивается умеренный внутриклеточный ацидоз и снижение восприимчивости кардиомиоцитов к кальцию.

В случае продолжения ишемических явлений, наступает второй этап. Усиливается экспрессия некоторых генов, ответственных за синтез и активность связывающих кальций протеинов, в результате чего наблюдается изменения количества и функционального статуса последних. То есть, биохимический этап гибернации дополняется или полностью замещается генетическими сдвигами адаптирующихся кардиомиоцитов.

На третьем этапе – критической стадии гибернации индуцируется аутофагия (или апоптоз), позволяющая снизить энергетические затраты на неактивные с точки зрения эффективной sistолической функции кардиомиоциты и улучшить кровоснабжение сохранившихся клеток за счёт усиления деградации белков и органелл в лизосомах [74].

Таким образом, при длительной ишемии, несмотря на активацию приспособительных программ кардиомиоцитов, в конечном итоге наблюдается убыль мышечных клеток и массы миокарда с замещением его соединительной тканью, что согласуется с данными, показывающими важность реваскуляризации в самые короткие сроки [19].

Новые исследования в определённой степени конкретизируют некоторые особенности геномного ответа. В частности, экспериментально установлено, что в гибернирующем миокарде происходит усиление экспрессии генов цитопротекции: белка теплового шока 70 (HSP70), индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α), транспортера глюкозы 1 (GLUT1); генов роста: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), H11 киназы (H11 kinase); генов антиапоптоза (IAP) [51]. Таким образом, существует целый ряд факторов, противоборствующих «антифакторам» жёстких условий ишемии, и дальнейшая жизнеспособность кардиомиоцитов будет зависеть от баланса или, наоборот, дисбаланса этих двух составляющих патогенеза [73].

Участки гибернирующего миокарда могут быть найдены, например, в области состоявшегося инфаркта, и это происходит не только из-за сохраняющейся ишемии в перииинфарктной зоне – здесь необходимо вспомнить о таком состоянии миокарда, как «феномен переутомления миокарда на фоне синдрома внеинфарктных зон» («the noninfarction areas syndrome with overtired myocardium phenom»). Суть явления заключается в развитии у больных с инфарктом различных патологических изменений миокарда в изначально интактных участках ткани с нормальной перфузией. Патогенетической основой этих состояний является гипертрофия и гиперфункция сохранных кардиомиоцитов, в следствие которой развиваются метаболические и трофические нарушения, приводящие в итоге к их «переутомлению», что, в свою очередь, обуславливает появление новых зон гибернации и станнирования, в зависимости от возможностей коронарного русла [31].

Все состояния, указанные выше, могут сочетаться у одного больного самым разнообразным образом, и не остаётся ни малейших сомнений в том, что у пациентов с длительной ИБС (особенно, с инфарктом в анамнезе) в зонах пониженного коронарного кровотока гистологическая картина

выглядит весьма мозаично - наряду с живыми и некротизированными клетками, можно обнаружить как станнированный, так и гибернирующий миокард [16].

1.2.5. Диагностика гибернирующего миокарда – концептуальные подходы

Важной особенностью гибернирующего миокарда является способность его клеток адаптироваться и к ишемии стрессорного генеза. Несмотря на изначальное угнетение контракtilьной функции вследствие ограниченного кровотока, гибернирующий миокард сохраняет компенсаторные возможности для ответа на инотропную стимуляцию, которая может быть вызвана самыми различными способами [8]. В частности, в исследовании В.И. Капелько продемонстрировано временное увеличение сократительной способности миокарда в зоне пораженной передней межжелудочковой артерии после введения добутамина, несмотря на сохраняющуюся гипоперфузию. Из этого можно сделать вывод о том, что снижение сократительной способности кардиомиоцитов в гибернированном миокарде является вторичным, это происходит не от банальной нехватки кровотока – жизнеспособные клетки располагают некоторым запасом энергетического потенциала, однако вследствие активной приспособительной реакции используют его только для эпизодического ответа на инотропную стимуляцию [13]. Таким образом, в условиях ограниченной перфузии положительный инотропный ответ достигается за счет срыва адаптирующего механизма распределения энергии и истощения метаболических возможностей гибернирующих кардиомиоцитов.

Эта особенность используется для верификации гибернирующего миокарда – если в условиях ишемии при инотропной стимуляции реализуется сократительный потенциал кардиомиоцитов (так называемый контракtilьный резерв), который можно оценить, например, с помощью эхокардиографического исследования (стресс-эхоКГ), то это позволяет

сделать вывод о том, что ткань жизнеспособна. Существуют и другие методы диагностики [44].

О значимости самого понятия и диагностики гибернирующего миокарда говорит тот факт, что функции кардиомиоцитов в таком состоянии и, соответственно, сократительная способность сердца могут быть полностью восстановлены при условии стабильной адекватной реперфузии, которая может быть достигнута в первую очередь эндоваскулярными методами, представляющими в настоящее время особенный интерес в силу высокой безопасности, относительной доступности, экономической целесообразности и оперативности проведения лечебных манипуляций. Восстановление кровотока в зоне гибернирующего миокарда позволяет не только нивелировать ишемические явления и замедлить постинфарктное ремоделирование сердца, но и восстановить утраченные функции гибернированных кардиомиоцитов. Улучшение локальной и общей сократимости миокарда способствует увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению выраженности симптомов ХСН [116]. Важно ещё раз подчеркнуть, что чем меньше длительность существующей гибернации на момент ЧКВ, тем быстрее происходит восстановление сократительной способности миокарда. Это, вероятно, связано с меньшей глубиной патологического изменения кардиомиоцитов при непродолжительной адаптации к сниженному кровотоку [19].

Всё вышесказанное убеждает в ценности проведения диагностических манипуляций, направленных на верификацию такого состояния как гибернирующий миокард. Жизнеспособные участки миокарда могут быть распознаны с помощью применения различных методик. Используется оценка и анализ следующих параметров: толщина стенки левого желудочка, миокардиальный резерв сокращения, клеточная целостность и метаболизм кардиомиоцитов. Несмотря на то, что приведённые выше параметры жизнеспособности ткани могут быть визуализированы с помощью

внушительного количества разнообразных неинвазивных методик, в числе которых стресс-эхокардиография, позитронно-эмиссионная томография, кардиоваскулярная МРТ и прочие, следует подчеркнуть, что ни одна из них не может дать информацию о том, как поведут себя условно сохранные кардиомиоциты после хирургической реваскуляризации. В то время как одни исследования безапелляционно демонстрируют лучший прогноз оперативного лечения у больных с верифицированным гибернирующим миокардом [15], другие - ставят диагностическую ценность этого факта под сомнение [46].

Не так давно были опубликованы результаты первого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования оценки жизнеспособности миокарда (исследование хирургического лечения ХСН - STICH), в котором у 601 пациента из 1212 обследуемых наличие гибернирующего миокарда диагностировали по данным стресс-эхоКГ и/или однофотонной эмиссионной КТ. Оказалось, что у таких больных нет достоверных различий в прогнозе после оперативного лечения по сравнению с консервативной терапией [46]. Однако, поскольку в этом исследовании были соблюдены не все принципы доказательной медицины (в частности, не было единого алгоритма диагностики ГМ), вопрос по-прежнему остается открытым [36, 121].

1.2.6. Методы диагностики гибернирующего миокарда

Как только была осознана потенциальная польза от проспективной диагностики гибернирующего миокарда, начались активные исследования в этой области, и за многие годы был разработан целый ряд методов, позволяющих так или иначе оценить жизнеспособность сложно организованной мышечной ткани. В целом, используются эхокардиографические техники, радионуклидные методы, кардиоваскулярная МРТ, а также их различная комбинация. Однако стоит отметить, что ни одни из существующих ныне методов не является идеальным, и не может быть

рассмотрен в качестве передового. Это связано как с погрешностями в самой визуализации, так и с интерпретацией полученных в результате исследования данных. В таблице 1 приведены преимущества и недостатки современных методов визуализации гибернирующего миокарда.

Таблица 1 - Преимущества и недостатки современных методов визуализации гибернирующего миокарда [43]

Метод	Преимущества метода	Недостатки метода
Эхокардиографические методы		
оценка толщины стенки ЛЖ (EDWT)	прост в использовании	крайне низкая специфичность и клиническая ценность
стресс-эхоКГ	больший опыт применения; высокая воспроизводимость; хорошая чувствительность и специфичность	субъективность метода; адекватность акустического окна
методы количественного анализа	улучшенная чувствительность	ограниченное использование в клинике; отсутствие необходимого ПО
Радионуклидные методы		

однофотонная эмиссионная КТ	хорошая чувствительность	лучевая нагрузка; низкая пространственная разрешающая способность
ПЭТ	высокая воспроизводимость и чувствительность; большой выбор радиометок для оценки перфузии и метаболизма; количественный анализ; хорошая пространственная разрешающая способность (но хуже, чем при МРТ); доступна пациентам с имплантированными устройствами	дороговизна и недоступность; короткоживущие радиометки; лучевая нагрузка (несколько меньшая, чем при однофотонной эмиссионной КТ)
МРТ методы		
оценка толщины стенки ЛЖ (EDWT)	отличная анатомическая детализация изображения при использовании методик кино-МРТ	низкая специфичность

МРТ с контрастированием	высокая воспроизводимость и чувствительность	низкая специфичность; невозможность оценить контрактильный резерв субэпикардиальных зон; ограниченное применение у пациентов с ХБП
стесс-МРТ	хорошая чувствительность и специфичность; лучшая детализация ЛЖ; визуализация ишемии миокарда	высокая стоимость; низкая распространённость; невозможность использования у пациентов с имплантированными устройствами
Комбинированные методы	возможность одновременной оценки сохранности миокарда, перфузии и метаболизма с повышенной разрешающей способностью	высокая стоимость; отсутствие широкого опыта применения и необходимого ПО; технические трудности

1.2.6.1. Оценка толщины стенки левого желудочка в конце диастолы

ЭхоКГ является ведущим неинвазивным методом обследования ССС. Одним из ее показателей, косвенно характеризующих наличие гибернирующего миокарда является толщина стенки левого желудочка в конце диастолы (EDWT – end-diastolic wall thickness) у больных, перенесших ОИМ. Формирование очага постинфарктного кардиосклероза, приведёт к локальному истончению мышечного слоя, в то время как отсутствие подобных изменений скорее будет свидетельствовать о наличии интактной ткани. Большинство авторов критерием жизнеспособности считают значение 5.5 – 6 мм и выше.

Для определения толщины миокарда можно использовать как ультразвуковые методы, так и магнитно-резонансную томографию, причём последняя наиболее предпочтительна в данном случае, так как с помощью неё могут быть проведены более точные измерения на различных участках левого желудочка. Однако несмотря на высокую чувствительность метода (в среднем – 94%), специфичность такого исследования относительно гибернирующего миокарда довольно низка (в среднем - 48%) [48, 108]. Более того, недавние исследования Shah и соавт. показали, что в областях с доказанным истончением стенки ЛЖ возможно улучшение контракtilной функции и даже восстановление толщины до нормальных значений, что снижает ценность верификации гибернирующего миокарда данным методом [122].

1.2.6.2. Оценка целостности мембранны кардиомиоцитов

Второй подход основан на определении целостности мембранны кардиомиоцитов с использованием как методов радиоизотопной диагностики, так и кардиоваскулярной МРТ с контрастированием. Применяются изотопы таллия и технеция (технетрил и тетрофосмин) – радиофармацевтические препараты, имеющие тропность к интактным кардиомиоцитам технеций кумулируется в участках нежизнеспособного миокарда. С помощью однофотонной эмиссионной КТ сравнивается захват меченых атомов в

исследуемом миокарде с нормальными значениями этого параметра [91]. Активность не менее 50% от номинальной свидетельствует о целостности мембраны кардиомиоцитов и, соответственно, о жизнеспособности клеток [91, 131]. Исследования показывают, что при схожей (и при этом высокой) чувствительности методов, в плане специфичности использование изотопов технеция более оправдано, по сравнению с таллием (65% против 54%) [117]. Несмотря на высокий диагностический потенциал метода, его слабой стороной является низкая разрешающая способность, не позволяющая визуализировать субэндокардиальные зоны инфаркта. К недостаткам метода также можно отнести необходимость оценки подвижности стенки ЛЖ во избежание ложноположительных результатов теста и довольно существенную лучевую нагрузку - до 20 мЗв в зависимости от протокола манипуляции.

Кардиоваскулярная МРТ представляется интересной альтернативой вышеупомянутой технике исследования для диагностики повреждённого миокарда ишемической или неишемической этиологии [85]. Формирование контрастного изображения реализуется за счёт введения такого парамагнетика, как гадолиний, который эффективно проникает лишь через нежизнеспособные кардиомиоциты, повреждённая мембрана которых обладает большей пропускной способностью. Этим же образом можно определить рубцовую зону, которая так же будет накапливать контраст, но уже за счёт увеличенного внеклеточного объёма. Более того, попеременно используя режимы T1 и T2, которые, как известно, по-разному визуализируют жидкости, можно отдифференцировать хроническую ишемию от острой [33, 66]. Недостатком метода является его достаточно высокая стоимость, что обуславливает пока низкую распространённость в РФ.

1.2.6.3. Оценка перфузии и метаболической активности миокарда

Третий диагностический подход направлен на оценку перфузии и метаболической активности интересуемых исследователя областей миокарда.

Метаболизм клеток может быть визуализирован с помощью методик позитронно-эмиссионной томографии с использованием ключевых энергопоставляющих молекул, меченых радиоизотопным способом – жирных кислот и аналогов глюкозы. Можно прибегнуть к экспериментальным методам МР-спектроскопии, позволяющим, например, измерить pH клеток, применяя гиперполяризованный оксид углерода (IV) и карбонат-анионы [118, 119]. Однако в реальных клинических условиях для верификации жизнеспособного миокарда в основном используют меченого аммиака с флуорин-18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). Первый компонент позволяет оценить регионарный кровоток, в то время как ФДГ отражает метаболизм кардиомиоцитов. В зависимости от того, как соотносятся между собой эти два компонента жизнедеятельности ткани, можно сделать определённые выводы. Существует четыре варианта интерпретации результатов исследования. Сохраняющийся метаболизм на фоне гипоперфузии (так называемая «ПЭТ-диссоциация») – маркер гибернации; нормальный метаболизм при сохранном кровотоке – интактный миокард; сочетанное снижение обоих параметров – необратимое повреждение кардиомиоцитов (некротизированная или рубцовая ткань); сниженный метаболизм при нормальной перфузии – «обратное несоответствие», выявляется, например, при кардиомиопатиях неишемической природы и нарушениях проводимости (блокаде левой ножки пучка Гиса). Было экспериментально доказано, что операции реваскуляризации достоверно улучшают общую сократимость миокарда у больных с ПЭТ-диссоциацией, в то время как у пациентов из третьей группы (повреждённый миокард) такой тенденции не наблюдалось. Такое исследование обладает высокой чувствительностью (92%) и умеренной специфичностью (63%) [117]. К недостаткам метода в первую очередь следует отнести высокую стоимость, необходимость готовить радиометки ех темпоге, низкую пространственную разрешающую способность по сравнению, например, с МРТ.

1.2.6.4. Оценка сократительного резерва миокарда

Четвёртый способ верификации гиперфункционирующего миокарда основан на оценке контрактильного (миокардиального или инотропного) резерва. Почти полвека назад было показано, что введение эpineфрина пациентам с ИБС в некоторых случаях позволяет добиться транзиторного увеличения локальной и общей сократимости левого желудочка. Таким образом, состояние, при котором миокард вне зависимости от своего метаболо-перфузационного статуса может ответить на инотропную стимуляцию увеличением эффективности сокращений, и называется сократительным резервом [76]. Стоит сразу отметить, что определение контрактильной функции миокарда только в покое не может быть широко использовано для диагностики постинфарктной зоны склерозирования. В исследовании с использованием кардиоваскулярной МРТ с контрастированием было показано, что нарушение глобальной сократимости левого желудочка отмечается только в случае распространения зоны трансмурального инфаркта на не менее чем 50% [86]. В этой связи для оценки жизнеспособного миокарда в настоящее время используются методы стресс-эхокардиографии и методы стресс-МРТ.

1.2.6.4.1. Эхокардиографические методы оценки сократительного резерва миокарда

Эхокардиографическое исследование основано на способности ультразвуковых волн, генерируемых излучателем, отражаться от плотных объектов и при этом относительно свободно проходить через жидкую среду. В результате считывания отражённого сигнала, формируется двухмерная картина тонкого среза исследуемой области в высоком разрешении. К преимуществам такого метода исследования относят неинвазивность процедуры, относительную дешевизну, доступность оборудования, отсутствие лучевой нагрузки на пациента и потребности в проведении мероприятий по подготовке к исследованию, возможность оценки не только структурной целостности различных областей сердца, но и контрактильно-

гемодинамических параметров (sistолическая и диастолическая функция) в условиях реального времени и в зависимости от действия различных факторов стрессорной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. С помощью этого метода можно диагностировать и стадировать различные варианты кардиомиопатий, патологическое ремоделирование миокарда, врождённые и приобретённые пороки сердца, ишемические явления, патологию клапанного аппарата. Дополнительное применение нагрузочных проб в момент проведения исследования (стресс-ЭхоКГ) позволило расширить диагностическую ценность методики. Неинвазивность, безопасность, широкая доступность отводят стресс-ЭхоКГ ключевую роль в диагностике ИБС, стратификации риска сердечно-сосудистых событий, осложнений во время операции и даже смерти пациента, верификации такого состояния, как гибернирующий миокард [97, 99]. Эффективность метода была доказана сразу в нескольких многоцентровых исследованиях [37, 123, 125]. Важно отметить, что представляется возможность осуществлять контроль проводимого лечения в динамике. Самым большим недостатком метода является определённая доля субъективности при интерпретации результатов – многое зависит от опыта и квалификации врача, проводящего исследование, ведь изменение такого параметра, как локальная сократимость, например, проводится в лучшем случае полуколичественно, и стандартом диагностики в области стресс-ЭхоКГ по-прежнему остаётся только качественный анализ [101]. Именно поэтому в настоящее время разрабатываются новые технологии, позволяющие дополнить стандартные эхокардиографические методики и максимально объективизировать и оцифровать результаты исследования, сделать их более точными [35]. Речь идёт об оценке резерва миокардиального кровотока, анализе тканевого следа, широком применении симультанной допплерографии, которые вкупе позволяют проводить количественный анализ sistолической и диастолической функции миокарда [63, 105]. Американское и Европейское общества эхокардиографии настаивают на внедрении этих методов в широкую клиническую практику

[96]. Однако обе ассоциации признают тот факт, что ни один из дополнительных методов обследования, указанных выше, не рекомендован к рутинному использованию. Исключение составляет лишь применение эхоконтрастов, позволяющих повысить уровень визуализации эндокарда ЛЖ [126].

Систолическая функция ЛЖ может быть оценена как локально, так и глобально через визуализацию смещения стенок в фазу сокращения (относительно диастолы) и временного утолщения миокарда. Возможно также использовать методы тканевой допплерографии (определение систолической скорости сокращения кардиомиоцитов). Однако, чаще всего используют метод оценки глобальной сократимости по Simpson [11, 20, 29]. Кроме того, учитывают ряд других показателей: ударный и минутный объёмы, систолический индекс и т.п. На сегодняшний день считается, что нормальная фракция выброса должна укладываться в значения от 45% до 60%, однако большинство диагностов склонны рассматривать ФВЛЖ менее 55% как незначительно сниженный результат, при этом 35-45% оценивается уже как умеренное снижение, а 35% - верхняя граница значительного снижения фракции выброса [4].

Определение локальных нарушений контракtilной функции миокарда имеет высокую диагностическую ценность, так как рассматриваются в первую очередь как следствие ишемии [127]. Эти нарушения оцениваются как в совокупности (составляют интегративный индекс сократимости стенок миокарда – wall motion score index или WMSI), так и отдельно [11, 22]. Параметры локальной сократительной способности миокарда могут быть расценены в одном из следующих вариантов: нормокинезия, гипокинезия, акинезия, дискинезия. Нормальные сокращения (или нормокинезия) характеризуются утолщением миокарда не менее чем на 50% и экскурсией эндокарда от 5 мм и более; гипокинезия представляет собой снижение систолической подвижности эндокарда и утолщения миокарда относительно

вышеуказанных параметров; акинезия - абсолютная неподвижность отдельно взятого сегмента миокарда; дискинезией же считается патологическое движение стенки пораженного участка в противоположную сторону во время систолического сокращения миокарда [20, 29].

В контексте применения стресс-ЭхоКГ важно оценить контрактильный статус сегментов миокарда как до нагрузки или инотропной стимуляции, так и после неё. Сравнивая полученные результаты, можно прийти к выводам относительно исследуемой мышечной ткани сердца – является ли она нормальной, ишемизированной, рубцовой (или некротической), жизнеспособной (гибернированной или оглушённой). Результаты такого теста могут быть представлены одной из описанных четырех ситуаций.

- 1) В случае отсутствия каких-либо ишемических явлений визуализируются нормокинетические участки, которые остаются таковыми и при физической нагрузке. Переход от нормокинезии к гиперкинезии рассматривается как увеличение систолической активности миокарда и так же является вариантом нормы.
- 2) Если при стресс-нагрузке сегменты с изначально нормальной кинетической функцией приобретают черты гипокинезии, акинезии или дискинезии, то результат рассматривается как ишемический ответ.
- 3) Рубцовая ткань не сможет отреагировать на физическую нагрузку или инотропный стимул и с функциональной точки зрения никак себя не изменит – и до, и после нагрузки она будет характеризоваться выраженными проявлениями контрактильной дисфункции: гипокинезией или, что более характерно, а/дискинезией.
- 4) Жизнеспособная ткань в ответ на стрессорную стимуляцию так или иначе будет демонстрировать улучшение сократительной функции. Если во время пробы это происходит непрерывно, то такая

ситуация соответствует скорее оглушённому миокарду. Для гибернирующего миокарда в большей степени характерен так называемый двухфазный ответ – начальное улучшение функции эффективного сокращения кардиомиоцитов с резким её ухудшением на пиковой нагрузке [100]. Несмотря на определение жизнеспособности ткани, такой вариант теста всё же относят к ишемическому типу [23].

Таким образом, для верификации жизнеспособного миокарда будет достаточным выявление улучшения сократительной функции, что может быть выражено переходом сегментов миокарда от а/гипо/дискинезии к нормокинезии, однако при этом нужно учитывать возможность наступления двухфазного ответа, при котором транзиторное улучшение функции сокращающейся ткани на малую стресс-нагрузку сменится её ухудшением при продолжении действия инотропного фактора, приводящего к срыву компенсаторных возможностей гибернирующих кардиомиоцитов, снизивших свой контрактильный потенциал для реализации сократительного резерва в ответ на увеличение потребности организма в насосной функции сердца. То есть, в случаях с высокой пиковой нагрузкой ишемический ответ по данным стресс-ЭхоКГ может быть использован для констатации жизнеспособности исследуемых участков миокарда.

Существуют и другие способы верификации положительного ответа на стимуляцию – при этом используются прочие параметры, отображающие эффективность сокращения кардиомиоцитов. В частности, можно оценивать увеличение фракции выброса левого желудочка (не менее 5%) или, например, увеличение минутного объёма кровообращения [5, 16]. Дополнительная оценка диастолической функции и стереометрических показателей сердца, например, изменение размеров и формы левого желудочка, развитие локальной дисфункции и других также должны быть приняты во внимание [87]. Таким образом, к диагностике жизнеспособного миокарда следует подходить комплексно и в то же время можно использовать любой из

доступных способов подтверждения сократительного резерва в зависимости от наличия оборудования и клинической ситуации.

Как уже указывалось выше, прибегая к оценке локальной сократимости миокарда до и после стимуляции для наглядности можно использовать так называемый «индекс нарушения локальной сократимости» (ИНЛС или WMSI в зарубежной литературе), который является интегральным показателем сегментарной систолической функции. Его применение подразумевает присвоение каждому оцениваемому участку миокарда баллов, которые в последующем суммируются и делятся на количество исследуемых сегментов. При этом нормокинезии соответствует 1 балл, гипокинезии – 2 балла, акинезии – 3 балла, а дискинезии – 4 балла [129]. Таким образом, представляется возможность сравнить общую сократимость миокарда до и после инотропной нагрузки более прецизионно, такой метод и будет являться полуколичественным, который, несомненно, имеет преимущества перед качественной оценкой контракtilности в силу частичной оцифровки полученных результатов, которые можно статистически обрабатывать. Однако и этот метод имеет ограничение – невысокую воспроизводимость при недостаточной визуализации. По данным некоторых многоцентровых исследований, протоколы проведения стресс-ЭхоКГ с наихудшей визуализацией демонстрируют от 23 до 43% воспроизводимости, в то время как при наилучшей визуализации данный параметр приближается к 100% [75].

Инотропная (стрессорная) стимуляция может быть вызвана различными факторами, однако для удобства их можно разделить на фармакологические и факторы физической нагрузки. Из фармакологических средств доступны препараты, увеличивающие потребность миокарда в кислороде или же понижающие его доставку при неизменной сократимости. В настоящее время из препаратов первой группы широко применяется добутамин, из второй – аденоzin или дипиридамол.

Добутамин воздействует на адренергические рецепторы (преимущественно бета-1-адренорецепторы), оказывает выраженное положительное инотропное действие, в результате чего жизнеспособные сегменты миокарда увеличивают свою сократимость [27]. Следует отметить, что при использовании данного препарата важное для разграничения гибернации и классической ишемии значение имеет двухфазный ответ, а значит и дозировка вводимого добутамина. 5-10 мкг/кг считаются малой стресс-нагрузкой, в то время как 20 мкг/кг и выше относятся – высокой [120].

Дипиридамол - производное пириимида, его основное действие заключается в снижении сопротивления сосудов кровотоку, увеличении объемной скорости коронарного кровотока, что связано с подавлением обратного захвата аденоцина и угнетением работы фермента аденоциндезамидазы. В результате повышаются концентрации аденоцина, который обладает значительным коронарасширяющим эффектом. Однако при выраженному стенозе коронарных артерий наблюдается эффект обкрадывания, который проявляется действием препарата лишь в интактных сегментах миокарда, в то время как поступление крови к ишемизированным участкам снижается. Именно этот феномен используется для улучшения визуализации по снижению контракtilной функции в ходе эхокардиографии [28].

Физическая нагрузка в качестве стресс-фактора может быть реализована посредством тредмила или велоэргометра. Последний способ наиболее предпочтителен для пациентов с ограниченными физическими возможностями и больных старшего возраста. Физическая нагрузка увеличивает потребности миокарда в кислороде и максимально воссоздаёт физиологическую ситуацию, являющуюся ключевым моментом, провоцирующим типичный болевой синдром у пациентов с ИБС. Она используется наиболее часто. Однако не все больные смогут выполнить нагрузку, необходимую в диагностических целях. В то же время

исследования показали, что нет существенной разницы, какую нагрузку проводить предпочтительней в плане качества получаемых результатов – фармакологическую или физическую, выявляемые закономерности в обоих тестах «представляются сходными и равнозначными» [5]. Именно поэтому предпочтение фармакологической пробе должно отдаваться лишь в тех случаях, когда выполнение физической нагрузки невозможно по тем или иным причинам. Не стоит забывать и о том, что использование лекарственных препаратов (добутамин, дипиридамол) позволяет избежать чрезмерной тахикардии, увеличения экскурсий грудной клетки, гипервентиляции, которые ухудшают качество визуализации, а значит и диагностическую ценность, поэтому постановка фармакологической пробы позволяет расширить возможности выполнения стресс-эхокардиографии в некоторых случаях[127].

1.2.6.4.2. МРТ методы оценки сократительного резерва миокарда

Другим способом обойти указанные недостатки пробы является проведение добутаминового стресс-теста с использованием методов кардиоваскулярной МРТ с контрастированием гадолинием. Суть проведения данной диагностической процедуры аналогична фармакологической стресс-эхокардиографии. Полученные в ходе исследования изображения сопоставляют с ЭКГ и таким образом получают последовательные МР-кадры сердца на каждом этапе его цикла, в результате чего формируется видеозапись работающего органа (метод кино-МРТ), по которой могут быть сделаны выводы относительно сократимости отдельных сегментов миокарда (через оценку толщины мышечной стенки) и миокардиального кровотока до и после введения адреномиметика [92]. Таким образом, нагрузочная МРТ пробы использует в целом ту же логику верификации жизнеспособного миокарда, что и стресс-ЭхоКГ, и может использоваться в качестве хорошей альтернативы этому методу, так как не имеет ограничений, связанных с неадекватностью акустического окна у части обследуемых (до 15% в случае с

ЭхоКГ) – процент успешно выполненных диагностических процедур приближается к 100 (98%) [38]. Стоит отметить, что обе методики имеют высокую чувствительность (80 и 81% соответственно), однако специфичность у стресс-ЭхоКГ несколько выше (91 против 78% соответственно) [108, 117].

Таким образом, несколько десятилетий назад были выявлены новые подробности патогенеза ишемической болезни сердца. Оказалось, что под влиянием хронической гипоперфузии и острых эпизодов ишемии в кардиомиоцитах запускаются адаптивные процессы, направленные на выживание в жёстких условиях недостаточности локального кровотока. Наиболее интересное с этим связанное состояние с практической точки зрения клинициста – гибернирующий (или «спящий») миокард, который характеризуется сниженной контракtilьной функцией в покое. Оказалось, что в кардиомиоцитах такого рода преднамеренно запускаются сложные генетико-метаболические алгоритмы, позволяющие адаптировать клетки к гипоперфузии, которые сохраняют жизнеспособность ткани и способность её отвечать на инотропную стимуляцию в условиях неизменного кровотока, что до некоторых пор казалось невозможным. Кроме того, при выполнении восстанавливающих миокардиальный кровоток операций (ЧКВ, АКШ) функциональность такой ткани, в отличие от, например, рубцовой, полностью возвращается к нормальной, а систолическая функция и гемодинамика сердца достоверно существенно улучшаются. Так как гибернирующий миокард играет немаловажную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, не остаётся сомнений и в том, что он также имеет непосредственное отношение к развитию кардиоренального синдрома второго типа. Учитывая те факты, что гибернирующий миокард представляет из себя колоссальную прогностическую ценность, верификация его во многом определяет тактику ведения пациентов, это состояние невозможно определить рутинными методиками обследования кардиологических больных, необходимость

создания унифицированного алгоритма диагностики представляется важной задачей.

На данный момент существует несколько подходов к верификации жизнеспособного миокарда - они включают в себя оценку толщины левого желудочка в конце диастолы, определение целостности мембранны кардиомиоцитов, характеристику перфузии и метаболической активности миокарда, а также анализ его сократительного резерва. При этом используются методы радионуклидной диагностики, эхокардиографической и магнитно-резонансной визуализации. Возможно применение их различных вариаций. Каждый подход имеет свои сильные и слабые стороны, и ни один из них не может считаться абсолютным, однако наибольший интерес представляет собой метод стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой – он характеризуется хорошей чувствительностью и специфичностью (80% и 91% соответственно), то есть практически не уступает по этим параметрам другим методам обследования. Причём он довольно прост в применении, доступен, не обременителен для пациента, не подразумевает какой-либо лучевой нагрузки. Учитывая всё вышесказанное, а также большой опыт работы с этой методикой, тот факт, что помимо непосредственно результатов пробы можно оценить и другие характеристики сердца (диастолическая функция, стереометрические показатели, а также внутрисердечная гемодинамика), можно сделать вывод о том, что стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на сегодняшний день является надёжным инструментом в плане диагностики такого состояния, как гипертонирующий миокард.

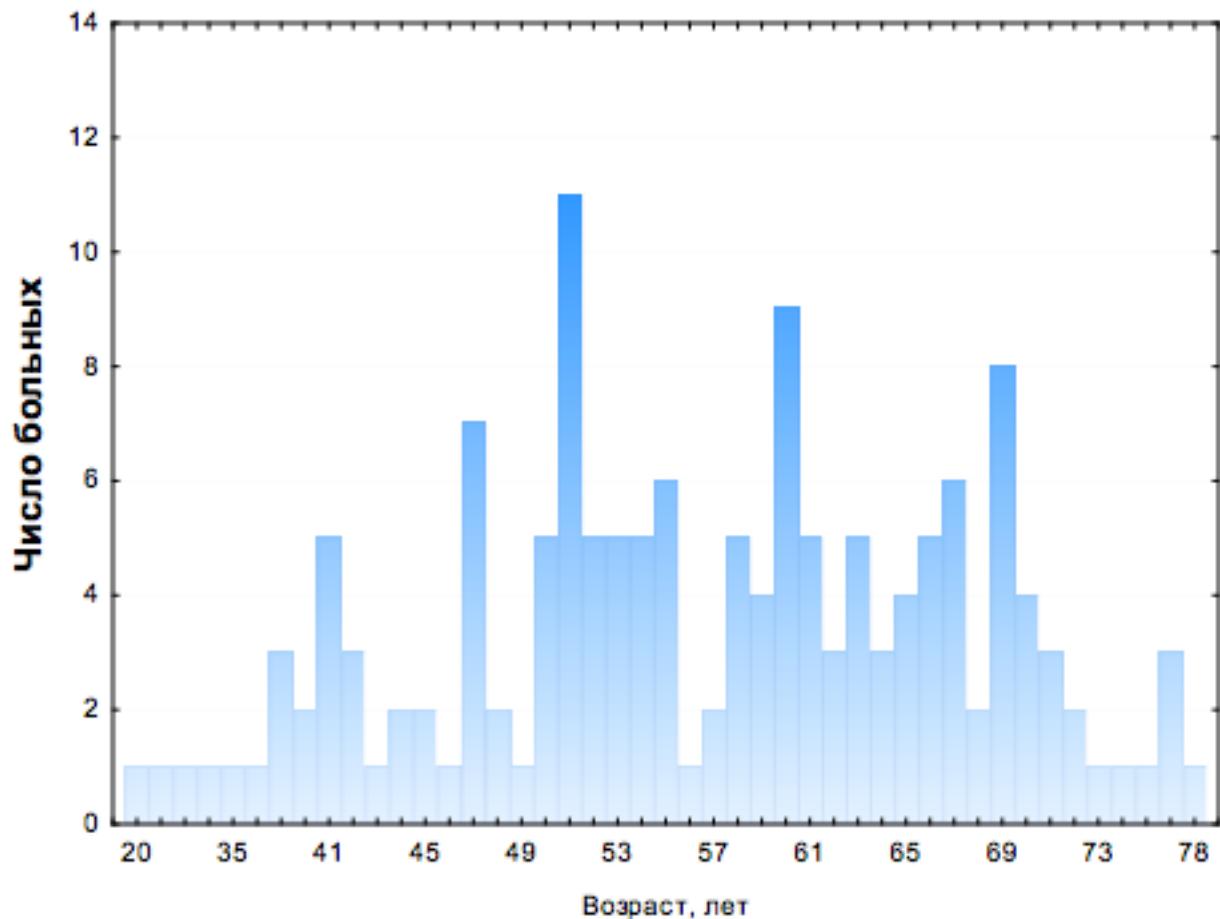
2.

Материалы и методы

Ретроспективное поперечное когортное исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в ноябре 2016 – феврале 2017 года. Были изучены истории болезни 110 пациентов, госпитализированных в плановом порядке за период 2015-2016 годов, из них 73 мужчин и 37

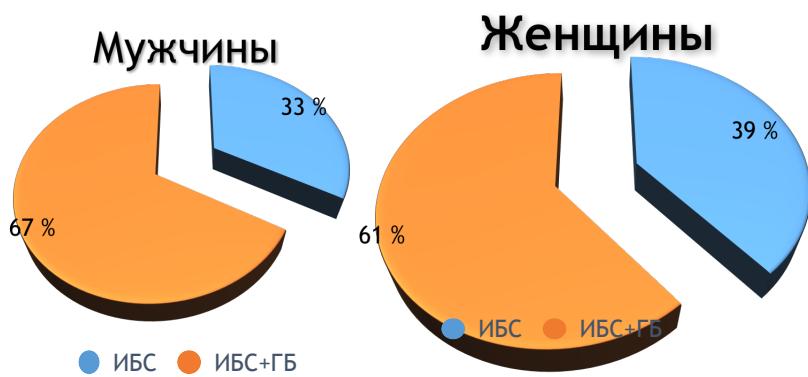
женщин. Средний возраст больных составил $56,49 \pm 11$ лет. Распределение числа больных по возрасту отображает рисунок 2.

Рисунок 2 – Распределение больных по возрасту



У всех исследуемых пациентов была диагностирована ИБС, 72 больных также имели диагноз АГ различной степени тяжести. На рисунке 3 представлено распределение больных в зависимости от пола и основного диагноза. Как среди мужчин, так и среди женщин пациенты с ИБС без артериальной гипертензии составляли меньшую часть: соответственно 33% среди мужчин и 39% среди женщин.

Рисунок 3 – Распределение больных по диагнозам



Среди всех пациентов острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 30 человек. Ниже представлена диаграмма распределения эпизодов ОИМ у исследуемых больных (рисунок 4).

Рисунок 4 – Распределение больных по наличию ОИМ в анамнезе

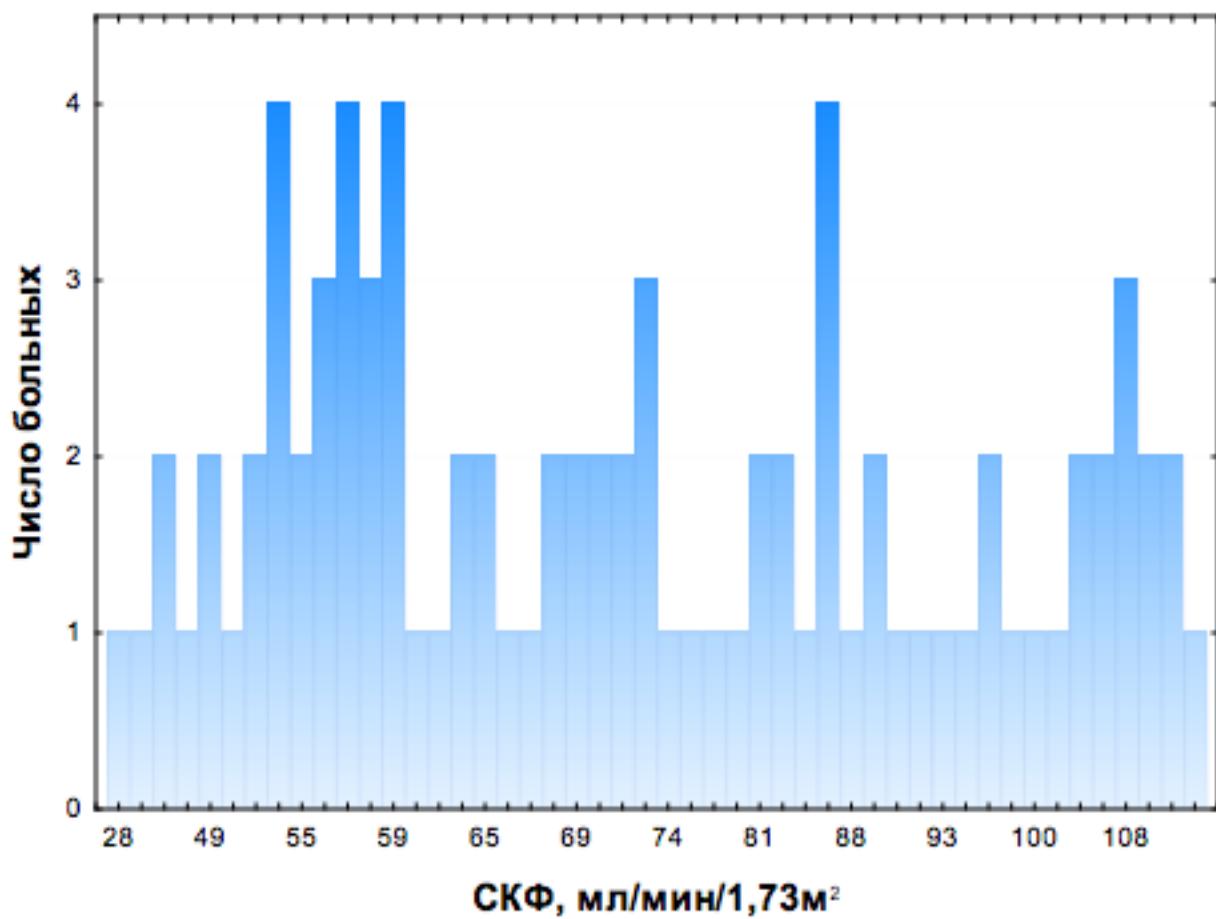


Всем исследованным больным была выполнена стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. У 35 пациентов были обнаружены признаки гибернирующего миокарда, у 30 – кардиоренального синдрома второго типа. Критерии определения гибернирующего миокарда были следующие: наличие ранее выявленной (длительной) ишемии и контракtilного резерва по результатам стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в виде стабильного прироста сократимости на высоте физической нагрузки.

Кардиоренальный синдром второго типа диагностировали у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией (ИБС или сочетание ИБС и

ГБ) и отсутствием первичной патологии почек в сочетании со сниженным значением расчётной скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$). Распределение больных по величине СКФ можно увидеть на рисунке 5.

Рисунок 5 – Распределение больных по величине СКФ



Были проанализированы данные анамнеза, ЧСС и АД при поступлении, а также на высоте пробы с физической нагрузкой, длительность приёма и дозы основных групп лекарственных препаратов (антиагреганты, иАПФ, бетаадреноблокаторы, диуретики, статины), результаты рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования (включая стресс-эхокардиографию и коронароангиографию). Дополнительно был рассчитан ИМТ, индекс коморбидности по Charlson, СКФ по формуле CKD – EPI.

Учитывая данные о том, что индекс коморбидности Charlson в среднем не превышает 4, можно сделать вывод, что исследуемые пациенты в целом не отягощены тяжёлой сопутствующей патологией. Расчётные статистические

данные таких показателей, как концентрация гемоглобина, общего белка, мочевины, калия, натрия, триглицеридов, СРБ и количество эритроцитов, подтверждают этот тезис.

Об исследуемой группе пациентов можно в целом сказать, что в большинстве своём это люди среднего возраста ($Мe = 57,50$ лет), которые характеризовались несколько избыточной массой тела ($Мe ИМТ = 26,17$). Несмотря на широкую распространённость (65%) сопутствующей артериальной гипертензии, цифры артериального давления оказались нормальными ($Мe САД$ и $ДАД = 120$ и 80 соответственно), что говорит о высокой степени корректированности данной патологии у нуждающихся в этом больных. Тахисистолии в покое так же замечено не было ($Мe ЧСС = 75$). Анемия как показатель усугубляющий течение ишемии любого генеза и локализации, в том числе ИБС, была не характерна ($Мe Er = 4,7$; $Мe Hb = 142$) для исследуемой группы лиц. Учитывая нормальные цифры СОЭ и концентрации СРБ ($Мe$ этих параметров – 8 и 1,5 соответственно), можно предположить, что у представленных больных отсутствовали явные признаки массивного системного воспаления. Не наблюдалось и признаков белково-энергетической недостаточности ($Мe$ общего белка = 70). Что касается креатинина сыворотки и расчётной СКФ, можно сказать, что в исследуемой группе прослеживается тенденция к нарушению фильтрующей функции почек в сторону её снижения ($Мe$ креатинина = 86; $Мe$ СКФ = 75), однако признаков азотемии, равно как и дизэлектролитемии, в целом, отмечено не было ($Мe$ мочевины = 5,4; $Мe$ K = 4,6; $Мe$ Na = 141). Показатели концентрации кардиоспецифических маркеров (КФК, КФК МВ, тропонин Т) в сыворотке крови оказались незначительно повышенными относительно абсолютно здоровых лиц молодого возраста, однако говорить об острых коронарных событиях среди исследованных пациентов на момент настоящей госпитализации неуместно ($Мe$ КФК = 104, $Мe$ КФК МВ = 18, $Мe$ тропонина Т = 14,1). Показатели липидного обмена указывают на умеренную дислипидемию во всей группе. Можно говорить о понижении концентрации

ЛПВП ($Мe = 1,12$) и повышении такого индекса, как коэффициент атерогенности ($Мe = 3,81$). В то же время концентрации общего ХС и ЛПНП находятся на верхней границе нормы ($Мe ХС = 5,06$; $Мe ЛПНП = 3$), а концентрация триглицеридов является нормальной ($Мe = 1,72$). Значения концентрации глюкозы в плазме крови хоть и не демонстрируют выраженные нарушения углеводного обмена в целом, но говорят о тенденции пациентов к лёгкой гипергликемии ($Мe глюкозы = 5,9$). По результатам эхокардиографического обследования данных за гипертрофию миокарда ($Мe ИММЛЖ = 97,54$), систолическую дисфункцию ($Мe ФВЛЖ = 67,54$), а также лёгочную гипертензию ($Мe давления в ЛА = 24$) по группе получено не было. В таблице 2 приведена общая характеристика обследуемых пациентов по основным показателям.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc», США). Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлена с использованием критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы и интерквартильного размаха ($Мe$, 25 квартиль; 75 квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Медиана	Квартильный размах
Возраст, лет	57,50	50 - 65
Вес, кг	80,00	70 - 93
Рост, м	1,73	1,64 - 1,77
ИМТ, кг/м²	26,17	25,28 - 29,96
Charlson	4,00	2,00 - 5,00
САД, мм. рт. ст.	120,00	110 - 140
ДАД, мм. рт. ст.	80,00	80 - 90
ЧСС, уд/мин	75,00	65 - 82
Эритроциты х10¹²/л	4,70	4,33 - 5
Гемоглобин, г/л	142,00	132 - 151
СОЭ, мм/ч	8,00	4,00 - 19,00
СРБ, мг/л	1,50	0,9 - 3,55
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	86,00	71 - 104
Общий белок, г/л	70,00	66 - 74
СКФ, мл/мин/1,73 кв. м	75,00	64 - 92
Мочевина, ммоль/л	5,40	4,35 - 6,35
Калий, ммоль/л	4,60	4,2 - 4,9
Натрий, ммоль/л	141,00	140 - 143
Глюкоза, ммоль/л	5,90	5,4 - 6,78
КФК, Ед/л	104,00	73 - 163
КФК МВ, Ед/л	18,00	12,5 - 23
Тропонин Т, пкг/мл	14,10	6,61 - 19,1
Общий ХС, ммоль/л	5,06	4,23 - 6,3
ЛПВП, ммоль/л	1,12	0,94 - 1,29
ЛПНП, ммоль/л	3,00	2,19 - 4,13
Коэффициент атерогенности	3,81	2,65 - 4,78
ТАГ, ммоль/л	1,72	1,14 - 2,22

ММЛЖ, г	151,30	131 - 203
ИММЛЖ	97,54	80,65 - 112,88
ФВЛЖ, %	62,50	57 - 65
Давление в ЛА, мм. рт. ст.	24,00	20,25 - 26,5

3.

Результаты

3.1. Клинико-биохимические сопоставления пациентов в зависимости от наличия признаков гибернирующего миокарда.

Пациентов распределили на 2 группы: 1 группа контроля, состоящая из 75 человек без признаков гибернирующего миокарда, и 2 группа, включающая 35 человек с наличием признаков гибернирующего миокарда по данным стресс-эхокардиографии. В таблицах 3-6 приведено сравнение изучаемых показателей между группами.

85% пациентов с гибернирующим миокардом составили мужчины. Больные 2-ой группы в среднем были на 6 лет моложе. У них значимо реже встречалось сочетание ИБС и ГБ: соответственно 43% против 76% в 1-ой группе, $p=0,0005$. Следует отметить, однако, что практически у всех пациентов с ГБ были достигнуты целевые значения систолического АД. Вместе с тем, диастолическое АД было выше в 1-ой группе на уровне тенденции. Число эритроцитов было выше во 2-ой группе (в пределах нормальных значений), при отсутствии различий в концентрации гемоглобина. Величина СОЭ и концентрация СРБ в обеих группах колебались в пределах нормальных значений. Расчетная величина СКФ во 2-ой группе была на 20% выше, несмотря на отсутствие различий концентрации сывороточного креатинина и мочевины. Признаков дизэлектролитемии не наблюдалось ни у кого из наших пациентов. Значимых различий в таких показателях, как ИМТ, индекс коморбидности Charlson, систолическое и диастолическое АД, ЧСС выявлено не было ($p>0,05$). Концентрация общего белка в плазме крови характеризовалась одинаково нормальными значениями для всех пациентов, что говорит об отсутствии признаков белково-энергетической недостаточности у обеих групп больных.

Таблица 3 - Сравнение основных клинико-биохимических показателей между группами

Параметр	Группа 1 (N = 75)				Группа 2 (N = 35)				P
	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Меди ана	75 кварти ль	ср. ариф м. ± СКО	25 квар тиль	Меди ана	75 кварт иль	
Возраст, лет	57,8± 11,6	51,0	60,0	66,0	51,8± 10,1	44,0	51,0	60,	0,00 9
ИМТ, кг/м ²	26,6± 3,5	23,0	25,8	30,0	27,2± 2,5	25,6	26,3	29,9	0,72 1
Индекс с Charlson	3,8±2, 0	2,0	4,0	5,0	4,1±1, 9	3,0	4,0	6,0	0,50 8
САД в покое, мм. рт. ст.	125±1 9	110	120	140	126±1 4	110	130	140	0,82 9
ДАД в покое, мм. рт. ст.	91±8	80	80	90	85±7	80	80	90	0,17 1
ЧСС, уд/мин	74±12	65	72	82	77±11	65	78	86	0,17 9
Эритроциты x10 ¹² /л	4,62± 0,61	4,23	4,50	5,04	4,96± 0,49	4,65	5,00	5,40	0,04 2
Гемоглобин, г/л	136±1 6	124	136	150	141±3 3	137	148	159	0,46 2

Пара метр	Группа 1 (N = 75)				Группа 2 (N = 35)				P
	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Меди ана	75 квартиль	ср. ариф м. ± СКО	25 квартиль	Меди ана	75 кварт иль	
СОЭ, мм/ч	11±9	5	8	14	9±7	4	5	18	0,60 7
СРБ, мг/л	3,63± 9,13	0,80	1,00	1,90	11±32	0,7	1,4	3,0	0,23 5
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	90,4± 24,2	76,0	90,0	105,0	84,2± 19,7	71,0	78,0	86,0	0,24 1
Общий белок, г/л	71,5± 6,8	65,0	71,0	76,0	71,6± 5,2	67,0	72,0	75,0	0,95 9
СКФ, мл/ мин/ 1,7 м ²	69,1± 20,0	56,0	64,0	81,0	83,0± 18,6	68,0	85,0	99,0	0,00 2
Мочевина, ммоль /л	5,6±2, 0	4,4	5,5	6,7	5,3±1, 6	4,2	5,4	6,1	0,53 5
Калий, ммоль /л	4,5±0, 7	4,1	4,6	4,9	4,6±0, 4	4,4	4,6	5,1	0,47 5
Натрий, ммоль /л	141±3	139	141	143	140±2	139	141	143	0,67 8

Пара метр	Группа 1 (N = 75)				Группа 2 (N = 35)				P
	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Меди ана	75 кварти ль	ср. ариф м. ± СКО	25 квар тиль	Меди ана	75 кварт иль	
Глюк оза, ммоль /л	5,9±0, 7	5,4	6,0	6,5	6,0±1, 5	5,2	5,8	6,6	0,74 1
КФК, Ед/л	109±5 9	68	86	124	220±3 04	84	126	211	0,03 6
КФК MB, Ед/л	17,0± 7,7	11,0	15,5	20,0	33,3± 48,6	15,0	20,0	28,0	0,04 6
Тропо нин Т, пкг/ мл	19,2± 22,4	6,0	9,9	22,7	137,5 ±319, 3	4,1	7,4	9,67	0,59 0

Таблица 4 - Сравнение показателей липидного обмена между группами

Пара метр	Группа 1 (N = 75)				Группа 2 (N = 35)				P
	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Медиа на	75 кварт иль	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Ме дия на	75 кварт иль	
Общи й ХС, ммол ь/л	5,1±1, 3	4,04	4,95	5,99	5,6±1, 3	4,4	5,6 7	6,99	0,141
ЛПВ П, ммол ь/л	1,19± 0,48	0,81	1,11	1,32	1,11± 0,21	1,01	1,1 9	1,21	0,622
ЛПНП ,	3,16± 1,16	2	3	4,1	3,62± 1,25	2,6	3,6	5	0,325
ТГ, ммол ь/л									
КА	3,88± 1,39	2,75	3,69	4,62	4,43± 1,28	3,49	4,6	5,65	0,308

Таблица 5 - Сравнение показателей эхокардиографического обследования между группами

Пара метр	Группа 1 (N = 75)				Группа 2 (N = 35)				P
	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Медиа на	75 кварт иль	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Ме дия на	75 кварт иль	
ИММ ЛЖ, г/м²	105,0 ±28,8	87,8	103,0	120,3	115,8 ±38,0	83,10 5	116 ,63	148,6 8	0,590
Давле ние в ЛА, мм. рт. ст.	23,2± 6,9	18,0	20,0	27,0	19,3± 3,5	16,0	18, 0	22,0	0.118
ФВЛ Ж, %	58,9± 12,7	54,0	60,0	65,0	63,9± 9,1	58,5	66, 0	69,0	0,220

Таблица 6 - Сравнение показателей пробы с физической нагрузкой между группами. ДП - двойное произведение

Пара метр	Группа 1 (N = 75)	Группа 2 (N = 35)	
--------------	-------------------	-------------------	--

	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Медиа на	75 кварт иль	ср. ариф м. ± СКО	25 кварт иль	Ме дия на	75 кварт иль	P
ДП/ 100 до проб ы	93,3± 23,6	79	90,6	100,8	98,2± 21,1	84,5	96, 2	112	0,3
ДП/ 100 после проб ы	203,9 ±54,0	166,6	208,0	238,0	265,6 ±37,0	250,5	272 ,0	291,6	0,000 1
Длите льнос ть проб ы, мин	5,36± 2,36	3,50	4,50	7,50	6,99± 2,33	5,00	7,5 0	9,00	0,001
Мощн ость нагру зки, Вт	112,1 ±35,4	100,0	100,0	125,0	132,8 ±34,7	100,0	150 ,0	150,0	0,004
Прир ост ЧСС на пике нагру зки, %	169±3 3	146	167	189	192±3 3	164	189	215	0,000 8

Концентрация глюкозы в плазме крови так же значимо не отличалась и была на верхней границе нормы (5.9 и 6.0 у первой и второй группы соответственно). Отдельного внимания заслуживают показатели концентрации кардиомаркеров – КФК и тропонина Т.

При отсутствии значимых различий по тропонину Т, который оставался в пределах нормальных значений, у больных с гибернацией миокарда концентрация КФК и КФК МВ в среднем была выше в 2 раза. КФК – это фермент, который катализирует реакцию переноса фосфорильного остатка с АТФ на креатин с образованием креатинфосфата и АДФ. Основной физиологический смысл реакции – энергообеспечение мышечных сокращений. Различают креатинкиназу, содержащуюся в митохондриях и цитоплазме клеток. Молекула креатинкиназы состоит из двух частей, которые могут быть представлены одной из двух субъединиц: М, от английского muscle – "мышца", и В, brain – "мозг". В организме человека креатинкиназа существует в виде трех изомеров: ММ, МВ, ВВ. ММ-изомер содержится в основном в скелетной мускулатуре и миокарде, МВ – в основном в миокарде, ВВ – в основном в тканях головного мозга. В крови здорового человека креатинкиназа присутствует в небольших количествах, в основном в виде ММ-изомера.

Увеличение концентрации КФК МВ в сыворотке крови больных с гиберирующим миокардом можно рассматривать следующим образом. Считается, что это обусловлено увеличением проницаемости гиберирующих кардиомиоцитов. Однако, уровень тропонина Т в обеих группах не превышал референтных значений. Молекулярная масса тропонина Т составляет 26,5 кДа, тогда как КФК МВ существенно больше – 87 кДа. Логично предположить, что, чем меньше размеры молекулы, тем легче она сможет диффундировать через клеточную мембрану. Можно думать, что сниженный уровень энергообмена в гиберирующих кардиомиоцитах как раз и обусловлен тем, что они «избавляются» от КФК МВ. Если эти рассуждения

справедливы, помимо пассивного, вероятно, существует еще и активный механизм транспорта фермента.

Следовательно, высокий уровень КФК МВ может расцениваться как один из дополнительных показателей при решении вопроса о сроках реваскуляризации. Чем выше концентрация фермента в крови, тем быстрее гиберирующий кардиомиоцит с высокопроницаемой клеточной мембраной подвергается апоптозу. Таким образом, максимальной эффективности коронарной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий можно ожидать в том случае, когда хирургическое вмешательство выполняется при начальном повышении уровня КФК МВ в сыворотке крови.

Что касается липидного обмена, в обеих группах большинство пациентов характеризуются лёгкой дислипидемией, и существенных отличий по данному параметру не наблюдается ($p>0,05$). Однако у пациентов второй группы присутствует тенденция к несколько худшим показателям относительно концентрации общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и значения коэффициента атерогенности. Значения этих параметров находятся на верхней границе нормы у пациентов первой группы, в то время как во второй наблюдается незначительное превышение данных цифр. Концентрация ЛПВП в среднем находится на нижней границе нормы у обеих групп больных.

Параметры эхокардиографического обследования (ИММЛЖ, давление в ЛА, ФВЛЖ) находятся в пределах нормальных значений, что в целом говорит об отсутствии ГЛЖ, лёгочной гипертензии и sistолической дисфункции. У пациентов обеих групп значимых различий по вышеуказанным критериям обнаружено не было ($p>0,05$).

Результаты пробы с физической нагрузкой существенно отличались у обеих групп больных. Двойное произведение традиционно используется как показатель адекватности интенсивности работы сердечно-сосудистой

системы выполняемой физической нагрузке. В нашем исследовании обращало на себя внимание несоответствие величины ДП и максимальной мощности нагрузки. Скорее всего, это связано с тем, что пробу проводили на фоне лекарственной терапии. Поэтому мы ориентировались на максимальную мощность и длительность выполняемой нагрузки.

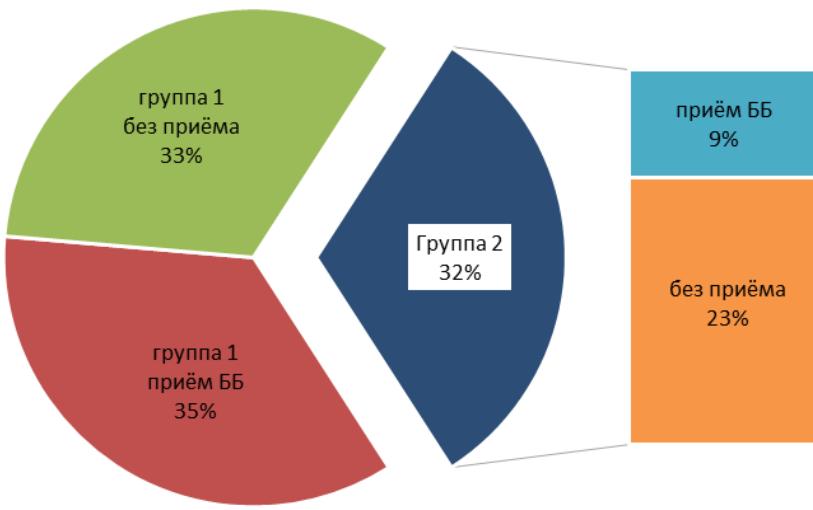
Оказалось, что пациенты с гибернирующим миокардом обладают значительным функциональным резервом. При проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у них длительность выполнения нагрузки была на 30% выше, а достигнутая максимальная мощность нагрузки на 18% выше, по сравнению с контрольной группой. Эти данные подтверждают важность наиболее раннего выявления гибернирующего миокарда. В настоящее время решение о реваскуляризации принимается в том случае, когда находят гемодинамически значимый стеноз сужением просвета коронарной артерии на 70% и более. Не оспаривая этого, все же складывается впечатление, что следует учитывать и наличие признаков гибернирующего миокарда. Например, у больного с сужением просвета коронарной артерии на 50-70% и результатами стресс-эхокардиографии, свидетельствующими о наличии гибернирующего миокарда, проведение хирургической коррекции может способствовать профилактике прогрессирования сердечной недостаточности в большей степени по сравнению с лекарственной терапией. Однако, для подтверждения оправданности подобной тактики, требуются дополнительные исследования.

3.2. Влияние лекарственной терапии на развитие гибернирующего миокарда

В стандартную схему терапии больных с ИБС входят антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II. По показаниям к ним добавляют диуретики и антагонисты альдостерона.

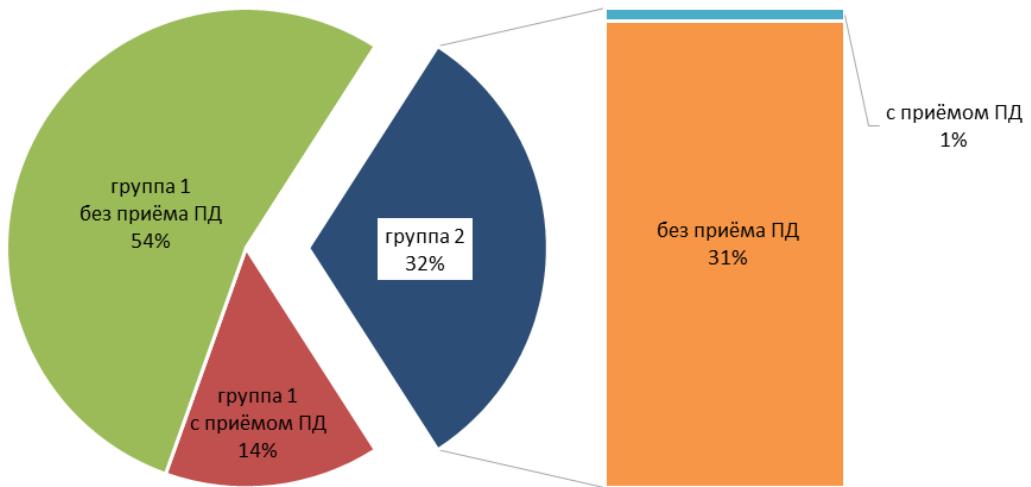
Как показано на рисунке 6, бета-адреноблокаторы принимала половина пациентов 1-ой группы и лишь треть пациентов 2-ой группы. Вы путаете номера групп: 1-я – контроль, 2-я – гибернация. По крайней мере, так в таблицах. То есть, количество пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, было существенно выше в группе без гибернации миокарда (50,67%) по сравнению со второй группой больных (28,5%). При этом, значимого влияния наличия гибернации миокарда, ХБП и приема бета-адреноблокаторов на ЧСС в покое при проведении однофакторного, двухфакторного и трехфакторного анализа выявлено не было (ANOVA, $F=0,186$, $p=0,667$). Влияние бета-адреноблокаторов при ИБС опосредовано, в основном, снижением потребности миокарда в кислороде. Величина ЧСС – один из показателей последнего. Следовательно, можно предполагать, что у больных с гибернацией миокард работает в более экономном режиме даже при нормальной величине фракции выброса.

Рисунок 6 - Частота приёма ББ в зависимости от наличия гибернации миокарда ($p = 0,041$)



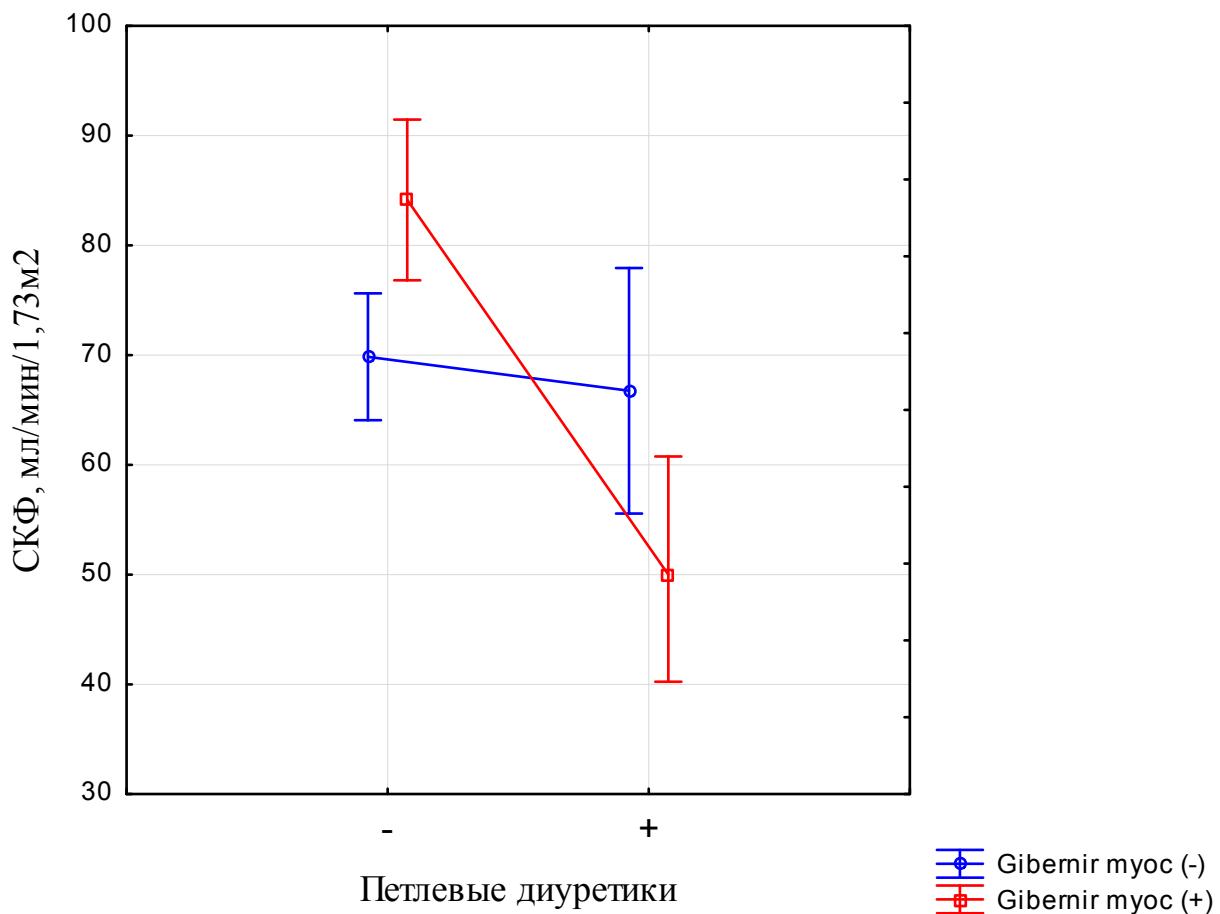
Было так же обнаружено, что в группе с гибернирующим миокардом пациентов, принимавших петлевые диуретики, было существенно меньше (2, 86%) по сравнению с первой группой (21,33%) – рисунок 7.

Рисунок 7 – Частота приёма ПД в зависимости от наличия гибернации миокарда ($p=0,012$)



На рисунке 8 представлены результаты двухфакторного дисперсионного анализа взаимосвязи гибернирующего миокарда, приема ПД и величины СКФ.

Рисунок 8 – Результаты двухфакторного дисперсионного анализа взаимосвязи гибернирующего миокарда, приема ПД и величины СКФ (ANOVA, F=4,947, p=0,016)



Клиническим поводом для назначения петлевых диуретиков при ИБС служит одно из двух обстоятельств: наличие одышки при физической нагрузке и/или периферические отеки. Пациенты без гибернации миокарда принимали ПД вне зависимости от величины СКФ. Следовательно, основной причиной их назначения были проявления СН. В то же время, у пациентов с гибернирующим миокардом ПД использовали в связи со снижением СКФ. Это косвенно свидетельствует о более высоком миокардиальном резерве у больных 2-ой группы.

На рисунке 9 показана частота приема статинов в зависимости от наличия гибернации миокарда.

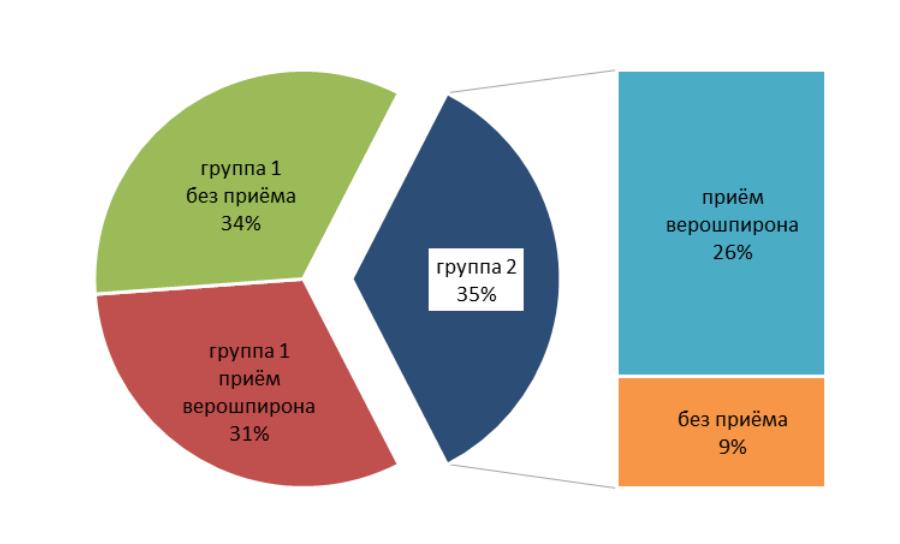
Рисунок 9 – Приём статинов в обеих группах ($p>0,05$)



Учитывая разнообразные плейотропные эффекты статинов, мы ожидали большей частоты их приема в группе с гибернацией миокарда. Однако, это оказалось не так. Как в 1-ой, так и во 2-ой группах лишь треть больных регулярно принимала липидснижающие препараты. Вероятно, в связи с этим, целевой уровень ЛПНП не был достигнут.

Частота приёма верошпирона значимо не отличалась в обеих группах больных – рисунок 10 демонстрирует это распределение.

Рисунок 10 – Приём верошпирона в обеих группах ($p>0,05$)



Однако далее был проведен логистический регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной было включено наличие гибернирующего миокарда, а в качестве независимых – наличие ХБП, прием верошипиона и наличие ГБ. Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи наличия гибернирующего миокарда, гипертонической болезни, ХБП и приема верошипиона ($\chi^2=25,588 p=0,00001$)

Показатель	Const.B0	ГБ	Вероширо н	ХБП
Коэффициент регрессии	-3,612	0,027	1,479	-2,03 4
Стандартная ошибка	1,440133	0,022	0,472	0,715
χ^2 Вальда	6,293816	2,478	9,815	8,084
p	0,0121208 9	0,022	0,001	0,004
Отношение шансов		4,836	4,392	0,530
-95%ДИ		1,700	1,721	0, 310
+95%ДИ		23,21 6	11,204	0,740

По результатам проведённого анализа наличие ГБ и приём верошипиона ассоциированы с увеличением вероятности формирования гибернирующего миокарда (соответственно в 4,8 и 4,3 раза), а наличие ХБП – со снижением вероятности развития гибернирующего миокарда в 1,8 раза. Влияние верошипиона может быть связано с его антифибротическими свойствами [104, 132]. ГБ – состояние, ассоциированное с ГЛЖ. Увеличение массы миокарда сопровождается увеличением потребности миокарда в

кислороде. Наше исследование является срезовым. Поэтому мы не могли проследить динамику ИММЛЖ. Однако, в соответствии с данными литературы величина целевых значений ИММЛЖ соответствует представлению о том, что их достижение сопровождается уменьшением выраженности ГЛЖ. Среди пациентов, включенных в наше исследование, целевое значение систолического АД было достигнуто у большинства больных. Можно предполагать, что это способствовало снижению ИММЛЖ и соответственно уменьшению метаболических потребностей миокарда.

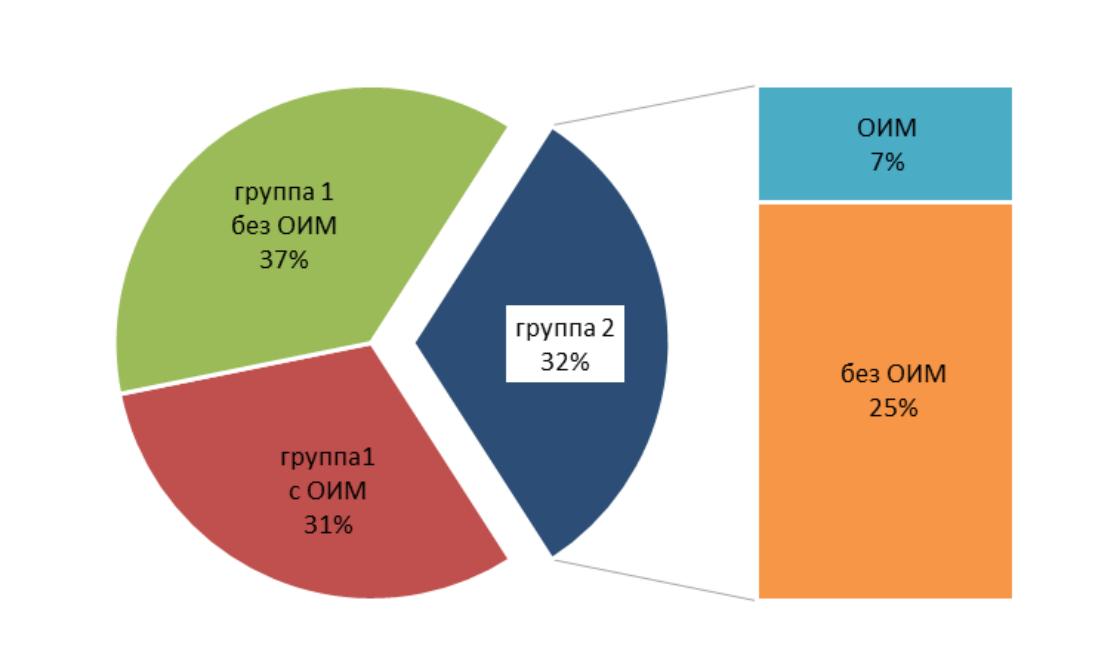
Наличие ХБП, напротив, снижало вероятность развития гибернации миокарда. Синтез коллагена I и III типов в интерстиции миокарда при снижении СКФ усилен [47]. В связи с активацией процессов фиброзирования вероятность развития гибернирующего миокарда снижается [121].

Мы ожидали, что прием ингибиторов АПФ или БРА будет способствовать увеличению вероятности формирования гибернирующего миокарда. Исходили из того, что для препаратов перечисленных групп отмечена способность снижать увеличенную массу миокарда. Однако, при статистическом анализе не получили подтверждения высказанной гипотезы: для ингибиторов АПФ $\chi^2=0,174$ $p=0,676$; для БРА $\chi^2=0,740$ $p=0,389$. В качестве объяснения данного факта можно указать на то, что ингибиторы АПФ принимали 60%, а БРА – только 9% обследованных.

3.3. Влияние нелекарственных факторов риска на формирование гибернирующего миокарда

На рисунке 11 представлена распространенность ОИМ по данным анамнеза.

Рисунок 11 – ОИМ в анамнезе у обследованных больных ($p=0,023$)



В 1-ой группе ОИМ перенесли 45,4%, во 2-ой – 22,9% больных. Таким образом, эпизод ОИМ снижает вероятность развития гибернации миокарда отношение шансов = 2,7 (ДИ 1,040-7,726), $p=0,034$, то есть отсутствие ОИМ у наших пациентов являлось благоприятным фоном для запуска и становления адаптивных процессов в кардиомиоцитах и ассоциировалось с развитием гибернации сердечной мышцы.

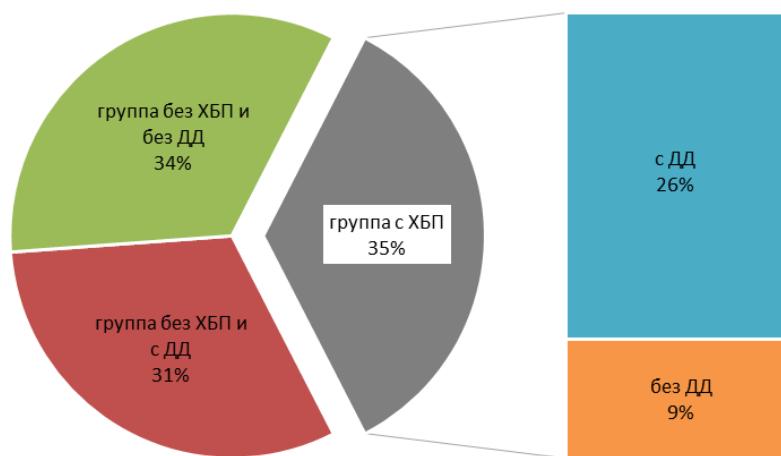
Стоит, однако, отметить, что гибернация миокарда может быть достигнута и после перенесённого ОИМ. Более того, по данным некоторых авторов [24, 25] наиболее типичным условием развития этого состояния как раз является мелкоочаговый инфаркт миокарда, после которого гистологически можно наблюдать мозаичную картину чередования живых и некротизированных кардиомиоцитов наряду с гибернирующим и станнированным миокардом [16]. Таким образом, можно предположить, что пациенты из первой группы, в большинстве своём, перенесли именно трансмуральные инфаркты, или их коронарное русло, по сравнению с больными второй группы, характеризовалось меньшей степенью развитости коллатерального кровотока, что не позволило их кардиомиоцитам запустить

генетико-метаболические программы выживания в условиях тотальной ишемии и быстро привело к гибели клеток с последующим развитием склероза на месте нежизнеспособной мышечной ткани сердца.

В то же время при анализе данных инструментальных исследований была выявлена меньшая разнородность оцениваемых параметров двух сравниемых групп. По результатам ЭКГ достоверных различий по встречаемости таких изменений ритма, как экстрасистолия и фибрилляция предсердий обнаружено не было ($p>0,05$). По результатам ЭХОкардиографии значимых различий по индексу массы миокарда левого желудочка и, соответственно, гипертрофии ЛЖ так же выявлено не было ($p>0,05$). Что касается диастолической дисфункции, были определены значимые различия её распространённости в группах как с наличием/отсутствием гибернации, так и наличием/отсутствием хронической болезни почек.

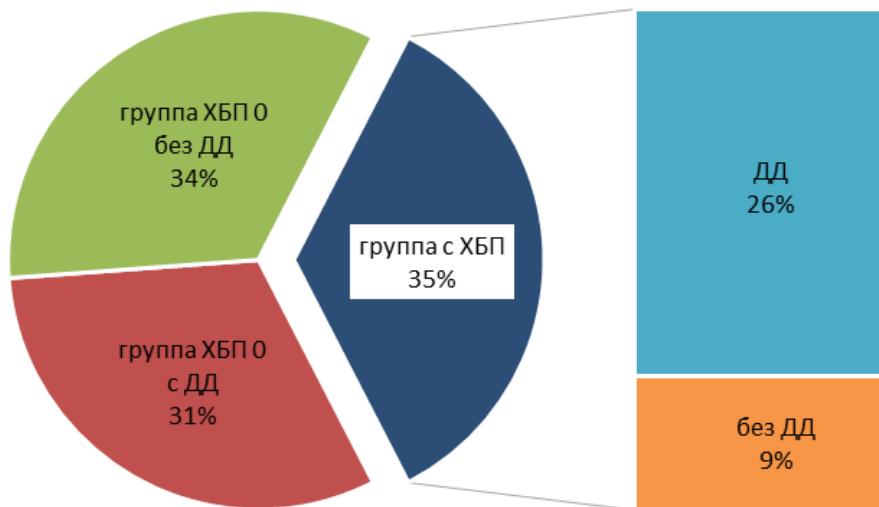
Диастолическая дисфункция сердца у пациентов с сохранным (гибернирующим) миокардом достоверно встречалась реже (в 2.33 раза), чем у больных первой группы: 28.6% против 66.67% соответственно ($p=0,029$) – рисунок 12.

Рисунок 12 – Наличие диастолической дисфункции в обеих группах больных ($p=0,029$)



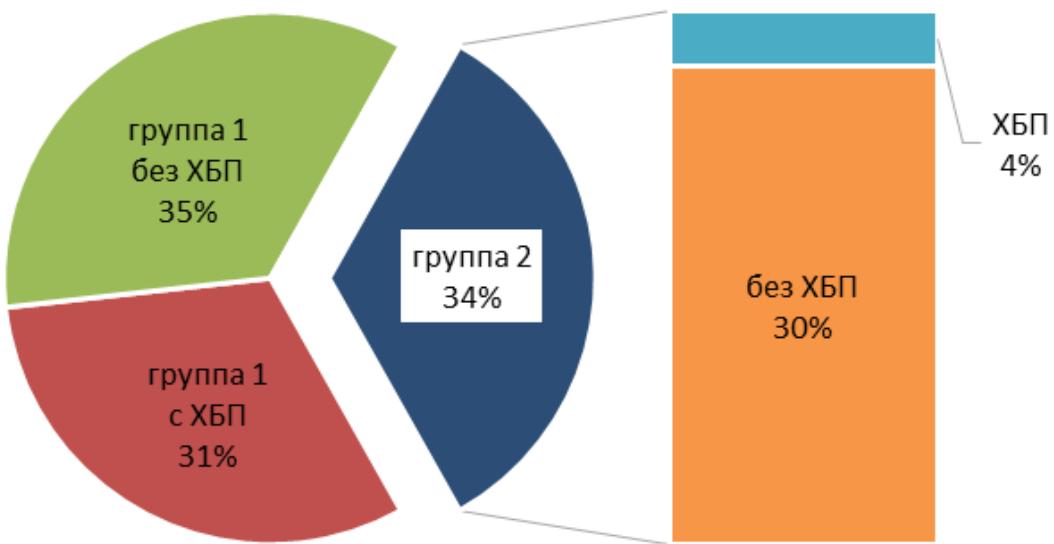
Диастолическая дисфункция так же встречалась реже у больных с сохранной функцией почек по сравнению с пациентами с ХБП: отсутствие ДД у первых была замечена в 1.94 раза чаще, чем у вторых (51.8% против 26.7% соответственно, $p=0,024$) – рисунок 13.

Рисунок 13 - Наличие диастолической дисфункции у пациентов с ХБП и без неё ($p=0,024$)



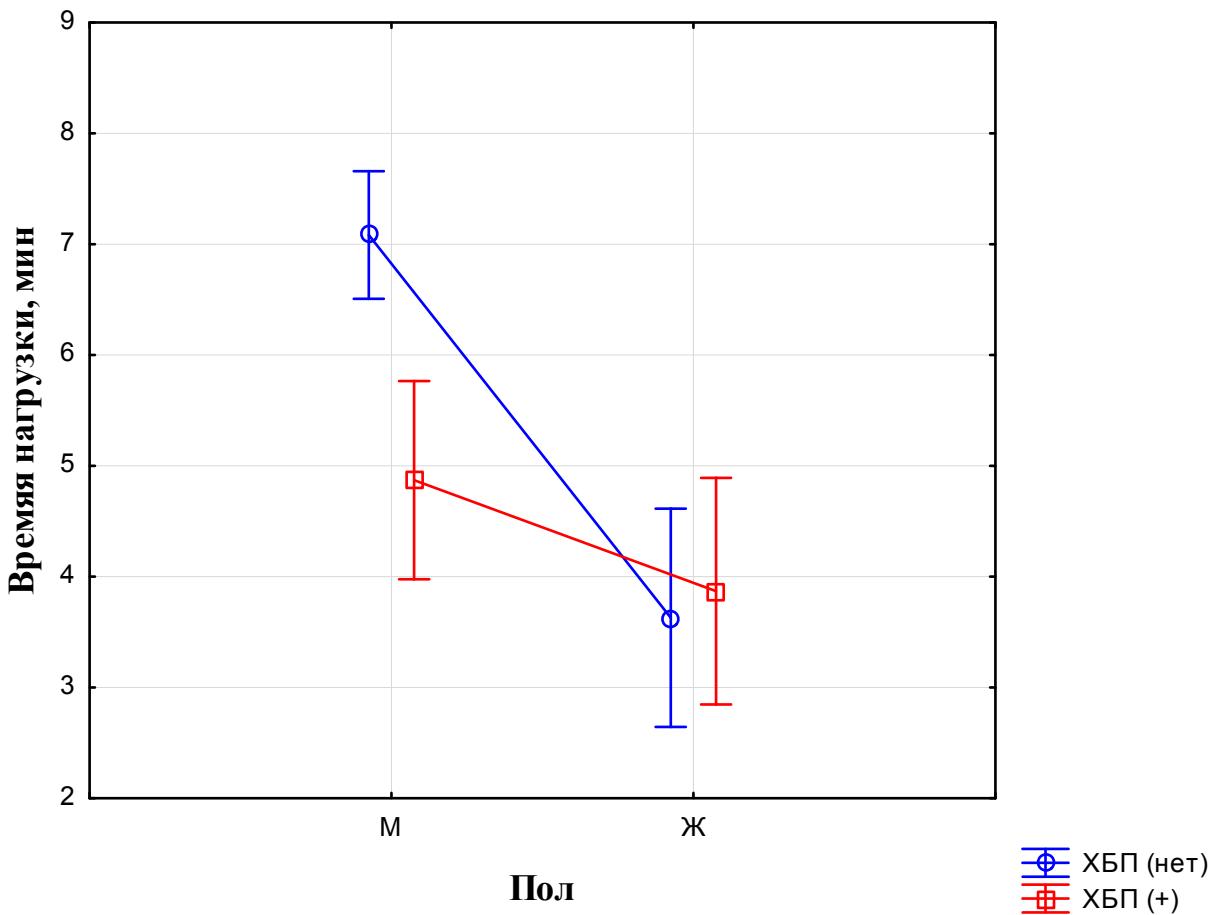
Для пациентов с гибернирующим миокардом также была характерна меньшая встречаемость хронической болезни почек: распространённость ХБП у таких пациентов оказалась в 4.58 раза ниже по сравнению с первой группой больных (10.34% против 47.37% соответственно, $p=0,0001$). Данную закономерность демонстрирует рисунок 14.

Рисунок 14 – Встречаемость ХБП в обеих группах пациентов ($p=0,0001$)



Двухфакторный дисперсионный анализ влияния пола и наличия ХБП на выполнение физической нагрузки показал, что мужчины в исследуемой группе пациентов достоверно сохраняют высокие (по сравнению с женщинами) показатели работоспособности и лучше переносят инотропные стресс-нагрузки лишь в том случае, если ни те, ни другие не страдают хронической болезнью почек ($p<0,05$). Сравнение двух групп мужчин и женщин с признаками ХБП не выявляет существенной разницы в переносимости кардиотренировки. Данная закономерность была оценена по таким параметрам, как время выполнения нагрузки и максимально развивающаяся мощность до появления угрожающих жизни явлений (стенокардия, нарушения ритма) и/или достижения субмаксимальной ЧСС, усталости ног. На рисунках 15 и 16 представлены результаты двухфакторного дисперсионного анализа в виде диаграмм. Время выполнения нагрузки представлено в минутах, мощность нагрузки – в Ваттах.

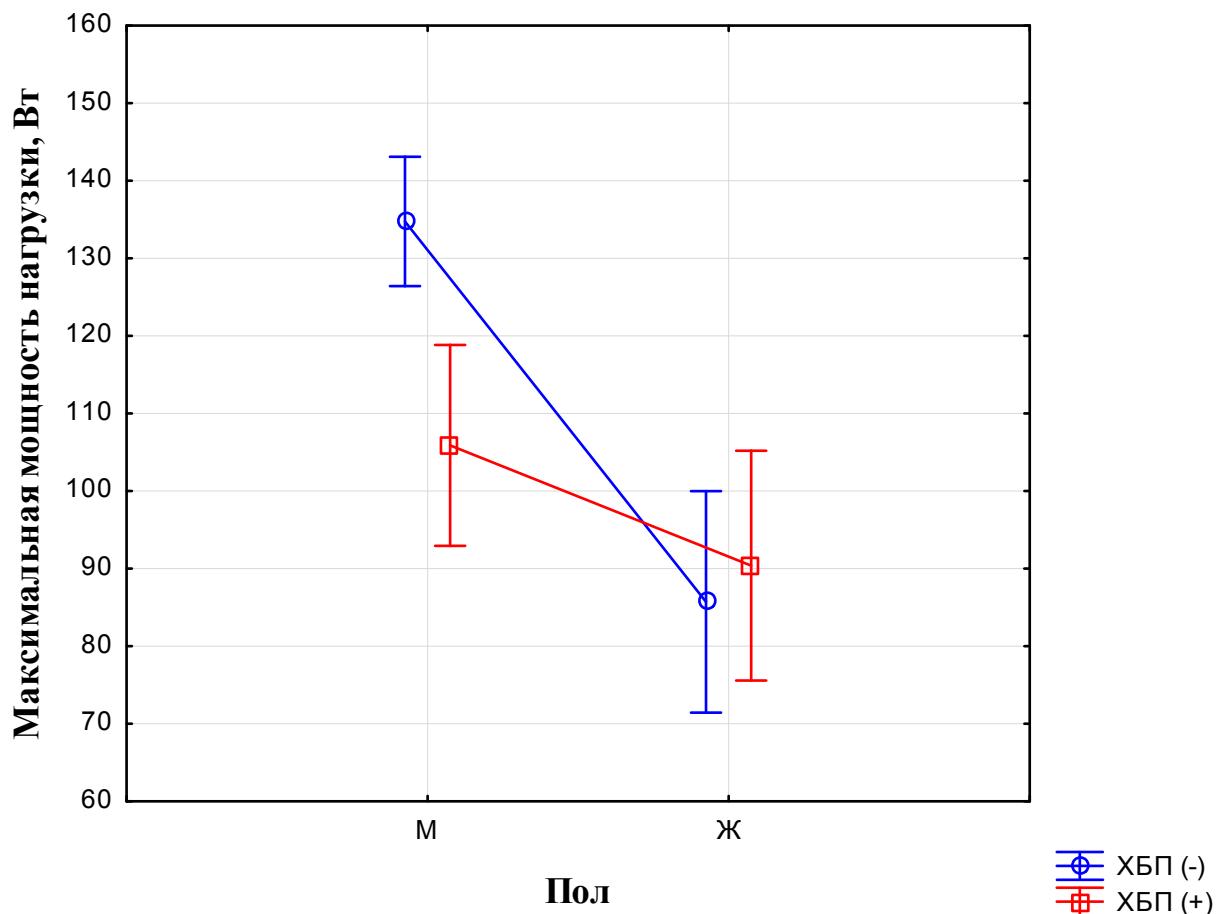
Рисунок 15 - Двухфакторный дисперсионный анализ влияния пола и ХБП на длительность пробы с физической нагрузкой ($p=0,007$)



Данный рисунок демонстрирует значимое снижение времени выполнения физической нагрузки у мужчин, страдающих ХБП, причём у пациентов женского пола данная зависимость не наблюдается. Уже давно известно, что большинство хронических заболеваний провоцируют снижение мышечной массы [78]. В случае ХБП этот процесс предположительно обусловлен некоторой инсулинерезистентностью и снижением сигналинга ИФР-1, повышением продукции глюкокортикоидов, растормаживанием экспрессии миостатина, а также системным воспалительным ответом [98, 124]. Этим, по-видимому, объясняется снижение работоспособности при условии наличия ХБП у мужчин. Женщины же, как известно, в среднем характеризуются меньшей физической выносливостью по сравнению с мужчинами, а снижение переносимости физической нагрузки при ХБП тем выраженнее, чем она была выше изначально, вне заболевания [113]. По всей видимости,

именно этим объясняется отсутствие значимого влияния ХБП на длительность выполнения стресс-нагрузки у женщин.

Рисунок 16 - Двухфакторный дисперсионный анализ влияния пола и ХБП на максимальную мощность пробы с физической нагрузкой ($p=0,011$)

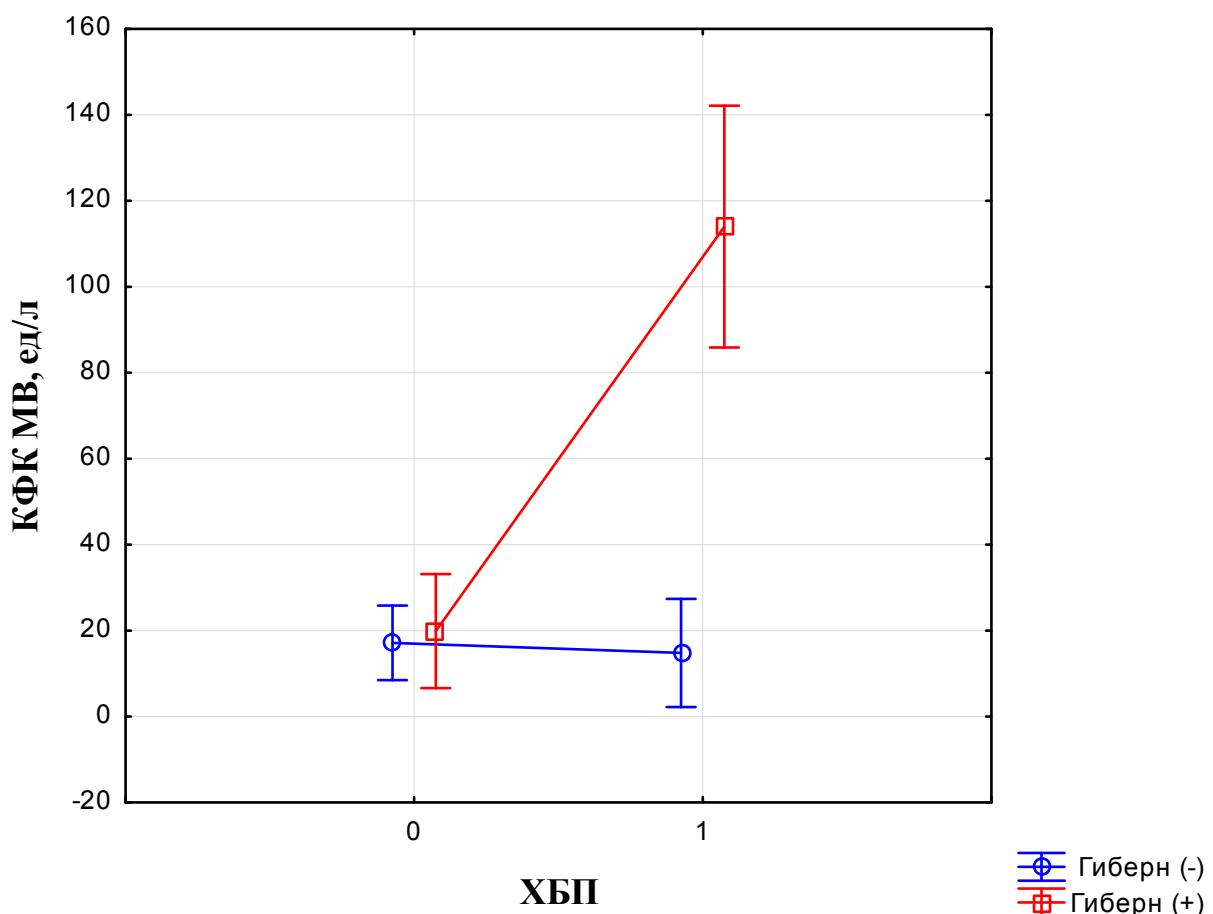


Данная диаграмма подтверждает тезис о том, что ХБП достоверно снижает физическую выносливость мужчин, характеризующихся заведомо лучшими показателями переносимости стресс-нагрузки по сравнению с женщинами той же возрастной категории [113]. Таким образом, по данным нашего исследования, пациентки вне зависимости от сопутствующей почечной патологии, в среднем, характеризуются такой же физической выносливостью, как и мужчины с ХБП.

Также было показано, что наличие ХБП достоверно ассоциировалось с повышением концентрации сердечной фракции креатининфосфоркиназы (КФК МВ), в случае если миокард жизнеспособен ($p=0,0001$). Это можно

объяснить, вероятно, тем, что жизнеспособные участки миокарда, в отличие от соединительной ткани (зона постинфарктного кардиосклероза), способны к выделению в кровь кардиоспецифических маркеров в ответ на длительную ишемию, в то время как наличие ХБП усугубляет течение сердечной патологии – в частности, ИБС [19, 89]. Данную закономерность демонстрирует рисунок 17.

Рисунок 17 - Двухфакторный дисперсионный анализ влияния ХБП и гибернации миокарда на концентрацию КФК МВ в сыворотке крови ($p=0,0001$)



Заключение

По результатам проведенного исследования можно говорить о том, что пациенты с гибернирующим миокардом – это по большей части молодые мужчины, имеющие длительный анамнез по ИБС, редко сочетающийся с гипертонической болезнью ($p<0,05$). Количество эритроцитов у них оказалось достоверно выше, чем у больных без ГМ ($p=0,042$), хоть и оставалось в пределах нормальных значений. Всё это говорит о более благоприятном фоне протекания ИБС у данной группы пациентов, что, вероятно, во многом и обусловило становление гибернации миокарда.

Такие больные в целом характеризуются отсутствием признаков ХБП, что выражается в достоверном различии СКФ в большую сторону относительно тех пациентов, у которых признаки гибернирующего миокарда не были обнаружены ($p=0,002$), распространённость ХБП у таких пациентов оказалась в 4.58 раза ниже по сравнению с первой группой больных (10.34% против 47.37% соответственно, $p=0,0001$). То есть, можно говорить о том, что развитие гибернирующего миокарда препятствует формированию кардиоренального синдрома второго типа. Этот феномен можно объяснить сохранностью рабочих кардиомиоцитов, которые хоть и показывают признаки контракtilльной дисфункции в покое, что визуализируется в виде зон а/гипо/дискинезий при эхокардиографическом исследовании, но способны адекватно увеличивать сократимость в ответ на инотропную стимуляцию. В результате артериальная система почек протектируется от критической гипоперфузии во время стрессовых нагрузок на миокард, и обрывается патологический каскад, приводящий к усугублению ХСН перегрузкой объёмом и системному фиброзированию, проявляющемуся, в первую очередь, кардио- и нефросклерозом, через активацию ренин-ангиотензин-альдостерновой системы [47, 48].

Было показано, что исключение КРС второго типа и, соответственно, ХБП у пациентов отражалось в виде значимого прироста физической выносливости по сравнению с больными с повреждением почек ($p=0,007$).

Объяснить данный феномен можно тем, что ХБП как любое хроническое заболевание провоцирует снижение мышечной массы [78], а происходит это вследствие инсулинерезистентности и снижения сигналинга ИФР-1, повышением продукции глюкокортикоидов, растормаживанием экспрессии миостатина, а также системным воспалительным ответом [98, 124]. Этот вывод был сделан на основе анализа взаимосвязи наличия или отсутствия ХБП и таких показателей переносимости физической нагрузки, как её длительность (в минутах) и максимально развиваемая мощность (в Ваттах) до появления угрожающих жизни явлений (стенокардия, нарушения ритма) и/или достижения субмаксимальной ЧСС, усталости ног.

Связь между гибернирующим миокардом и повышенным уровнем КФК МВ при наличии ХБП по сравнению с теми же параметрами, но у пациентов без ГМ доказывает, во-первых, сохранность гибернирующих кардиомиоцитов, которые в силу своей жизнеспособности характеризуются возможностью к выделению в кровь кардиоспецифических маркеров в ответ на длительную ишемию [19], а во-вторых, взаимосвязь между почечной и сердечной функцией, которая в данном контексте проявляется усугублением ИБС на фоне развивающейся ХБП [12]. При снижении СКФ усиливается синтез коллагена I и III типов в интерстиции миокарда, то есть активируются процессы фиброзирования, в связи с чем вероятность развития гибернирующего миокарда снижается [44, 121]. Таким образом, у части больных имеет место быть уже ренокардиальный синдром как следствие КРС второго типа – формируется так называемый «порочный круг», субстратом которого является глобальная общность регуляции функции сердца и почек или кардиоренальная ось [109].

По нашим данным, эпизоды ОИМ достоверно снижают вероятность развития гибернации миокарда ($p=0,034$), то есть отсутствие ОИМ у исследуемой группы пациентов являлось благоприятным фоном для запуска и становления адаптивных процессов в кардиомиоцитах и ассоциировалось с

развитием гибернации сердечной мышцы. Такие результаты, видимо, связаны с тем, что пациенты из первой группы, в большинстве своём, перенесли трансмуральные инфаркты, или их коронарное русло, по сравнению с больными второй группы, характеризовалось меньшей степенью развитости коллатерального кровотока, что не позволило кардиомиоцитам запустить генетико-метаболические программы выживания в условиях тотальной ишемии. Ведь сам факт наличия ОИМ не исключает развития гибернации – наоборот, по данным некоторых исследователей перенесённые мелкоочаговые инфаркты при условии хорошего коллатерального кровотока являются типичным фоном для развития не только станнированного, но и гибернирующего миокарда [16, 25].

Что касается влияния лекарственной терапии на становление гибернации миокарда, была выявлена отрицательная корреляция между приёмом бета-адреноблокаторов и ГМ. Несмотря на достоверно меньшую частоту приёма ББ у пациентов с гибернирующим миокардом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,041$), не было выявлено существенных отличий в показателях работы сердца в покое (в частности, ЧСС и ФВЛЖ) у обеих групп больных ($p>0,05$). То есть, у пациентов, не принимавших ББ, но с диагностированной гибернацией, сердце, в целом, работает в таком же экономном режиме, как и у пациентов первой группы, среди которых большинство осуществляло регулярный приём ЛС данной группы. Этот факт подтверждает основную концепцию гибернирующего миокарда как активного приспособительного процесса, самостоятельно запускающегося в ответ на ишемию, и косвенно указывает на его наличие у пациентов второй группы [19].

Те же данные были получены и относительно приёма петлевых диуретиков – больные с ГМ принимали эти ЛС в 7.5 раз меньше (распространённость менее 3%), чем пациенты из первой группы ($p=0,012$). Это, во-первых, говорит о том, что миокардиальный резерв был несколько

выше у больных с ГМ, что согласуется с современными представлениями о гибернации [19]. Во-вторых, можно с уверенностью утверждать, что СКФ у больных второй группы является истинным по сравнению с пациентами первой - без приёма ПД СКФ у последних была бы существенно ниже и без того невысоких показателей, в среднем на 20% меньших, чем у больных с ГМ, что уже является достоверным различием по данному параметру ($p=0,002$). Этим подтверждается ранее высказанный нами тезис о положительном влиянии ГМ на состояние и функцию почек, что приводит к меньшей вероятности развития КРС второго типа у больных с гибернирующим миокардом.

По нашим данным приём верошпирона достоверно ассоциировался с увеличением вероятности формирования гибернирующего миокарда, а именно – в 4,3 раза. Данную закономерность можно объяснить свойством верошпирона подавлять фиброзирование, что благоприятно отражается, в том числе, на сохранности архитектоники миокарда и почечной ткани [104], вследствие чего, по-видимому, наблюдается восстановление слаженной работы кардиоренальной оси, и кардиомиоциты получают возможность для становления адаптивных процессов, ведущих к гибернации сердечной мышцы.

Относительно лекарственных средств других групп, не удалось обнаружить достоверной разницы в их приёме между пациентами без гибернации миокарда и с её признаками ($p>0,05$). То есть, по данным нашего исследования, прием ингибиторов АПФ или БРА не способствует увеличению вероятности формирования гибернирующего миокарда, несмотря на принципиальную возможность снижать увеличенную массу миокарда. Вероятно, это связано с низкой распространённостью ГЛЖ и приёма этих ЛС среди всех обследованных пациентов - в частности, БРА получали лишь 9% наших больных.

Выводы

1. Наличие признаков гибернирующего миокарда у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа ассоциируется со следующими клинико-биохимическими особенностями: возраст старше 55 лет, меньшее число эритроцитов, наличие признаков хронической болезни почек. Вероятность формирования гибернирующего миокарда увеличивается при сочетании с гипертонической болезнью и уменьшается при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² или после перенесенного острого инфаркта миокарда.

2. Пациенты с гибернирующим миокардом обладают значительным функциональным резервом. При проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой длительность выполнения нагрузки у них на 30% выше, а достигнутая максимальная мощность нагрузки на 18% выше, по сравнению с контрольной группой.

3. Гибернирующие кардиомиоциты обладают повышенной проницаемостью, что подтверждается более высоким (на 18% выше) уровнем КФК МВ. Увеличение концентрации фермента в сыворотке крови может служить дополнительным показателем при решении вопроса о проведении плановой реперфузии миокарда.

Список использованной литературы

1. Араблинский А. В. [и др.] Сравнительный анализ ближайших и среднеотдалённых результатов хирургического и эндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца при

- множественном поражении коронарного русла/Клиническая медицина. – 2009. - №9. – С. 15-22.
2. Атрощенко Е. С. Новые ишемические синдромы: новая цель для кардиологов / Е.С. Атрощенко // Сердце. Журнал для практикующих врачей.-2006.-Т. 5. - № 2 (26). – С. 73-78.
 3. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы – новая цель для кардиологов. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2006. Т.5, №2 (26),73–78.
 4. Беленков Ю. Н. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность.-2002. - № 3 (2).-С. 57-58.
 5. Бобров А. Л. Количественные методы анализа в стресс - эхокардиографии / Бобров А. Л., Бобров Л. Л. // Российский кардиологический журнал .— 2014 .— №2.
 6. Бобров А.Л., Бобров Л.Л. Количественные методы анализа в стресс-эхокардиографии. Российский кардиологический журнал 2014, 2 (106): 96-103.
 7. Бойцов С. А. [и др.] Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома/ Кардиологический вестник. – 2010.- Т. V.(XVII). - № 1. – С. 82-86.
 8. Борисенко В. Г. Реакции миокарда на ишемию / В.Г. Борисенко [и др.] // терапевтический архив.-2010. - № 3.-С. 64-67.
 9. Бранд Я. Б. Хирургическое лечение острых расстройств коронарного кровообращения / Я.Б. Бранд.-М.: Гэотар-Медиа, 2007-224 с.
 - 10.Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. Прогноз хирургической и эндоваскулярной коррекции коронарного атеросклероза. Монография. - Томск, 2013.

- 11.Гриценко В. В. Современные высокотехнологичные лучевые методы исследования состояния миокарда в кардиохирургии.-пособие / Гриценко В.В. [и др.] – СПбГМУ имени Павлова, 2007.-44 с.
- 12.Дзяк Г.В., Каплан П.А. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. - Днепропетровская медицинская академия. Журнал «Почки» 2012.
- 13.Капелько В. И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В.И. Капелько // Кардиология.-2005. -№ 9.-С. 55-61.
- 14.Карпов Р. С. Коронарная сердечная недостаточность: Коллективная монография, посвящённая 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН и 20-летию Филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр» / под общей редакцией Карпова Р.С.-Т.: STT, 2005.-716 с.
- 15.Курапеев И. С. Прогнозирование непосредственных результатов операции прямой реваскуляризации миокарда на основе анализа факторов риска / И.С. Курапеев [и др.] // Вестник аритмологии.-2001. - № 1.-С. 59-63.
- 16.Лутай М. И. Клиническое значение оценки регионарных нарушений сократимости левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца / Лутай М. И. [и др.] // Украинский кардиологический журнал.- 2009. - № 1.- С. 40-46.
- 17.Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно–сосудистых лекарственных средств. 2–е издание. М., Бином. 2002.
- 18.Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты) // Терапевтический архив. — 2011. — № 12. — С. 5-11. Мухин

- Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. — 2003. — № 11. — С. 50-55.
- 19.Патрикеев А.В., Рудман В.Я., Максимкин Д.А. Современная стратегия лечения больных с гибернированным миокардом// Клин. мед. 2015; 93 (4):25-30.
- 20.Рыбакова М. К. Эхокардиография: практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Рыбакова М.К. [и др.]- изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008.-544 с.
- 21.Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В. Возможности стресс-эхокардиографии при хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;82 (1):56–64.
- 22.Сайдова М. А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда / Сайдова М. А. // Кардиология. 2005.- № 9. - С. 47-54.
- 23.Седов В.П. Стress-эхокардиография/ Седов В.П. [и др.] –М., 2000.-152 с.
- 24.Сидоренко Г. И. Новые ишемические синдромы: руководство по кардиологии/ Сидоренко Г. И. – Минск, Беларусь, 2003. – С. 277-289.
- 25.Сидоренко Г. И. Острый коронарный синдром: как оценить насколько острым является острый коронарный синдром / Сидоренко Г.И. // Медицина неотложных состояний-2006. – Т.3. - №4. - С. 31-36.
- 26.Фролов Б.А. Введение в клиническую патофизиологию органов и систем: учебное пособие /сост. Д.А. Еникеев, Э.Н.Хисамов, В.Н. Павлов, Е.А. Нургалеева, Д.В. Срубилин, Г.А.Байбурина, В.И. Лехмус, Г.Г. Халитова, Е.Р.Фаршатова,.–Уфа: изд.-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России,- 2016.- С. 36-37.

- 27.Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - с. 176
- 28.Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - с. 402-403
- 29.Шиллер Н. Б. Клиническая эхокардиография, второе издание / Н.Б. Шиллер [и др.] –М.: Практика, 2005.-344 с.
- 30.Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // РМЖ. 2007. №9. С. 686.
- 31.Яковлева Л.Н. Особые состояния миокарда при ишемии / Л.Н. Яковлева [и др.] // Диабет и сердце.-2010. - № 6 (142).- С. 22-28.
- 32.Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). www.ADQI.org (доступ от 10.01.2013).
- 33.Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al..Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction.Circulation.2004;109:2411–2416.
- 34.Adams J. N. Incidence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with trombolysis / J. N. Adams et al. // Heart 1996.-1996.- Vol. 75.-P.442-446.
- 35.Agarwal L. et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Ultrasound 2012; 30:10-47.
- 36.Allman KC. Noninvasive assessment myocardial viability: current status and future directions.J Nucl Cardiol.2013;20:618–637.
- 37.Arruda-Olson A, Juracan E, Mahoney D et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? J Am Coll Cardiol. 2002;39 (4):625–631.

- 38.Baer FM, Theissen P, Crnac J, et al..Head to head comparison of dobutamine-transesophageal echocardiography and dobutamine-magnetic resonance imaging for the prediction of left ventricular functional recovery in patients with chronic coronary artery disease.Eur Heart J.2000;21:981–991.
- 39.Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // Intensive. Care. Med. — 2009. — 35. — 871-881.
- 40.Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, Anker SD, Anand I, Bellomo R, Berl T, et al: Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1406-1416.
- 41.Bertram Kasikse. KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease/ Kidney international supplements. Volume 3. Issue 1. January 2013.
- 42.Bito V. Cellular Mechanisms of Contractile Dysfunction in Hibernating Myocardium / V. Bito et al. // Circulation Research.- 2004.-Vol. 94.-P. 794-801.
- 43.Bogaert, Jan MD, PhD. Comprehensive Evaluation of Hibernating Myocardium: Use of Noninvasive Imaging. Journal of Thoracic Imaging: May 2014 - Volume 29 - Issue 3 - p 134–146. TABLE 1 Strengths and Weaknesses of Current Myocardial Viability Imaging Techniques.
- 44.Bogaert, Jan MD, PhD; Gheysens, Olivier MD, PhD; Dymarkowski, Steven MD, PhD; Goetschalckx, Kaatje MD// Comprehensive Evaluation of Hibernating Myocardium: Use of Noninvasive Imaging. Journal of Thoracic Imaging: May 2014 - Volume 29 - Issue 3 - p 134–146.

- 45.Bolli R. Regeneration of the human heart – no chimera? /R. Bolli //N. Engl. J. Med.-2002.-Vol.-346. – N1.-P.55-56.
- 46.Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al..Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction.N Engl J Med.2011;364:1617–1625.
- 47.Braam B, Joles JA, Danishwar AH, et al: Cardiorenal syndrome - current understanding and future perspectives. Nat Rev Nephrol 2014;10:48-55.
- 48.Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE.Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability.Circulation.2008;117:103–114.
- 49.Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — 24. — 186-193.
- 50.Chen L. Differential Progression of Complex Culprit Stenosis in Patient with Stable and Unstable Angina Pectoris. / L. Chen et al. // JAAC. – 1996. – Vol. 28.-N 3.-423 P.
- 51.Christophe Depre, Song-Jung Kim, Anna S. John et al. Program of Cell Survival Underlying Human and Experimental Hibernating Myocardium// Circulation Research. 2004; 95:433-440.
- 52.Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, Uriel N, Cotter G: Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. Heart Fail Rev 2012;17:177-190.
- 53.Coresh1 J., Stevens L., Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — 23(8). — 1122-1125.
- 54.Costa E, et al. Inflammation, T-Cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. J Clin Immunol. 2008;28:268–275.

- 55.Cruz D.N. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI).
- 56.Cruz DN, Bagshaw SM: Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol* 2010;2011:351291.
- 57.Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A: Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardiorenal syndromes. *Semin Nephrol* 2012;32:79-92.
- 58.Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1533-1545.
- 59.Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, van Veldhuisen DJ, Montagna L, Cosmi F, Tognoni G, et al: Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:2705-2712.
- 60.Damman K, van der Harst P, Smilde TD, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL: Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2012;98:319-324.
- 61.Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, Bonventre JV, Voors AA, Hillege HL: Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010;96:1297-1302.
- 62.Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL: Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin, a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:997-1000.

- 63.Dandel M. et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. Current Cardiology reviews 2009; 5:133-48.
- 64.Dib N. Endoventricular transplantation of allogenic skeletal myoblasts in a porcine model of myocardial infarction / N. Dib et al. // J. Endovasc. Ther. – 2002.-Vol. 9. – P. 313-319.
- 65.Dilsizian V., Perrone-Filardi P., Cannon R. et al. Comparison of exercise radionuclide angiography with thallium SPECT imaging for detection of significant narrowing of the left circumflex coronary artery// Am. J Card 1991. – Vol. 68, №4. – P.320-8.
- 66.Dymarkowski S, Ni Y, Miao Y, et al..Value of T2-weighted magnetic resonance imaging early after myocardial infarction in dogs: comparison with bis-gadolinium-mesoporphyrin enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging and functional data from cine magnetic resonance imaging.Invest Radiol.2002;37:77–85.
- 67.Entin-Meer M, Ben-Shoshan J, Maysel-Auslender S, Levy R, Goryainov P, Schwartz I, Barshack I, Avivi C, Sharir R, Keren G: Accelerated renal fibrosis in cardiorenal syndrome is associated with long-term increase in urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels. Am J Nephrol 2012;36:190-200.
- 68.Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999 // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — 16. — 489-495.
- 69.Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — 50. — 768-777.

- 70.Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al: Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:99-111.
- 71.Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, Trahan P, Major B, Arcement LM: Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2010;12:861-865.
- 72.Heusch G. Hibernating myocardium / G. Heusch // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78. - №4. – P. 1055-1085.
- 73.Heusch G. Hibernating myocardium. New answers, Still More Questions! / G. Heusch et al. // *Circulation Research* – 2002. – Vol. 91. - №4. – P. 863.
- 74.Heusch G. Myocardial hibernation: adaptation to ischemia / G. Heusch et al // *News Physiol. Sci.* – 1996. – Vol. 11. - №4. – P. 166-170.
- 75.Hoffmann R. et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress Echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:330-6.
- 76.Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF, et al..Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram.*Circulation*.1974;49:1063–1071.
- 77.Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Hostetter TH, Brenner BM: Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res* 1984;55:669-675.
- 78.Kalantar-Zadeh K, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovacsy CP. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:89–94.

- 79.Kim T.a,c,f · Kovesdy C.P.d · Amin A.N.b · Kalantar-Zadeh K.a,c,e. Current and Potential Therapeutic Strategies for Hemodynamic Cardiorenal Syndrome Obi Y.a, c . Cardiorenal Med 2016;6:83-98.
- 80.Kishimoto T, Maekawa M, Abe Y, Yamamoto K: Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. Kidney Int 1973;4:259-266.
- 81.Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // Am. J. Cardiol. — 2007. — 99(7). — 939-942.
- 82.Lekawanvijit S, Kompa AR, Zhang Y, Wang BH, Kelly DJ, Krum H: Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012;302:H1884-H1893.
- 83.Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al..Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association.Circulation.2010;121:e46–e215.
- 84.Lu J, Wang X, Wang W, Muniyappa H, Deshmukh A, Hu C, Das K, Mehta JL: Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation. Kidney Int 2012;82:436-444.
- 85.Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al..Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies.Eur Heart J.2005;26:1461–1474.
- 86.Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, et al..Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease.J Am Coll Cardiol.2003;42:505–512.

87. McAlister F. A. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure / F. A. McAlister et al. // Ann. Intern. Med. — 2004/-Vol/ 101. — P. 48-60.
88. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // Am. J. Kidney Dis. — 2008. — 51(4 Suppl 2). — 38-45. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // Eur. Heart. J. — 2006. — 8(suppl. B). — B4-B12.
89. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, et al: Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol 2013;182:82-98.
90. McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds): ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 117-136.
91. Mesotten L, Maes A, Hambye AS, et al..Nuclear cardiology, part IV: viability.J Nucl Med Technol.1999;27:93–102.
92. Mordi I., Stanton T, Carrick D., McClure J. // Comprehensive Dobutamine Stress CMR Versus Echocardiography in LBBB and Suspected Coronary Artery Disease. JACC: Cardiovascular Imaging, 2014-05-01, Volume 7, Issue 5, Pages 490-498.
93. Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, Flo TH, Kjekshus J, Hulthe J, Wikstrand J, McMurray J, van Veldhuisen DJ, Gullestad L, et al: The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA. J Intern Med 2012;271:436-443.

- 94.Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T: Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF- β and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1314-1322.
- 95.Opie L.H. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопрекция миокарда и их роль в клинической кардиологии в прошлом и будущем. *Медикография*. 1999. 21 (2), 65–73.
- 96.Pellikka P.A., Nagueh S.F., Elhendi A.A., et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 2007;20:1021-41.
- 97.Pellikka PA, Nagueh ShF, Elhendi AA et al. American society of echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20 (9): 1021–1041.
- 98.Peng H, Cao J, Yu R, Danesh F, Wang Y, Mitch WE, et al. CKD Stimulates muscle protein loss via rho-associated protein kinase 1 activation. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:509–519.
- 99.Picano E. Stress Echocardiography. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. – 612 p.
- 100.Picano E. Stress Echocardiography. 4th ed. Heidelberg, Germany:Springer Verlag; 2003.
- 101.Picano E. Stress echocardiography. Berlin: Springer; 2008.
- 102.Platel MR, White RD, Abbara S, et al. ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR appropriate utilization of cardiovascular imaging in heart failure. A joint report of the American College of Radiology Appropriateness Criteria

Committee and the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force.J Am Coll Cardiol.2013;61:2207–2231.

- 103.Rafiq K, Noma T, Fujisawa Y, Ishihara Y, Arai Y, Nabi AH, Suzuki F, Nagai Y, Nakano D, Hitomi H, et al: Renal sympathetic denervation suppresses de novo podocyte injury and albuminuria in rats with aortic regurgitation. Circulation 2012;125:1402-1413.
- 104.Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N: The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. J Am Soc Nephrol 2008;19:1459-1462.
- 105.Rigo F. et al. Coronary flow reserve evolution in stress-echocardiography laboratory. J Cardiovasc Med 2006; 7:472-9.
- 106.Rizhen Yu et al. Suppression of muscle wasting by the plant-derived compound ursolic acid in a model of chronic kidney disease. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle Volume 8, Issue 2 April 2017. Pages 327–341.
- 107.Roghi A., Savonitto S., Cavallini C. et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality // J. Cardiovasc. Med. — 2008. — 9. — 375-381.
- 108.Romero J, Xue X, Gonzalez W, et al..CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease. A meta-analysis of prospective trials.JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5:494–508.
- 109.Ronco C, Haapio M, House AA, et al: Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539.
- 110.Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. Cardiorenal Syndromes in Critical Care // Contrib. Nephrol. — Basel, Karge, 2010. — Vol. 165.

- 111.Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart. J. — 2010. — 31. — 703-711.
- 112.Rosa Sicari, Petros Nihoyannopoulos, Arturo Evangelista. Рекомендации Европейской Эхокардиографической Ассоциации. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 2.
- 113.Roshanravan B et al. Exercise and CKD: Skeletal Muscle Dysfunction and Practical Application of Exercise to Prevent and Treat Physical Impairments in CKD. Am J Kidney Dis. 2017 Apr 18. pii: S0272-6386(17)30544-9.
- 114.Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM: Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. Ann Thorac Surg 2009;87:1072-1078.
- 115.Santopinto J.J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE)/ J.J. Santopinto [et al.]// Heart. 2003. №89. P. 1003-1008.
- 116.Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al..Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes.Curr Probl Cardiol.2007;32:375–410.
- 117.Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al..Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes.Curr Probl Cardiol.2007;32:375–410.
- 118.Schroeder MA, Swietach P, Atherton HJ, et al..Measuring intracellular pH in the heart using hyperpolarized carbon dioxide and bicarbonate: a ¹³C and ³¹P magnetic resonance spectroscopy study.Cardiovasc Res.2010;86:82–91.
- 119.Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, et al..Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium. A magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment.Circulation.2005;112:3289–3296.

- 120.Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the “biphasic” response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion.J Am Coll Cardiol.1995;26:26–32.
- 121.Shah BN, Khattar RS, Senior R.The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era.Eur Heart J.2013;34:1323–1334.
- 122.Shah DJ, Kim HW, James O, et al..Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease.JAMA.2013;309:909–918.
- 123.Shaw L, Vasey C, Sawada S et al. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. Eur Heart J. 2005;26 (5):447–456.
- 124.Shin J, Tajrishi MM, Ogura Y, Kumar A. Wasting mechanisms in muscular dystrophy. Int J Biochem Cell Biol 2013;45:2266–2279.
- 125.Sicari R, Pasanisi E, Venneri L et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. J Am Coll Cardiol. 2003;41 (4):589–595.
- 126.Sicari R. et al. Stress-echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE). Eur J Echocardiography 2008; 9:415-37.
- 127.Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. Рекомендации Европейской Эхокардиографической Ассоциации. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 2.
- 128.Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Tong W, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Starling RC, et al: Impact of

- myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure. J Card Fail 2008;14:394-399.
- 129.The EAE Textbook of Echocardiography. Edited by Gaiuto L. et al. New-York: Oxford University press; 2011.
- 130.The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // EHJ. — 2007. — 28. — 1462-1536.
- 131.Wijns W, Vatner SF, Camici PG.Hibernating myocardium.N Engl J Med. 1998;339:173–181.
- 132.Zannad F, Dousset B, Alla F: Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. Hypertension 2001; 38: 1227–1232.

Перечень условных обозначений и символов

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АПФ – ангиотензин - превращающий фермент

АТ II - ангиотензин II

АФК – активные формы кислорода

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ББ – бета-адреноблокаторы

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

иАПФ – ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

ИЛ -18 – интерлейкин – 18

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

КДО – конечно – диастолический объем

КРС – кардиоренальный синдром

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛС – лекарственное средство

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОИМ – инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОХС – общий холестерин

ПД – петлевые диуретики

ПО – программное обеспечение

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

САД – sistолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЭхоКГ – эхокардиография

СРБ - С-реактивный белок

KIM-1 - молекула почечного повреждения-1

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов