

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Том 11 №3 2020
Vol. 11 №3 2020

ГЕНЕТИКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Ассоциация полиморфизма -1171 5А/6А гена матричной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией

ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Сроки госпитализации и выполнения эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике

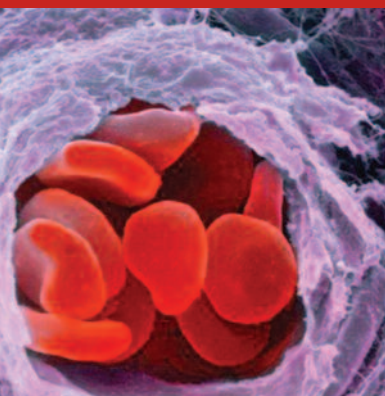
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии

Роль матричных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда

ГЕМОДИАЛИЗ В КАРДИОЛОГИИ

Влияние процедуры гемодиализа на эхокардиографические параметры





CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Том 11 №3
2020

orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, кардиологической и кардиосоматической реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Барбараш О.Л. (Кемерово) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Задонченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Карпов Р.С. (Томск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Никитин Ю.П. (Новосибирск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Галевич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кухарчук В.В. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Мазаев А.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.
Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Международная редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкона, Италия) – проф.
Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.
Downey H.F. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.
Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.
Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.
Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
Адрес: 170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

Общий тираж: 10 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2020 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpmrp.ru

Главный редактор
издательства:
Борис Филимонов
Исполнительный директор:
Эвелина Батова
Научный редактор:
Е.А. Горбачева
Литературный
редактор-корректор:
М.Э. Витвицкая
Дизайн, верстка:
Д.А. Антонова

 объединённая
редакция

Издатель: ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106
Отдел рекламы и маркетинга:
Светлана Огнева
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Отдел подписки:
podpiska@omnidocor.ru

CONSILIUM
MEDICUM



CardioComatika

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

orscience.ru

Vol. 11 № 3
2020

“CardioSomatics” – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

Editor-in-Chief

**Prof. Aronov D.M., MD (Moscow),
Honored Scientist of the Russian Federation**

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Barbarash O.L., MD, Associate Member of Russian Academy (Kemerovo)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician of Russian Academy (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician of Russian Academy (Novosibirsk)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

Prof. Boldueva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev A.P., MD (Moscow)
Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)
Prof. Nicoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)
Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)
Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)
Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)
Prof. Downey H.F., MD (Texas, USA)
Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)
Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)
Prof. Vasiliasukas D., MD (Kaunas, Lithuania)

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-64546

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

Address: 82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

Circulation: 10 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue “Pressa Rossii” 13100.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.
The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.
According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2020.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmpru

**Editor-in-Chief
of the Publishing House:**

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science Editor:

Ekaterina Gorbacheva

Literary Editor-proofreader:

Marina Vitvitskaya

Design, layout:

Darya Antonova

Publisher:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Department

of Advertising and Marketing:

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:

podpiska@omnidocor.ru



**CONSILIUM
MEDICUM**

СОДЕРЖАНИЕ

ГЕНЕТИКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Ассоциация полиморфизма -1171 5A/6A гена матричной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией**
О.О. Кузнецова, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, В.Н. Максимов 6

ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Сроки госпитализации и выполнения эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике**
И.Р. Рафаели, А.Ю. Киреева, И.Е. Чернышева, И.Ю. Костянов, Н.В. Церетели, А.В. Азаров, А.В. Степанов, С.П. Семитко 10

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии**
А.В. Логаткина, В.С. Никифоров, С.С. Бондарь, И.В. Терехов, В.К. Парфенюк 16

ОБЗОР

- Роль матричных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда**
В.В. Базылев, Т.В. Канаева 22

ГЕМОДИАЛИЗ В КАРДИОЛОГИИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Влияние процедуры гемодиализа на эхокардиографические параметры и наджелудочковые нарушения ритма сердца**
О.В. Лихачев-Мищенко, А.А. Корниенко, Л.А. Хаишева, А.В. Дюжикова, Н.А. Корниенко, Э.Г. Кадян, А.А. Дюжиков, С.В. Шлык 29

CONTENTS

GENETICS AND HEART DISEASES

ORIGINAL ARTICLE

- Association of polymorphism -1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy**
Oxana O. Kuznecova, Svetlana Yu. Nikulina, Anna A. Chernova, Vladimir N. Maksimov 6

INVASIVE INTERVENTIONS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ORIGINAL ARTICLE

- Terms of admission to the hospital and performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation in real clinical practice**
Ionatan R. Rafaeli, Alexandra Iu. Kireeva, Irina E. Chernysheva, Igor Y. Kostyanov, Nino V. Tsereteli, Alexey V. Azarov, Alexandr V. Stepanov, Sergei P. Semitko 10

PATHOGENETIC ASPECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ORIGINAL ARTICLE

- Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension**
Anna V. Logatkina, Viktor S. Nikiforov, Stanislav S. Bondar', Igor' V. Terekhov, Vladimir K. Parfeniuk 16

REVIEW

- The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling**
Vladlen V. Bazylev, Tatyana V. Kanaeva 22

HEMODIALYSIS IN CARDIOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

- The effect of hemodialysis on echocardiographic parameters and on supraventricular cardiac arrhythmias**
Oleg V. Likhachev-Mishchenko, Alexey A. Kornienko, Larisa A. Khaisheva, Anastasia A. Duzhikova, Natalia A. Kornienko, Eduard G. Kadyan, Alexander A. Dyuzhikov, Sergey V. Shlyk 29

Ассоциация полиморфизма -1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией

О.О. Кузнецова¹, С.Ю. Никулина^{✉1}, А.А. Чернова¹, В.Н. Максимов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

✉ nicoulina@mail.ru

Аннотация

В статье представлено исследование полиморфных аллельных вариантов гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (*MMP-3*) -1171 5A/6A (rs35068180) у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМ). Выявлен новый генетический предиктор развития ДКМ – аллель А и генотип 6A6A гена *MMP-3* -1171 5A/6A (rs35068180).

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма -1171 5A/ гена *MMP-3* с ДКМ различного генеза.

Материал и методы. Основная группа обследуемых – 221 пациент с ДКМ различного генеза, средний возраст – 55,30±9,69 года. Из них группа больных с дилатацией миокарда ишемического генеза (111 человек), среди которых 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Из 221 больного у 110 пациентов не удалось верифицировать причину дилатации миокарда – идиопатическую ДКМ. В данной группе мужчин было 100 (91,5%), женщин – 10 (8,5%). Контрольная группа нашего исследования представлена 221 здоровым человеком без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов – 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные, инструментальные методы обследования, а также коронарография, при подозрении на миокардит – магнитно-резонансная томография сердца. Всем пациентам выполняли генотипирование полиморфизма -1171 5A/6A (rs35068180) гена *MMP-3* с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среди пациентов основной группы с дилатационным ремоделированием миокарда различного генеза аллель 6A задокументирован в 65,8% случаев против 59,3% среди лиц контрольной группы, $p=0,044$. Гомозиготный генотип 6A6A гена *MMP-3* у пациентов основной группы верифицирован у 42,1% пациентов против 32,6% случаев у относительно здоровых лиц ($p=0,099$).

Заключение. В группе пациентов с ДКМ доказано преобладание аллеля 6A и генотипа 6A6A гена *MMP-3*. Предполагаем, что гомозиготность по аллелю 6A приводит к снижению активности транскрипции, изменению уровня стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1-го типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетический полиморфизм, матриксная металлопротеиназа-3.

Для цитирования: Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма -1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы – 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией. *Cardio-Somatika*. 2020; 11 (3): 6–9. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200372

Original Article

Association of polymorphism -1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy

Oxana O. Kuznecova¹, Svetlana Yu. Nikulina^{✉1}, Anna A. Chernova¹, Vladimir N. Maksimov^{1,2}

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ nicoulina@mail.ru

Abstract

The paper describes the investigation of matrix metalloproteinase type 3 (*MMP-3*) -1171 5A/6A gene polymorphic allele's variants (rs35068180) in patients with dilated cardiomyopathy. A allele and 6A6A genotype of *MMP-3* -1171 5A/6A gene (rs35068180) were determined as new genetic predictors of dilated cardiomyopathy development.

Aim. To study the association of polymorphism -1171 5A/ of the *MMP-3* gene with dilated cardiomyopathy of various origins.

Material and methods. The main study group comprised 221 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) of different origin. Their average age was 55.30±9.69 years. Among them there were 111 persons with DCM of ischemic origin, including 99 (89.2%) men and 12 (10.8%) women. The average age of the subjects with DCM was 51.73±9.74 years, the age of the male subgroup was

51.00±8.96 years, and the age of the female subgroup was 57.75±3.71 years. A total of 110 patients with idiopathic cardiomyopathy were included in the study. Among 221 patients, 110 persons did not demonstrate idiopathic dilated cardiomyopathy as the cause of myocardium dilation. This group comprised 100 (91.5%) male patients and 10 (8.5%) female patients. The control group of subjects (221 persons) was represented by healthy people without diseases of the cardiovascular system. The average age of control subjects was 53.6±4.8 years. We examined all patients in the main group using routine laboratory and instrumental methods, as well as coronary angiography. If myocarditis was suspected, we did an MRI of the heart. Genotyping of polymorphism -1171 5A/6A (rs35068180) of the *MMP-3* gene was performed using PCR.

Results. Among patients of the main group with dilated myocardial remodeling of various Genesis, the allele was documented in 65.8% of cases against 59.3% among the control group, $p=0.044$. The homozygous genotype of the *MMP-3* gene in patients of the main group was verified in 42.1% of patients against 32.6% of cases in relatively healthy individuals ($p=0.099$).

Conclusion. We have proved the predominance of 6A allele and 6A6A genotype of the *MMP-3* gene in the group of patients with DCM. It seems that it is homozygous 6A allele that causes a decrease in the activity of the transcription process and change in the level of stromelysin in arterial walls. This contributes to the activation of type 1 procollagenase, extracellular matrix deposition and cardiac muscle remodeling.

Key words: dilated cardiomyopathy, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase-3.

For citation: Kuznecova O.O., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Maksimov V.N. Association of polymorphism -1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 6–9. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200372

ДИ – доверительный интервал
ДКМ – дилатационная кардиомиопатия

ОШ – отношение шансов
MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3-го типа

Введение

Этиология и патогенез развития дилатации миокарда изучаются активно [1]. Благодаря этому классификация кардиомиопатий динамически пополняется и уточняется [2]. Распространенность дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в разных популяциях различна. Регистрируется от 5 до 10 случаев ДКМП на 100 тыс. населения [3]. Причем в настоящее время доказано, что клинические проявления ДКМП определяются мутациями в различных генах и их композициях [4]. Одним из таких исследуемых генов является ген матриксной металлопротеиназы 3-го типа (*MMP-3*). Полиморфизм -1171 5A/6A гена *MMP-3* – это вставка/делеция А в положении 1171 в промоторе гена *MMP-3* [5]. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* определяет количественное значение *MMP-3*. Согласно литературным данным, *MMP-3* участвует в процессах ремоделирования тканей и патологических процессах [6]. Мишенью экспрессии *MMP-3* является миокард [7]. *MMP-3* является активным участником деградации внеклеточного матрикса сердца, что в дальнейшем играет важную роль в ремоделировании сердечной мышцы [8]. Ряд исследователей доказали роль проколлагеназы 1 в активации *MMP-3* [10].

Именно разрушение внеклеточного матрикса проколлагеназами в определенной степени способствует формированию целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13], таких как острый коронарный синдром [14, 15], атеросклероз и рестеноз [16].

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма -1171 5A/ гена *MMP-3* с дилатационной кардиомиопатией различного генеза.

Материал и методы

В исследование включили 221 больного с дилатацией миокарда ишемического генеза и идиопатической кардиомиопатией, средний возраст – 55,30±9,69 года, минимальные значения возраста – 20 лет, максимальные значения возраста – 77 лет. Среди больных – группа пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза (111 человек): 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Из 221 больного у 110 пациентов не удалось верифицировать причину дилатации миокарда – идиопатическую дилатационную кардиомиопатию. В данной группе мужчин было 100 (91,5%), женщин – 10 (8,5%). Контрольная группа нашего исследования представ-

лена 221 здоровым человеком (200 мужчин и 21 женщина) без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов контрольной группы – 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные, инструментальные методы обследования, а также коронарография, при подозрении на миокардит – магнитно-резонансная томография сердца.

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для получения ДНК применяли метод фенол-хлороформной экстракции. Идентификация полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* осуществлялась с помощью метода полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов [17]. Исследование выполняли в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Использовали следующие праймеры (Сибэнзим): прямой 5'-GATTACAGACATGGGTCACA-3', обратный 5'-TTTCAATCAGGACAAGACGAAGTTT-3'. Смесь для полимеразной цепной реакции объемом 25 мкл включала: трис-HCl (pH 9,0) 75 mM, (NH₄)₂ SO₄ 20 mM, Tween-20 0,01%, каждого праймера по 2 мкМ, по 0,2 mM раствора каждого из четырех dNTP, MgCl₂ 2,5 mM, 1,0 единиц Tag полимеразы, 0,5 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95°C/30 с, 52°C/30 с, 72°C/30 с – 30 циклов. Визуализация продукта длиной 120 пн проводилась после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски бромистым этидием. На следующем этапе к амплификату добавляли 10 ед. эндонуклеазы рестрикции MhoI (Сибэнзим). Рестрикцию проводили при 37°C не менее 8 ч. Продукт амплификации при наличии 5A аллеля разрезается на два фрагмента 97 и 23 пн. Визуализация продуктов проводилась после электрофореза в 6% полиакриламидном геле.

Пакет статистических программ Statistica v. 7.0 использован для обработки полученного материала. Распределение частот генотипов полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* в контрольной выборке соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,6977$). Маркеры гена *MMP-3* с риском развития кардиомиопатии верифицировали, используя отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Заключение об отсутствии ассоциативной связи прописывали при ОШ равном 1, ОШ бо-

Таблица 1. Анализ ассоциаций полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП и здоровых пациентов					
Полиморфный аллельный вариант	ДКМП (n=221)		Контроль (n=221)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	93	42,1	72	32,6	0,39
5А/6А	105	47,5	118	53,4	0,464
5А/5А	23	10,4	31	14,0	0,247
Итог	221	100,0	221	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	291	65,8	262	59,3	0,044
Аллель 5А	151	34,2	180	40,7	
Итог	442	100,0	442	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,324 [1,007–1,740]				
6А/6А	93	42,1	72	32,6	0,039
5А/6А+5А/5А	128	57,9	149	67,4	
Итог	221	100,0	221	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,504 [1,020–2,216]				

Таблица 2. Процентные соотношения анализа полиморфизма 5А/6А гена <i>ММР-3</i> - 1171 среди больных с ДКМП мужчин в сравнении с группой здоровых мужчин					
Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, мужчины (n=199)		Контроль, мужчины (n=199)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	83	41,7	65	32,7	0,062
5А/6А	95	47,7	106	53,3	0,270
5А/5А	21	10,6	28	14,1	0,065
Итого	199	100,0	199	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	261	65,6	236	59,3	0,067
Аллель 5А	137	34,4	162	40,7	
Итого	398	100,0	398	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,307 [0,980–1,743]				
6А/6А	83	41,7	65	32,7	0,062
5А/6А +5А/5А	116	58,3	134	67,3	
Итого	199	100,0	199	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,475 [0,980–2,220]				

Таблица 3. Итоговые данные полиморфизма 5А/6А гена <i>ММР-3 - 1171</i> среди больных с ДКМП женщин и женщин контрольной группы					
Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, женщины (n=12)		Контроль, женщины (n=22)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	3	25,0	7	31,8	0,677
5А/6А	8	66,7	12	54,5	0,494
5А/5А	1	8,3	3	13,6	0,649
Итого	12	100,0	22	100,0	0,951
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	14	58,3	26	59,1	
Аллель 5А	10	41,7	18	40,9	
Итого	24	100,0	44	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969 [0,353–2,660]				
6А/6А	3	25,0	7	31,8	0,677
5А/6А+5А/5А	9	75,0	15	68,2	
Итого	12	100,0	22	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,714 [0,146–3,485]				

лее 1 указывало на положительную ассоциативную связь аллеля или генотипа с кардиомиопатиями,

при ОШ менее 1, т.е. при отрицательной ассоциативной связи аллеля или генотипа с кардиомиопатиями верифицировали «протективный фактор» заболевания.

Данная работа одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» от 07.2016. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации. Каждый пациент перед началом исследования подписывал добровольное информированное согласие. Проведение исследования также одобрено локальным Этическим комитетом НИИТГМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Все лица контрольной группы давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Для выявления генетической основы подверженности полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 в развитии ДКМП мы сравнивали частоту генотипов и аллелей по принципу «случай–контроль» у 221 пациента с диагнозом ДКМП и 221 условно здорового пациента (табл. 1).

Гетерозиготный генотип 5А/6А у пациентов с ДКМП верифицирован в наибольшем проценте случаев – 47,5%, гомозиготный генотип 6А/6А среди больных с ДКМП – 42,1%, редкий гомозиготный генотип 5А/5А – 10,4%. В контрольной группе максимальное количество пациентов соответствовало гетерозиготному генотипу 5А/6А – 53,4%. Соотношение гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6А/6А и гомозиготного генотипа 5А/5А по редкому аллелю получено как 32,6 и 14,0% (см. табл. 1). Таким образом, в группе пациентов с ДКМП по сравнению с группой здоровых лиц отмечается статистически значимое преобладание аллеля 6А и генотипа 6А/6А. Аллель 6А (65,8% против 59,3%, $p=0,044$) и генотип 6А/6А (42,1% против 32,6%, $p=0,099$) у пациентов с ДКМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля.

Важным моментом научного исследования является и выявление полового диморфизма в исследуемых группах, что представлено в дальнейших результатах. Процентные соотношения анализа полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП мужчин указаны в табл. 2.

Процент распространенного гомозиготного генотипа 6А/6А среди больных мужчин с ДКМП согласно результатам исследования получен как 41,7%, частоты гетерозиготного генотипа 5А/6А и редкого гомозиготного генотипа 5А/5А определены как 47,7 и 10,6% соответственно. В контрольной группе мужского пола верифицирован наибольший процент мужчин с гетерозиготным генотипом 5А/6А – 53,3%. Частоты других генотипов в группе здоровых мужчин получены в меньшем проценте случаев: гомозиготный генотип по распространенному аллелю 6А/6А – 32,7%, гомозиготный генотип 5А/5А по редкому аллелю – 14,1%. Не получены статистически значимые различия ни по одному из генотипов при сравнении пациентов основной и контрольной групп (см. табл. 2).

Итоговые данные полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП женщин и женщин контрольной группы демонстрирует табл. 3.

Соотношение генотипов в основной группе женского пола распределилось следующим образом: гетерозиготный генотип 5А/6А – 66,7%, распространенный гомозиготный генотип 6А/6А среди больных женщин с ДКМП – 25,0%, редкий гомозиготный генотип 5А/5А – 8,3%. В контрольной группе задокумен-

тировано максимальное количество лиц женского пола – носителей гетерозиготного генотипа 5A/6A – 54,5%. Число женщин контрольной группы с гомозиготным генотипом по распространенному аллелю 6A/6A – 31,8%, с гомозиготным генотипом 5A/5A по редкому аллелю – 13,6% (см. табл. 3).

Обсуждение и заключение

Согласно полученным нами данным аллель 6A (65,8% в группе больных с дилатацией миокарда различного генеза против 59,3% в группе здоровых лиц, $p=0,044$) и генотип 6A/6A (42,1% у пациентов основной группы по сравнению с 32,6%, $p=0,039$) у пациентов с ДКМП встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. Резюмируя результаты, получаем следующее: показана ассоциация аллеля 6A и генотипа 6A/6A полиморфного локуса -1171 5A/6A гена MMP-3 с ДКМП. Последовательность нуклеотидов в промоторе гена влияет на эффективность связывания регулирующих веществ. Носители разных аллелей отличаются уровнем экспрессии гена и, как следствие, уровнем белка в тканях-мишенях. У носителей аллеля 6A и генотипа 6A/6A экспрессия в миокард снижается, активируется проколлагеназа 1-го типа. Это способствует отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы. Результаты нашего исследования отличаются от результатов L. Tang и соавт. [18] в китайской популяции, которые доказали преобладание аллеля 5A гена MMP-3 у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Понятно, что данная популяция отличается от европеоидов. Таким образом, в нашем исследовании показана ассоциация аллеля 6A и генотипа 6A/6A полиморфного локуса -1171 5A/6A гена MMP-3 с ДКМП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
2. Барт БЯ, Беневская ВФ. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция). *Терапевтический архив*. 2004; 79 (1): 12–7. [Bart BY, Benevskaya VF. Dilated cardiomyopathy in therapeutic and cardiological practice (lecture). *Therapeutic Archive*. 2004; 79 (1): 12–7 (in Russian)]

3. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: A population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117 (2): 117–23. DOI: 10.7326/0003-4819-117-2-117
4. Startari U, Taylor MR, Sinagra G et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3 (4): 378–85.
5. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res* 2003; 92 (11): 1254–61. DOI: 10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA
6. Капелько ВИ. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. *Кардиология*. 2001; 41 (6): 49–55. [Kapelko VI. Myocardial Remodeling: The Role of Matrix Metalloproteinases. *Kardiologia*. 2001; 41 (6): 49–55 (in Russian).]
7. Li J, Schwimbeck PL, Tschöpe C et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res* 2002; 56 (2): 235–47. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00546-1
8. Benjamin IJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. *J Invest Med* 2001; 49 (5): 381–97. DOI: 10.2310/6650.2001.33783
9. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89 (3): 201–10. DOI: 10.1161/bb1501.094396
10. Hunt MJ, Aru GM, Hayden MR et al. Induction of oxidative stress and disintegrin metalloproteinase in human heart end-stage failure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283 (2): L239. DOI: 10.1152/ajplung.00001.2002
11. Hojo Y, Ikeda U, Ueno S et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65 (2): 71–5. DOI: 10.1253/jcj.65.71
12. Mittal B, Mishra A, Srivastava A et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv Clin Chem* 2014; 64: 1–72. DOI: 10.1016/b978-0-12-800263-6.00001-x
13. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (3): 636–45. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.07.015
14. Гайкова ЛБ, Кулбачик ГА, Нестерова НН и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник аритмологии*. 2009; 58: 52–9. [Gaykova LB, Kulbarchik GA, Nesterova NN et al. Modern laboratory markers in determining the prognosis for acute coronary syndrome and monitoring therapy. *Journal of arrhythmology*. 2009; 58: 52–9 (in Russian).]
15. Humphries SE, Martin S, Cooper J et al. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP-3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet* 2002; 66 (5–6): 343–52.
16. Xu X, Wang L, Xu C et al. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (4): 259–65. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835ea3af
17. Dunleavy L, Beyzade S, Ye S. Rapid genotype analysis of the stromelysin gene 5A/6A polymorphism. *Atherosclerosis* 2000; 151 (2): 587–9. DOI: 10.1016/S0021-9150(00)00443-3
18. Tang LJ, Chen XF, Zhu M et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem* 2007; 40 (18): 1427–30. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.

Информация об авторах / Information about the authors

Кузнецова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Никulina Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru

Oxana O. Kuznecova – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Сроки госпитализации и выполнения эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* в реальной клинической практике

И.Р. Рафаели[✉], А.Ю. Киреева, И.Е. Чернышева, И.Ю. Костянов, Н.В. Церетели, А.В. Азаров, А.В. Степанов, С.П. Семитко
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[✉]rafaeli50@yandex.ru

Аннотация

Цель. Выяснить зависимость тяжести состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* при поступлении в стационар по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) от интервала времени между началом заболевания и госпитализацией («боль–госпитализация»), а также уточнить влияние показателя GRACE на время до эндоваскулярных процедур (ЭВП) – «дверь–баллон» – в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включен 421 пациент с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST*. Больные поступали в период с 2000 по 2017 г. Всем пациентам проводилась коронароангиография с последующей ЭВП. При поступлении в стационар пациенты разделены на 3 группы риска по шкале GRACE. По показателям «боль–госпитализация» и «дверь–баллон» выделили 3 интервала времени: до 6, 6–24 и более 24 ч.

Результаты. При поступлении 73,9% (311) больных имели средний и высокий риск по шкале GRACE. Следует отметить, что больные с высоким риском достоверно чаще (49,6%) госпитализированы в первые 6 ч от начала заболевания, чем в более поздние сроки (6–24 ч – 24,4% и спустя сутки – 26,0%, $p < 0,05$). 2/3 всех больных и 3/4 пациентов с высоким риском имели показатель «боль–госпитализация» до 24 ч. У 51,8% больных общей группы и 65,8% пациентов высокого риска интервал «дверь–баллон» был до 6 ч. В первые 24 ч после госпитализации успешные ЭВП выполнялись у 90,7% пациентов. Летальный исход отмечен в 1 случае. При выписке ни у одного больного не отмечались симптомы стенокардии и сердечной недостаточности.

Заключение. В общей группе по выделенным интервалам времени – «боль–госпитализация» – больные распределялись практически равномерно. При этом на тяжесть состояния исследуемых больных указывает факт, что почти 3/4 из них имели высокий и средний риск по шкале GRACE. Вызывает оптимизм, что в первые 6 ч от начала заболевания достоверно чаще госпитализировались пациенты высокого риска. Почти 2/3 пациентов высокого риска и более чем 1/2 всех больных имели показатель «дверь–баллон» до 6 ч. Немаловажно, что в первые 24 ч успешные ЭВП выполнены у 90,7% больных. Таким образом, полученные нами результаты (низкая смертность, отсутствие клинической картины стенокардии и явлений сердечной недостаточности после ЭВП) свидетельствуют о правильно выбранной тактике ведения и лечения больных с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST*, которая близка к последним мировым рекомендациям, исходит из реальных жизненных обстоятельств и может быть рекомендована для реальной клинической практики.

Ключевые слова: GRACE, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, время госпитализации, время реваскуляризации.

Для цитирования: Рафаели И.Р., Киреева А.Ю., Чернышева И.Е. и др. Сроки госпитализации и выполнения эндоваскулярных процедур у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* в реальной клинической практике. CardioСоматика. 2020; 11 (3): 10–15. DOI: 10.26442/22217185.2020.2020.3.200371

Original Article

Terms of admission to the hospital and performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction without *ST* segment elevation in real clinical practice

Ionatan R. Rafaeli[✉], Alexandra Iu. Kireeva, Irina E. Chernysheva, Igor Y. Kostyanov, Nino V. Tsereteli, Alexey V. Azarov, Alexandr V. Stepanov, Sergei P. Semitko
Scientific and Practical Center of interventional Cardioangiologiy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[✉]rafaeli50@yandex.ru

Abstract

Aim. To find out the relationship of the severity of patients condition, with acute myocardial infarction without *ST* segment elevation (NSTEMI), upon admission to the hospital on the basis of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) scale with

the time interval between the onset of the disease and up to hospitalization (“pain–hospitalization”), and to clarify the effect of the GRACE score on the time interval to endovascular procedures (EVP) – “door–balloon”, in real clinical practice.

Material and methods. The study included 421 NSTEMI patients. Patients were admitted between 2000 and 2017. All patients underwent coronary angiography followed by EVP. Depending on the clinical condition, at admitted to the hospital, patients were divided into risk groups on the GRACE scale. According to the indicators – “pain–hospitalization” and “door–balloon” – 3 time intervals were allocated: ≤6 hours, 6–24 and >24 hours.

Results. At admission, 73.9% (311) patients had an average and high risk on the GRACE scale. Patients with high risk were significantly more often (49.6%) hospitalized during the first 6 hours after onset of the disease than later ($p<0.05$). 2/3 of all patients and 3/4 of patients with high risk had the time interval of “pain–hospitalization” up to 24 hours. 51.8% patients in the total group and 65.8% among high-risk patients had a “door–balloon” interval up to 6 hours. During first 24 hours after hospitalization EVP was successfully completed on 90.7% of patients. One patient had a fatal outcome. At discharge none of the patients were observed the symptoms of angina pectoris and congestive heart failure.

Conclusion. In the all group, according to the allocated time intervals “pain–hospitalization”, patients were distributed practically equally. The severity of the condition of the studied patients is indicated by the fact that almost 3/4 of them had a high and average risk on the GRACE scale. It is encouraging that in the first 6 hours from the onset of the disease, high-risk patients were significantly more often hospitalized. Almost 2/3 of high-risk patients and more than half of all patients had a “door–balloon” indicator-up to 6 hours. It is important that in the first 24 hours, successful EVP was performed in 90.7% of patients. Thus, our results (low mortality, absence of angina and heart failure after EVP) indicate the correct management and treatment of NSTEMI patients, which is close to the latest world recommendations, comes from real life circumstances and can be recommended for real clinical practice.

Key words: GRACE, NSTEMI, “pain–hospitalization”, “door–balloon”.

For citation: Rafaeli I.R., Kireeva A.Iu., Chernysheva I.E. et al. Terms of admission to the hospital and performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation in real clinical practice. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 10–15. DOI: 10.26442/22217185.2020.2020.3.200371

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ЭВП – эндоваскулярная процедура

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) – шкала

Актуальность

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения о причинах смертности с 2000 по 2016 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет статус основной причины летальности во всем мире [1]. Несмотря на снижение удельного веса ИБС в структуре смертности в Российской Федерации с 2000 по 2017 г. с 29,5 до 25,0%, данный показатель остается высоким [1]. Доля острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди других причин смертности от ИБС в 2017 г. составляла 12,6% [1], причем в 70% случаев ОИМ протекает без подъема сегмента ST [2, 3]. Следует отметить, что госпитальная летальность у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST) почти в 2 раза меньше, чем у больных с подъемом сегмента ST (3–4% против 7–8% соответственно) [2–4]. Однако уже через полгода данные показатели практически сравниваются и составляют 12 и 13%, а к 5-му году наблюдения смертность при ОИМбпST, по данным разных авторов, возрастает до 42% [2–4]. Очевидно, что такая, на первый взгляд, неожиданная, но крайне неблагоприятная тенденция у данной группы больных не может не иметь вполне объективных причин. Не вызывает сомнений огромная роль в данном процессе значительной клинико-анамнестической неоднородности пациентов, сопутствующих патологий [2, 5], пожилого возраста и довольно частого наличия многососудистого поражения коронарных артерий (КА) – от 40 до 80% [6, 7]. Общеизвестно, и это имеет принципиальное значение, что у больных с ОИМбпST по сравнению с пациентами с подъемом сегмента ST нет четкого обозначения инфаркт-ответственной артерии. В итоге врач сталкивается с большими сложностями при определении целевой для реваскуляризации КА и, как следствие, с выбором оптимальной тактики лечения [8, 9]. В результате в остром периоде при наличии многососудистого поражения КА определение инфаркт-ответственной артерии становится интуитивным и во многом зависит от опыта эндоваскулярного хирурга. Как следствие, не исключена ве-

роятность ошибки, неадекватной реваскуляризации и повторных вмешательств [8, 9].

Также следует отметить, что порой пациенты с ОИМбпST госпитализируются в относительно стабильном состоянии и по этой же причине, по данным некоторых исследователей, со значительным интервалом времени между началом ангинозного приступа и поступлением в стационар [5, 10]. Изложенное нередко является поводом для недооценки реальных рисков возможных осложнений как самим больным на догоспитальном этапе, так и лечащим врачом после поступления в стационар [5, 11]. В результате теряется «золотое» время для вмешательства, что приводит к осложнениям как в ближайшем, так и в отдаленном периодах [10, 12]. Поэтому большинство клиницистов при выборе тактики наблюдения и лечения этих больных руководствуются разными прогностическими шкалами по стратификации рисков госпитальных и/или отдаленных осложнений (TIMI, GRACE, EuroSCORE II, SYNTAX, CAMI-NSTEMI Score) [8, 11, 13, 14].

Цель: в предложенной работе с целью оптимизации результатов лечения больных с ОИМбпST мы постарались выяснить зависимость исходного (при поступлении в стационар) состояния пациентов по шкале GRACE и времени от начала заболевания до госпитализации («боль–госпитализация»), а также уточнить влияние показателя GRACE на время до эндоваскулярных процедур (ЭВП) – «дверь–баллон» – в реальной клинической практике.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование эндоваскулярного лечения 421 пациента с ОИМбпST. Все больные проходили стационарное лечение в Центре интервенционной кардиоангиологии с 2000 по 2017 г. Диагноз ОИМбпST выставлялся по общепризнанным клинико-лабораторным и инструментальным методам обследования с обязательным подтверждением повышенными кардиоспецифическими ферментами

Таблица 1. Зависимость времени госпитализации («боль–госпитализация») и степени риска госпитальной летальности по шкале GRACE (n=421)

Риск по шкале GRACE	Время «боль–госпитализация», ч		
	До 6 ч (n=167 – 39,7%)	6–24 ч (n=99 – 23,5%)	Позднее 24 ч (n=155 – 36,8%)
(1) Низкий риск (n=110 – 26,1%)	34 (30,9%)	32 (29,1%)	44 (40,0%)
(2) Средний риск (n=188 – 44,7%)	72 (38,3%)	37 (19,7%)	79 (42,0%)
(3) Высокий риск (n=123 – 29,2%)	61 (49,6%)	30 (24,4%)	32 (26,0%)
<i>p</i>	0,013* $p_{1-2}=0,199$ $p_{1-3}=0,012^*$ $p_{2-3}=0,147$	0,175	0,013* $p_{1-2}=0,733$ $p_{1-3}=0,072$ $p_{2-3}=0,012^*$

*Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).**Таблица 2. Зависимость времени от начала госпитализации до ЭВП («дверь–баллон») от степени риска госпитальной летальности по шкале GRACE (n=421)**

Риск по шкале GRACE	Время «дверь–баллон», ч		
	До 6 ч (n=218 – 51,8%)	6–24 ч (n=164 – 38,9%)	Позднее 24 ч (n=39 – 9,3%)
(1) Низкий риск (n=110 – 26,1%)	36 (32,7%)	61 (55,5%)	13 (11,8%)
(2) Средний риск (n=188 – 44,7%)	101 (53,7%)	75 (39,9%)	12 (6,4%)
(3) Высокий риск (n=123 – 29,2%)	81 (65,8%)	28 (22,8%)	14 (11,4%)
<i>p</i>	<0,001* $p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,102$	<0,001* $p_{1-2}=0,030^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,006^*$	0,186

*Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

на основе 4-го универсального определения ОИМ ESC/ACC/WHF от 2018 г. (Ferguson и соавт., 2019 г.).

Учитывая факт, что точное время начала ОИМ у данной категории больных до их поступления в стационар и проведения исследований по выявлению инфаркт-специфических ферментов реально определить невозможно, нам представляется, что правильнее считать время начала заболевания как начало острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST*. Особенно оправданным такой подход мы предполагаем в случаях, когда больные поступают в стационар позднее 72 ч от начала заболевания.

Тяжесть клинического состояния и возможные риски летальности пациентов оценивались по общепризнанным критериям шкалы GRACE (низкий риск – до 109, средний риск – 109–140 и высокий риск – более 140 баллов) [11, 14].

После госпитализации всем больным проводили селективную коронароангиографию (КАГ) с последующей ЭВП. При этом определяющим фактором экстренности исследования после поступления больного в стационар был показатель риска по шкале GRACE. По данным КАГ проводился качественный и количественный анализ степени поражения КА, и в совокупности с клиническим состоянием решался вопрос о тактике ЭВП.

Гемодинамически значимыми для КА считались стенозы $\geq 70\%$, а для ствола левой КА – $\geq 50\%$ [8]. При этом диаметр КА должен составлять $>1,5$ мм. После выполнения ЭВП состояние всех пациентов, кроме 1 больной, удовлетворительное. Летальный исход наблюдался только в 1 случае. Пациентка К. поступила в стационар с 5-часовым ОИМ в тяжелом состоянии (GRACE > 140), Killip 3-й степени. При экстренной КАГ выявили: стеноз ствола левой КА – 70%, устьевые суб-окклюзии передней межжелудочковой и огибающей артерий. Пациентка скончалась при попытке проведения ЭВП. Во всех остальных случаях госпитальный период протекал без возобновления клинической картины стенокардии и явлений сердечной недостаточности [15].

Статистический анализ. Для сравнения долей применялся критерий χ^2 [16]. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. В качестве уровня статистической значимости принята величина $p<0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS Statistics, версия 20.0 (IBM, США).

Результаты

При поступлении больных (n=421) в стационар стратификация вероятности госпитальной летальности по шкале GRACE показала отсутствие значимой разницы между группами риска. В 26,1% (110) случаев риск низкий, в 44,7% (188) – средний и у 29,2% (123) – высокий (табл. 1). Однако следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимой межгрупповой разницы, почти 3/4 больных – 73,9% (311) – имели средний и высокий риск госпитальной летальности.

При первичном анализе в общей группе больных (n=421) практически значимой разницы по промежуткам времени «боль–госпитализация» не выявили. Так, 39,7% (167) пациентов поступали до 6 ч, в 23,5% (99) случаев данный промежуток составил 6–24 ч и у 36,8% (155) – более 24 ч (см. табл. 1). Однако следует обратить внимание, что все-таки в 1-е сутки после начала заболевания поступили почти 63,2% – 266 больных. В более поздние сроки госпитализированы 36,8% (155) пациентов.

Анализ взаимосвязи тяжести клинического состояния по шкале GRACE и времени от начала заболевания до поступления в стационар показал, что среди больных с высоким риском по шкале GRACE до 6 ч госпитализация проводилась достоверно чаще (49,6%), чем в более поздние сроки (6–24 ч – 24,4% и спустя сутки – 26,0%, $p<0,05$). Немаловажно, что среди пациентов высокого риска по шкале GRACE 74% поступили в стационар в первые 24 ч от начала заболевания, при том что позднее 1-х суток достоверно чаще госпитализировались больные низкого и среднего рисков, чем высокого (26,0% против 41,3%, $p=0,008$); см. табл. 1.

Не вызывает сомнения, что временной интервал от поступления больного с ОИМбпST в стационар до реваскуляризации является одним из основных факторов, определяющих как ближайший, так и отдаленный результат лечения. Проведенный нами анализ времени от начала госпитализации до выполнения ЭВП («дверь–баллон») в общей группе пациентов показал, что в 51,8% случаев реваскуляризация проводилась в первые 6 ч (см. табл. 2). При этом особенно следует отметить, что до 24 ч ЭВП выполнены у 90,7% больных и лишь в 9,3% (39) случаев данная процедура откладывалась на более поздние сроки. Последние часто изначально сами категорически отказывались от вмешательства. В 6 случаях у пациентов с невысокими баллами по шкале GRACE и при относительно стабильном клиническом состоянии имелись явления почечной недостаточности, что вынудило выполнить ЭВП отсроченно, после их специальной подготовки.

Учитывая решающую роль показателей шкалы GRACE в определении экстренности эндоваскулярного вмешательства, следует отметить, что почти 2/3 (65,8%) больных высокого риска и более 1/2 (53,7%) среднего риска подвергались реваскуляризации в первые 6 ч с момента поступления в стационар (см. табл. 2).

Обсуждение

В медицинской литературе в последние годы стали уделять большое внимание изучению разных аспектов клинической картины и лечения больных с ОИМбпST. Это вызвано такими вполне объективными причинами, как рост частоты данной патологии [3, 5] и неожиданно высокие показатели летальности уже к 6-му месяцу с дальнейшей прогрессией в отдаленном периоде [2–4]. И это вопреки широкому внедрению ЭВП и явному прогрессу методов медикаментозного лечения ИБС.

Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на относительно небольшую, с первого взгляда, область поражения миокарда у больных с ОИМбпST, частота многососудистой патологии КА среди них достигает 80% [6, 7]. Как показали проведенные нами исследования, при ОИМбпST многососудистое поражение коронарного русла наблюдалось более чем в 1/2 (58,0%) случаев. В то же время окклюзия ИОА встречалась лишь у 27,5% пациентов. Данные показатели перекликаются с литературными данными [6, 9, 17].

Не вызывает сомнений, что и для госпитальных, и для отдаленных результатов большое значение имеют такие факторы, как исходная тяжесть клинического состояния пациента и, конечно, интервал времени до проведения реваскуляризации миокарда [7, 11]. Последнее определяется двумя временными составляющими: «боль–госпитализация» и «дверь–баллон».

О тяжести исходного состояния обсуждаемых пациентов свидетельствует тот факт, что риск по шкале GRACE почти у 3/4 больных (73,9% – 311) при поступлении был средним и высоким.

Как показали проведенные нами исследования, результаты которых соответствуют мировым данным, значимой разницы по времени «боль–госпитализация» (до 6, 6–24 и более 24 ч) в общей группе пациентов нет [5, 18].

Однако при анализе временных показателей госпитализированных больных вызывает определенный оптимизм тот факт, что почти 2/3 (63,2%) паци-

ентов поступили в первые 24 ч заболевания. Особенно следует подчеркнуть, что среди больных с высоким риском по шкале GRACE до 6 ч госпитализация проводилась достоверно чаще, чем в более поздние сроки, а в первые 24 ч поступили 74% пациентов данной группы (GRACE>140 баллов).

В литературе много дискуссий относительно вопроса о наиболее допустимом интервале времени от поступления в стационар до ЭВП у пациентов с ОИМбпST. Одни авторы рекомендуют проведение вмешательства в первые 2 ч [19, 20], другие критическими считают первые 6 ч [21], третьи – 12 ч [22]. Существует немало исследований, доказывающих, что при отсутствии значительного исходного увеличения кардиоспецифических ферментов реваскуляризация безопасно может проводиться в течение 24 ч [7, 23] или даже 48 ч [6, 12].

Наверное, не будет преувеличением считать, что среди больных, госпитализированных в первые 24 ч заболевания, в отличие от поступивших в более поздние сроки, начало сердечного приступа в преобладающем большинстве случаев можно рассматривать как начало ОИМ. Подобный подход принципиально важен, так как получается, что почти 2/3 всех больных и 3/4 пациентов с высоким риском госпитальной летальности имеют показатель «боль–госпитализация» до 24 ч. Таким образом, основная масса обсуждаемых пациентов, особенно с исходным тяжелым состоянием по шкале GRACE, поступали еще в то время, когда, по данным литературы, адекватная ЭВП может предупредить возможные тяжелые осложнения как ближайшего, так и отдаленного периодов [7, 23].

Примечательно, что показатель «дверь–баллон» менее 6 ч в общей группе наблюдался у 51,8% пациентов. Среди больных с высоким риском по шкале GRACE в данном интервале реваскуляризованы 65,8%.

Следует особенно отметить, что у 90,7% пациентов ЭВП успешно выполнялись в первые 24 ч госпитализации. В остальных случаях были субъективные (отказ больного) или объективные причины (наличие выраженной почечной недостаточности) отсрочки вмешательства [24].

Может быть, наши данные не всегда и не во всем на 100% совпадают с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии [8], однако следует отметить, что рекомендация – это цель, к которой нужно стремиться. Вместе с тем ради справедливости нужно подчеркнуть, и практикующие врачи это прекрасно знают, что реальная жизнь ставит свои определенные условия, в которых надо максимально правильно действовать [10, 18].

Полученные нами результаты лечения больных с ОИМбпST (низкая летальность – 1 пациентка, отсутствие перед выпиской явлений стенокардии и/или сердечной недостаточности) указывают на то, что как общая организация – «боль–госпитализация», так и выбранная тактика ведения данной группы больных после госпитализации – «дверь–баллон» объективно обоснованы и реально успешны.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что при поступлении в стационар в большинстве случаев (73,9%) пациенты с ОИМбпST имеют высокий и средний риск по шкале GRACE. Анализ взаимосвязи показателя «боль–госпитализация» и риска внутрибольничной летальности выявил, что среди больных высокого

риска по шкале GRACE до 6 ч госпитализация проводилась достоверно чаще (49,6%), чем в более поздние сроки (6–24 ч – 24,4% и спустя сутки – 26,0%, $p < 0,05$). Интервал «дверь–баллон» до 6 ч был отмечен более чем в 1/2 всех случаев и почти у 2/3 пациентов высокого риска. В первые 24 ч госпитализации у 90,7% больных были успешно выполнены ЭВП. Таким образом, полученные нами результаты (низкая смертность, отсутствие клинической картины стенокардии и явлений сердечной недостаточности после ЭВП) свидетельствуют о правильно выбранной тактике ведения и лечения больных с ОИМбпST, которая исходит из реальных жизненных обстоятельств и может быть использована для реальной клинической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г. Информационный бюллетень ВОЗ. 2018. [World Health Statistics, 2017 year. Newsletter of the WHO. 2018 (in Russian)]
2. Rofè M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Brandao RM, Samesima N, Pastore CA et al. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study. *J Electrocardiol* 2016; 49 (3): 411–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2016.01.005
4. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. *Am J Cardiol* 2015; 115 (2): 171–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.019
5. Сыркин АЛ, Новикова НА, Терехин СА. Острый коронарный синдром. М.: Мед. информационное агентство, 2010. [Syrkin AL, Novikova NA, Terekhin SA. Ostryi koronarnyi sindrom. Moscow: Med. news agency, 2010 (in Russian).]
6. Thiele H, Rach J, Klein N et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late Percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSLA-NSTEMI trial). *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2035–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr418
7. Morgado G, Pereira H, Caldeira D. Adopting an early invasive strategy for non-ST-elevation myocardial infarction: Analysis of the Portuguese Registry on Acute Coronary Syndromes. *Rev Port Cardiol* 2018; 37 (1): 53–61. DOI: 10.1016/j.repc.2017.06.008
8. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
9. Heitner JF, Sentilkumar A, Harrison JK et al. Identifying the Infarct-Related Artery in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2019; 120 (5): e007305. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007305
10. Hof AWJ, Badings E. NSTEMI treatment: should we always follow the guidelines? *Neth Heart J* 2019; 27: 171–5. DOI: 10.1007/s12471-019-1244-3
11. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153 (1): 29–35. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.004
12. Milasinovic D, Milosevic A, Vasiljevic Z. Three-Year Impact of Immediate Invasive Strategy in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the RIDDLE-NSTEMI Study). *Am J Cardiol* 2018; 122 (1): 54c60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.006
13. Fu R, Song C, Yang J. CAMI-NSTEMI Score – China Acute Myocardial Infarction Registry-Derived Novel Tool to Predict In-Hospital Death in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *Circulation* 2018; 82 (7): 1884–91. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1078
14. Рафаели ИР., Киреева АЮ., Семитко С.П. и др. Зависимость тяжести клинического состояния пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST от степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX при поступлении в стационар. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 61–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200004 [Rafaeli IR., Kireeva AU., Semitko S.P. et al. The correlation of the severity of the clinical condition in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation and the degree of coronary artery lesion by SYNTAX score. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 61–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200004 (in Russian)]
15. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции. *Рус. мед. журн.* 2000; 8 (17): 685–93. [Belenkov Yu.N. Disfunktsiia levogo zheludochka u bol'ny'x IBS: sovremennyye metody' diagnostiki, medikamentoznoi i nemedikamentoznoi korrektsii. *Rus. med. zburn.* 2000; 8 (17): 685–93 (in Russian).]
16. Stanton A. Glantz. *Primer Biostatistics*. New York: McGraw-Hill, 2002.
17. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365 (21): 1980–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109596
18. Yang Q, Wang Y, Liu J et al. Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Unstable Angina: Findings From the Improving Care for Cardiovascular Disease in China Project. *Circ* 2016; 134 (1): A17467.
19. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajacic Z, Milasinovic D et al. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9 (6): 541–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.11.018
20. Lemesle G, Laine M, Pankert M et al. Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS Without Pre-Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020; 13 (8): 907–17. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.01.231
21. Kofoed KF, Kelbak H, Hansen PR et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018; 138: 2741–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152
22. Debaro P, Ducrocq G, Bode C. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively: Insights From the TAO Trial. *Circulation* 2017; 136 (20): 189–907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779
23. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T et al. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? *Am J Cardiol* 2020; 125 (2): 165–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012
24. Bhatia S, Arora S, Deshmukh A et al. Non-ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction Among Patients With Chronic Kidney Disease: A Propensity Score – Matched Comparison of Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Management. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (6): e007920. DOI: 10.1161/JAHA.117.007920.

Информация об авторах / Information about the authors

Рафаели Ионатан Рафаелович – д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: rafaeli50@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0495-2645

Киреева Александра Юрьевна – врач функциональной диагностики Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: emis101@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1904-2492

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по мед. части и клин.-экспертной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Костянов Игорь Юрьевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ikostyanov@inbox.ru

Церетели Нино Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием инновационных методов диагностики и лечения больных с хроническими формами заболеваний сердечно-сосудистой системы Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ninotsereteli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1517-5244

Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, зав. отд-нием инновационных рентгенхирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azarov_al@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7061-337X

Степанов Александр Валентинович – зав. отд-нием анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: savi2002@mail.ru

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Ionatan R. Rafaeli – D. Sci. (Med.), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: rafaeli50@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0495-2645

Alexandra Iu. Kireeva – functional diagnostics doctor, Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: emis101@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1904-2492

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Igor Y. Kostyanov – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ikostyanov@inbox.ru

Nino V. Tsereteli – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ninotsereteli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1517-5244

Alexey V. Azarov – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azarov_al@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7061-337X

Alexandr V. Stepanov – Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: savi2002@mail.ru

Sergei P. Semitko – D. Sci. (Med.), Scientific and Practical Center of Interventional Cardioangiolog, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии

А.В. Логаткина¹, В.С. Никифоров², С.С. Бондарь¹, И.В. Терехов¹, В.К. Парфенюк³

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

✉ Logatkina_a@mail.ru

Аннотация

В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль, способствуя поддержанию повышенного уровня артериального давления. При этом состояние продукции ангиотензина II (АТ II) и уровень экспрессии его рецепторов на клетках-мишенях определяют формирование большинства эффектов, лежащих в основе патогенеза ассоциированных клинических состояний у таких больных. Таким образом, изучение патогенеза АГ, а именно исследование роли оси АТ II – рецептор АТ II, является актуальной научно-практической задачей.

Цель. С учетом важной роли рецепторов 1-го типа к АТ II (АТ1R) в формировании патологических изменений при АГ цель исследования заключалась в оценке влияния их экспрессии на биохимические процессы у пациентов с АГ.

Материал и методы. Обследованы 45 пациентов обоих полов в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших на стационарное лечение для плановой терапии АГ, а также 15 практически здоровых лиц обоих полов. В зависимости от концентрации в сыворотке растворимой формы АТ1R пациенты разделены на 2 подгруппы с условно низкой (соответствовавшей концентрации растворимой формы рецептора к АТ II 0,66 нг/мл) и условно высокой (1,57 нг/мл) экспрессией АТ1R. Установили, что высокая экспрессия АТ1R связана с повышенной на 30,8% ($p=0,0005$) концентрацией в плазме ренина, на 48,1% ($p=0,00001$) – АТ II, на 47,9% ($p=0,0001$) – эндотелиального селектина, на 29,1% ($p=0,00001$) – VCAM-1, на 52,9% ($p=0,00001$) – ICAM-1, на 50,9% ($p=0,00001$) – VE-кадгерина, на 48,8% ($p=0,0005$) – эндотелина-1, на 13,6% ($p=0,047$) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а также С-реактивного белка – на 74,1% ($p=0,00002$) и эндоперекисей – на 29,7% ($p=0,009$). Высокий уровень экспрессии АТ1R сопровождался уменьшением сывороточного уровня аполипопротеина А-1 (АпоА-1) на 21,6% ($p=0,027$), АПФ – на 20,1% ($p=0,1$), антиоксидантов – на 22,3% ($p=0,00001$). В свою очередь, высокий уровень АТ1R ассоциировался с повышенным на 24,5 мм рт. ст. ($p=0,011$) уровнем систолического артериального давления. Проводимая терапия в группе с высокой экспрессией АТ1R способствовала снижению активности ренина плазмы на 20,3% ($p=0,013$), эндоперекисей – на 8,4% ($p=0,038$), ИАПФ – на 14,6% ($p=0,02$). Указанные изменения ассоциировались с повышением концентрации АпоА-1 на 8,5% ($p=0,036$), антиоксидантов – на 8,6% ($p=0,036$), ICAM-1 – на 5,3% ($p=0,05$), VE-кадгерина – на 2,5% ($p=0,07$). Концентрация других исследованных показателей существенной динамики не претерпевала. Напротив, в подгруппе с низкой экспрессией АТ1R отмечали менее выраженное влияние проводимой терапии на исследованные показатели. При этом имело место снижение концентрации эндоперекисей на 12,8% ($p=0,031$), ИАПФ – на 5,5% ($p=0,044$).

Заключение. Уровень экспрессии АТ1R тесно связан с иммуновоспалительной и антиоксидантной активностью, а также с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что также связано с более высоким уровнем артериального давления и низким уровнем АпоА-1. Гипотензивная терапия приводит к частичной коррекции указанных проявлений патологического процесса, включая активацию антиоксидантов, снижению активности ренина, повышению концентрации АпоА-1. Вместе с тем на фоне медикаментозной гипотензивной терапии сохраняются высокий уровень АТ II, а также повышенная экспрессия АТ1R. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшей оптимизации гипотензивной терапии у пациентов с АГ, сочетающейся с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рецепторы 1-го типа к ангиотензину II, ангиотензин II, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии. CardioСоматика. 2020; 11 (3): 16–21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408

Original Article

Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension

Anna V. Logatkina¹, Viktor S. Nikiforov², Stanislav S. Bondar¹, Igor' V. Terekhov¹, Vladimir K. Parfeniuk³

¹Tula State University, Tula, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Rasumovskij Saratov State Medical University, Saratov, Russia

✉ Logatkina_a@mail.ru

Abstract

In the pathogenesis of arterial hypertension (AH), the renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in helping to maintain elevated blood pressure. At the same time, the state of angiotensin-II production (AT II) and the expression level of its receptors on target cells determine the formation of most of the effects underlying the pathogenesis of associated clinical conditions in such patients. Thus, the study of the pathogenesis of AH, namely the study of the role of the AT II axis, the AT II receptor, is an actual scientific and practical task.

Aim. Given the important role of type 1 receptors for AT II in the formation of pathological changes in arterial hypertension, the purpose of this study was to study the peculiarities of the effect of their expression on biochemical processes in patients with arterial hypertension.

Material and methods. In the course of the clinical study, 60 patients of both sexes with hypertension aged 45 to 55 years old were admitted to the clinic for planned treatment. Depending on the initial level of expression of receptors for AT II (AT1R), determined by the serum concentration of the soluble form of type 1 receptors for AT II, the patients were divided into two subgroups with conditionally low (corresponding to the concentration of the soluble form of the receptor for AT II 0.66 ng/ml) and conditionally high (1.57 ng/ml) expression. The analysis showed that high expression of AT1R is associated with elevated plasma levels of renin by 30.8% ($p=0.0005$), AT II by 48.1% ($p=0.00001$), E-selectin by 47.9% ($p=0.0001$), VCAM-1 by 29.1% ($p=0.00001$), ICAM-1 by 52.9% ($p=0.00001$), VE-cadherin by 50.9% ($p=0.00001$), endothelin-1 by 48.8% ($p=0.0005$), an ACE inhibitor by 13.6% ($p=0.047$), and CRP by 74.1% ($p=0.00002$) and endoperoxide by 29.7% ($p=0.009$). Against this background, there was a decrease in the level of apoA1 by 21.6% ($p=0.027$), ACE by 20.1% ($p=0.1$), the level of antioxidants by 22.3% ($p=0.00001$). The analysis showed that in the group with initially high expression of AT1R, there was an increased blood pressure, the level of which, on average, exceeded the values of patients with low expression of the indicated receptor by 24.5 mm Hg ($p=0.011$). Against the background of therapy in the group with high expression of AT1R, plasma renin activity decreased by 20.3% ($p=0.013$), endoperoxide by 8.4% ($p=0.038$), an ACE inhibitor by 14.6% ($p=0.02$). At the same time, the level of apoA1 increased by 8.5% ($p=0.036$), antioxidants by 8.6% ($p=0.036$), ICAM-1 by 5.3% ($p=0.05$), VE-cadherin by 2.5% ($p=0.07$). The level of the remaining factors was not statistically significant. In the subgroup with low expression of the AT II receptor, during treatment, there was a decrease in endoperoxide by 12.8% ($p=0.031$), an ACE inhibitor by 5.5% ($p=0.044$) without significant changes in other indicators.

Conclusion. In hypertensive patients, higher expression of AT1R is associated with high activation of immune-inflammatory mechanisms, dyslipidemia, an imbalance of the lipid peroxidation system and antioxidant protection, as well as higher renin-angiotensin-aldosterone system activity and increased arterial pressure. On the background of antihypertensive therapy, partial compensation of the identified changes is achieved, including a moderate increase in the level of antioxidants, a decrease in the concentration of endoperoxide, renin activity and an increase in the level of apoA1, while maintaining an increased level of AT II, high expression of receptors to it. These changes indicate the need for further search for effective antihypertensive therapy strategies aimed at limiting the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, receptors for angiotensin II, angiotensin II production, renin-angiotensin-aldosterone system.

For citation: Logatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar S.S. et al. Cardiosomatics. 2020; 11 (3): 16–21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408

АГ – артериальная гипертензия
АОС – антиоксидант
АпоА-1 – аполипопротеин А-1
АпоВ – аполипопротеин В
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
аР – активность ренина
АТ II – ангиотензин II
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Ме – медиана
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СРБ – С-реактивный белок
ЭТ-1 – эндотелин-1
ANP – предсердный натрийуретический пептид
AT1R – рецепторы 1-го типа к ангиотензину II
NO – окись азота
PEROX – перекиси

Введение

В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) важное значение имеет состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также депрессорных механизмов, из которых наиболее важными являются окись азота (NO) и брадикинин [1, 2]. Баланс активности указанных факторов во многом определяет уровень артериального давления (АД), при этом повышение активности РААС, в частности ангиотензина II (АТ II), способствует поддержанию АГ и развитию ассоциированных клинических состояний [3]. Эффекты АТ II, связанные с прогрессированием АГ, определяются активацией рецепторов 1-го типа к АТ II (AT1R), приводящей к вазоконстрикции, гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляции высвобождения вазопрессина, стимуляции секреции альдостерона и др. [4].

В прогрессировании АГ также немаловажное значение имеет нарушение межклеточных эндотелиальных взаимодействий, опосредованных VE-кадгеринном, провоспалительная активация эндотелиоцитов, сопровождающаяся повышением экспрессии молекул адгезии, в частности, ICAM-1, VCAM-1, E-селектина и т.п. [5–9]. Показано, что провоспалительная активация эндотелия, а также иммунокомпетентных клеток периферической крови поддерживается

компонентами РААС, в частности АТ II, что также определяется активацией AT1R и опосредуется внутриклеточной активацией G-белков [10, 11]. При этом поддержанию провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток периферической крови также способствует дефицит антиоксидантов (АОС) и избыток эндоперекисей, способствующий окислению липопротеинов крови и их поглощению макрофагами, с последующим их проникновением в сосудистую стенку [12].

Таким образом, с учетом ведущей роли АТ II в патогенезе АГ, а также недостаточно полно исследованного вопроса о взаимосвязи активности РААС с состоянием провоспалительных, метаболических и депрессорных вазоактивных механизмов **цель исследования** – изучение особенностей экспрессии AT1R у пациентов с АГ на фоне терапии.

Материал и методы

В ходе когортного исследования обследованы 45 пациентов обоих полов (30 мужчин и 15 женщин) с эссенциальной АГ I–II стадии со средним и высоким сердечно-сосудистым риском. Средний возраст обследованных – 50,4 года (47–65 лет). При этом у 18 пациентов диагностирована хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее

Таблица 1. Исходный уровень исследованных факторов в подгруппах

Фактор	Подгруппа 1 (n=27)		Подгруппа 2 (n=18)	
	х	Me (25; 75%)	х	Me (25; 75%)
NO, мкмоль/л	21,6	21,3 (19,7; 23,2)	23,4	23,1 (19,9; 25,4)
Ренин, нг/мл	3,37	3,7 (2,8; 3,9)	4,41	4,7 (4,1; 4,7)
АТ II, пг/мл	22,9	22,0 (20,0; 24,1)	33,9	36,7 (30,7; 37,3)
АпоА-1, г/л	1,06	1,0 (0,9; 1,3)	0,83	0,8 (0,7; 0,9)
АпоВ, г/л	1,12	1,0 (0,9; 1,4)	1,42	1,5 (1,3; 1,5)
Е-селектин, нг/мл	1,95	1,9 (1,7; 3,6)	2,89	3,1 (2,4; 3,6)
VCAM-1, нг/мл	462,9	455,4 (439,9; 476,0)	598,8	611,5 (574,5; 644,7)
ICAM-1, нг/мл	281,0	276,4 (267,2; 294,2)	430,0	384,9 (296,3; 556,3)
VE-кадгерин, нг/мл	0,9	0,9 (0,8; 1,1)	0,44	0,4 (0,2; 0,6)
ЭТ-1, пг/мл	0,3	0,3 (0,3; 0,3)	0,45	0,5 (0,4; 0,6)
СРБ, мг/л	2,92	2,9 (2,6; 3,6)	5,08	5,0 (3,8; 6,2)
аР, нг/мл	1,75	1,6 (1,3; 2,2)	2,11	2,2 (1,8; 2,3)
АПФ, нг/мл	20,3	20,7 (15,5; 25,7)	16,2	15,6 (13,8; 16,9)
ANP, пг/мл	50,5	46,4 (34,5; 56,5)	123,3	152,6 (58,6; 153,5)
АОС, ммоль/л	1,74	1,8 (1,6; 1,9)	1,35	1,3 (1,2; 1,4)
ИАПФ, нмоль/л	1,5	1,5 (1,3; 1,7)	1,68	1,5 (1,5; 1,7)
PEROX, мкмоль/л	280,2	287,5 (187,7; 349,8)	363,3	354,7 (342,3; 396,6)
АТ1R, мг/мл	0,66	0,7 (0,5; 0,8)	1,57	1,6 (1,5; 1,7)

60 мл/мин/1,73 м²), у 39 – стенокардия напряжения I–II функционального класса, у 18 – признаки гипертрофии миокарда, у 33 – дислипидемия и/или гиперхолестеринемия (уровень холестерина сыворотки >5,5 ммоль/л либо уровень липопротеидов высокой плотности >3,0 ммоль/л при уровне липопротеидов высокой плотности <1,0 ммоль/л). Контрольная группа включала 15 практически здоровых лиц из числа доноров крови в возрасте 48,9 года (45–59) без патологии сердечно-сосудистой системы (АГ, ишемическая болезнь сердца), а также острой инфекционно-воспалительной патологии и уровнем холестерина сыворотки крови, не превышавшем 5,5 ммоль/л.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский военномедицинский институт». На амбулаторном этапе в качестве гипотензивной терапии больные получали комбинированную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов либо β-адреноблокаторами. В стационаре (среднее пребывание 13,0±2,0 сут) пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию (лозартан, 50 мг однократно утром, либо лизиноприл, 10 мг однократно, а также бисопролол, 5 мг), диуретики (индапамид ретард, 1,5 мг однократно); по показаниям – аторвастатин (20 мг однократно), ацетилсалициловую кислоту (100 мг однократно).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз АГ, возраст 55–75 лет, отсутствие инфаркта миокарда и церебрального инсульта, а также транзиторных ишемических атак в анамнезе в течение 3 мес, предшествующих госпитализации, острых бактериальных и вирусных инфекций, обострения хронической воспалительной патологии внутренних органов, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись обострение хронических воспалительных заболеваний внутренних органов или развитие острых воспалительных заболеваний, декомпенсация сахарного диабета, отказ от участия в исследовании.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациентов определяли концентрацию NO, АТ II, эндотелина-1 (ЭТ-1), ренина и его активности (аР), АОС и перекисей (PEROX), а также АТ1R. Также в сыворотке крови оценивали концентрацию растворимой формы ICAM-1, молекулы VCAM-1, VE-кадгерина, Е-селектина, предсердного натрийуретического пептида (ANP, 1–98), аполипопротеинов А1 (АпоА-1) и В (АпоВ). Исследование проводили с использованием реагентов фирмы BenderMedSystems (Австрия). Забор крови для исследования проводили натощак в утренние часы [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представляли в виде среднего значения (х), медианы (Me), 25 и 75-го процентилей выборки (25%; 75%). Сравнение межгрупповых значений проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Характер взаимосвязей между исследуемыми показателями оценивали методом линейного корреляционного анализа.

Результаты

Проведенный анализ показал, что у обследованных пациентов с АГ средняя концентрация в плазме крови растворимой формы АТ1R составила 1,02 нг/мл (Me выборки – 0,82 нг/мл, 25% – 0,68 нг/мл, 75% – 1,53 нг/мл). В группе контроля соответствующие показатели составили 0,56 нг/мл (0,48, 0,42, 0,75 нг/мл). Таким образом, АГ ассоциирована с повышением на 79,8% экспрессии рецепторов к АТ1R ($p=0,017$).

В соответствии с целью исследования основная группа разделена на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу (подгруппа 1) включены пациенты ($n=27$), уровень растворимой формы рецепторов к АТ II у которых был меньше Me выборки (менее 0,82 нг/мл), во 2-ю подгруппу (подгруппа 2) вошли пациенты ($n=18$) с уровнем растворимой формы рецептора 0,82 нг/мл. Проведенный анализ показал, что в подгруппе 1 уровень АД у пациентов составил 145,0 и 85,0 мм рт. ст., в подгруппе 2 – 169,5 и 90,5 мм рт. ст. ($p=0,021$). Соотношение числа пациентов с высоким/очень высоким

Таблица 2. Содержание исследованных факторов в подгруппах на фоне проводимой гипотензивной терапии

Фактор	Подгруппа 1 (n=27)		Подгруппа 2 (n=18)	
	х	Ме (25; 75%)	х	Ме (25; 75%)
NO, мкмоль/л	22,1	21,7 (20,6; 23,7)	23,8	22,4 (20,4; 25,4)
Ренин, нг/мл	3,29	3,5 (2,6; 3,7)	4,28	4,4 (4,1; 4,5)
АТ II, пг/мл	22,2	21,7 (19,1; 23,1)	32,6	35,8 (27,5; 36,1)
АпоА-1, г/л	1,08	1,1 (0,9; 1,3)	0,91	0,9 (0,7; 1,0)
АпоВ, г/л	1,1	1,1 (0,9; 1,4)	1,35	1,4 (1,3; 1,4)
Е-селектин, нг/мл	1,93	1,8 (1,6; 3,4)	2,8	3,0 (2,4; 3,4)
VCAM-1, нг/мл	461,5	454,2 (442,0; 474,7)	580,2	603,6 (568,5; 641,5)
ICAM-1, нг/мл	297,4	274,6 (264,5; 294,3)	407,2	383,9 (296,7; 487,3)
VE-кадгерин, нг/мл	0,9	0,9 (0,8; 1,1)	0,45	0,4 (0,2; 0,6)
ЭТ-1, пг/мл	0,3	0,3 (0,3; 0,3)	0,44	0,5 (0,4; 0,6)
СРБ, мг/л	2,91	3,2 (2,3; 3,3)	4,97	5,2 (3,9; 6,1)
аР, нг/мл	1,78	1,6 (1,4; 2,2)	1,68	1,5 (1,3; 1,8)
АПФ, нг/мл	20,5	21,3 (15,2; 25,6)	16,5	16,6 (14,2; 17,4)
ANP, пг/мл	51,5	52,7 (36,2; 55,8)	123,5	154,5 (61,3; 163,3)
АОС, ммоль/л	1,69	1,8 (1,6; 1,9)	1,47	1,4 (1,3; 1,6)
ИАПФ, нмоль/л	1,41	1,4 (1,3; 1,6)	1,44	1,4 (1,3; 1,6)
PEROX, мкмоль/л	244,3	257,3 (164,8; 284,2)	332,7	341,2 (307,2; 363,3)
АТ1R, мг/мл	0,64	0,6 (0,6; 0,8)	1,57	1,6 (1,5; 1,8)

риском в подгруппе 1 составило 4/23, в подгруппе 2 – 2/16 ($p=0,48$).

Уровень исследованных факторов представлен в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что высокая экспрессия АТ1R сопровождалась повышением уровня ренина на 30,8% ($p=0,0005$), АТ II – на 48,1% ($p=0,00001$), Е-селектина – на 47,9% ($p=0,0001$), VCAM-1 – на 29,1% ($p=0,00001$), ICAM-1 – на 52,9% ($p=0,00001$), ЭТ-1 – на 48,8% ($p=0,0005$), ИАПФ – на 13,6% ($p=0,047$), С-реактивного белка (СРБ) – на 74,1% ($p=0,00002$), а эндоперекисей – на 29,7% ($p=0,009$). Кроме того, высокий уровень экспрессии рецепторов к АТ II ассоциирован с повышением на 143,9% ($p=0,0001$) уровня ANP и на 27,5% ($p=0,009$) – концентрации АпоВ. На этом фоне отмечали снижение концентрации АпоА-1 на 21,6% ($p=0,027$), АПФ – на 20,1% ($p=0,1$), уровня АОС – на 22,3% ($p=0,00001$), VE-кадгерина – на 50,9% ($p=0,00001$).

Указанные изменения, как отмечено выше, сопровождалось повышенным уровнем АД.

Таким образом, повышение уровня АТ1R в 2,37 раза ассоциировано с активацией вазопрессорных и иммуновоспалительных механизмов патогенеза АГ, а также более выраженной АГ и дисфункцией эндотелия. Уровень исследованных факторов на фоне проводимой терапии представлен в табл. 2.

На фоне терапии в группе с высоким уровнем экспрессии АТ1R отметили снижение аР на 20,3% ($p=0,013$), эндоперекисей – на 8,4% ($p=0,038$), ИАПФ – на 14,6% ($p=0,02$). На этом фоне отмечен рост концентрации АпоА-1 на 8,5% ($p=0,036$), АОС-1 – на 8,6% ($p=0,036$), ICAM-1 – на 5,3% ($p=0,05$). Концентрация остальных факторов существенно не изменялась. В подгруппе с низкой экспрессией АТ1R на фоне лечения отмечали снижение эндоперекисей на 12,8% ($p=0,031$), ИАПФ – на 5,5% ($p=0,044$) без существенных различий концентраций других показателей.

Проведенный анализ также показал, что в подгруппе с исходно низкой экспрессией АТ1R уровень АД к исходному лечению составил $135,5 \pm 2,5$ и $80,0 \pm 2,5$ мм рт. ст., в подгруппе с исходно высокой экспрессией –

$145,5 \pm 3,0$ и $87,5 \pm 2,5$ мм рт. ст., при этом данные различия носили статистически значимый характер ($p=0,052$).

Обсуждение

РААС играет ключевую роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, при этом большинство функций ключевого компонента – АТ II – опосредуется АТ1R. Избыточная активация указанного рецептора вызывает задержку натрия и воды, повышение АД, ремоделирование сосудистого русла, приводя к повреждению органов-мишеней, включая почки, нервную систему, сосудистый эндотелий [14]. Очевидно, что активация указанных патофизиологических механизмов, с одной стороны, находится в зависимости от продукции АТ II, а с другой – от уровня экспрессии соответствующих рецепторов на клетках органов-мишеней. При этом сигнальный путь АТ1R задействует вторичные посредники – G-белки, передающие сигнал от рецептора на фосфолипазу C для реализации физиологических функций АТ II [4, 10]. Отрицательная обратная связь в данной сигнальной системе реализуется с помощью протеина RGS2, блокирующего активность субъединицы G-белка – Gq/11 [13].

В исследовании выявлена ассоциация уровня растворимой формы АТ1R, отражающая уровень его экспрессии, с уровнем АГ, а также концентрацией ренина, ЭТ-1, АТ II. При этом на фоне повышенной активации РААС в группе с высокой экспрессией АТ1R также отмечается повышение уровня ANP более чем в 2 раза от уровня верхней границы нормы, очевидно, определяющееся повышением секреции АТ II, а также увеличением объема циркулирующей крови вследствие задержки натрия и воды. Вместе с тем на фоне терапии ИАПФ имеющее место повышение уровня ИАПФ в сочетании со снижением уровня АПФ в целом свидетельствует об эффективности проводимой гипотензивной терапии. При этом ограничение активности АТ1R на фоне приема лозартана сопровождается угнетением митоген-активируемого/стресс-активируемого (MAPK/SAPK)-сигнальных пу-

тей, в частности протеинкиназ ASK1 и JNK3, что указывает на их важную роль в формировании эффектов АТ II, в частности провоспалительную активацию иммунокомпетентных клеток и эндотелия, позволяя считать указанные факторы молекулярными мишенями терапии пациентов с АГ [14, 15].

Повышение экспрессии АТ1R связано с повышением уровня АпоВ, СРБ, эндоперекисей и молекул адгезии, а также снижением АпоА, уровня VE-кадгерина и АОС, что позволяет говорить об имеющих место взаимосвязях между активностью РААС и дислипидемией, а также воспалительным процессом сосудистой стенки и нарушением антиоксидантного статуса.

Ассоциация уровня растворимой формы АТ1R с такими предикторами неблагоприятного исхода заболевания, как молекула адгезии VCAM-1, имеющая доказанную связь с 5-летней смертностью у пациентов с АГ, позволяет говорить о прогностической роли АТ1R у обследованных больных [16]. В этой связи экспрессию молекул адгезии, в частности VCAM-1 и VE-кадгерина, а также АОС и уровня NO можно рассматривать в качестве терапевтических мишеней у пациентов с высоким уровнем экспрессии АТ1R [11, 16, 17].

Вместе с тем результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что медикаментозная гипотензивная терапия не в полной мере корректирует рассмотренные патогенетические механизмы, в частности определяющие поражение органов-мишеней, что свидетельствует о целесообразности расширения спектра применяемых терапевтических методов у таких пациентов. В связи с вышеуказанным можно отметить стимулирующее влияние низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц на процессы антиоксидантной защиты, противовоспалительную активность иммунокомпетентных клеток крови, а также их способность влиять на внутриклеточные механизмы передачи рецепторной информации, в том числе компоненты MAPK/SAPK-сигнальных путей и G-белков, включая протеин RGS2 [18–20]. Использование микроволн в комплексном лечении АГ способно усиливать действие лекарственных препаратов, в частности, ускорять нормализацию дислипидемии, снижать экспрессию молекул адгезии и АТ1R [21].

Заключение

1. АГ, сочетающаяся с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциирована с повышенной экспрессией рецепторов к АТ1R, повышенным уровнем ренина, АТ II, Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1, ЭТ-1, ИАПФ, СРБ, эндоперекисей, уровнем ANP и АпоВ, наблюдающимся на фоне снижения уровня АпоА-1, АПФ, АОС и VE-кадгерина. Выявленные изменения позволяют говорить о взаимосвязи молекулярных механизмов реализации эффектов АТ II с нарушениями перекисного окисления/антиоксидантной защиты, обмена липидов и провоспалительной активацией эндотелия.

2. На фоне проводимой терапии в группе с высокой экспрессией АТ1R имело место снижение активности ренина плазмы, эндоперекисей и ИАПФ, чему соответствовало повышение уровня АпоА-1, АОС и ICAM-1. При этом у пациентов с низкой экспрессией АТ1R отметили снижение эндоперекисей и ИАПФ. Уровень АД к исходу лечения значимо различался в исследуемых подгруппах, оставаясь более высоким у пациентов с исходно высокой экспрессией АТ1R ($145,5 \pm 3,0$ и $87,5 \pm 2,5$ и $135,5 \pm 2,5$ и $80,0 \pm 2,5$ мм рт. ст. соответственно).

3. Проводимая медикаментозная терапия не оказывает значимого влияния на ряд важных патогенетических механизмов развития поражений органов-мишеней, в частности активность иммунновоспалительного процесса и экспрессию молекул сосудистой адгезии. С учетом имеющихся различий в характере выявленных нарушений с целью прогнозирования достижения целевых показателей при назначении гипотензивной терапии у пациентов с АГ целесообразно учитывать особенности экспрессии АТ1R.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1201/b17072-61
2. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
3. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2018; 98 (3): 1627–738. DOI: 10.1152/physrev.00038.2017
4. Kawai T, Forrester SJ, O'Brien S et al. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2017; 125 (Pt A): 4–13. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.05.008
5. Бабенко АЮ, Матвеев ГА, Алексеенко ТИ и др. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (6): 639–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 [Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, et al. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. *Arterialnaya gipertenziya*. 2019; 25 (6): 639–52. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 (in Russian).]
6. Сысоев КА. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 447–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456 [Sysoev KA. Morphofunctional changes of the endothelium in the pathogenesis of hypertension. *Arterialnaya gipertenziya*. 2017; 23 (5): 447–56. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-447-456 (in Russian).]
7. Севостьянова ЕВ, Николаев ЮА, Митрофанов ИМ, Поляков ВЯ. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (2): 200–8. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208 [Sevostyanova EV, Nikolaev YA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Polymorbidity in hypertensive patients. *Arterialnaya gipertenziya*. 2019; 25 (2): 200–8. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-200-208 (in Russian).]
8. Логаткина АВ, Никитин ВС, Бондарь СС, Терехов ИВ. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 238–44. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244 [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. *Klinicheskaya medicina*. 2017; 95 (3): 238–44. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244 (in Russian).]
9. Flemming S, Burkard N, Renschler M et al. Soluble VE-cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflam-

- mation and sepsis. *Cardiovasc Res* 2015; 107 (1): 32–44. DOI: 10.1093/cvr/cvv144
10. Zhang P, Mende U. Functional role, mechanisms of regulation, and therapeutic potential of regulator of G protein signaling 2 in the heart. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24 (2): 85–93. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.07.002.
 11. Small HY, Migliorino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik T. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2018; 125: 104–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085
 12. Liao Z, Cai H, Xu Z et al. Protective Role of Antioxidant Huskless Barley Extracts on TNF- α -Induced Endothelial Dysfunction in Human Vascular Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 3846029. DOI: 10.1155/2018/3846029
 13. Le TH, Coffman TM. RGS2: a "turn-off" in hypertension. *Journal of Clinical Investigation* 2003; 111: 441–3.
 14. Zhang TL, Fu JL, Geng Z et al. The neuroprotective effect of losartan through inhibiting AT1/ASK1/MKK4/JNK3 pathway following cerebral I/R in rat hippocampal CA1 region. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18 (12): 981–7. DOI: 10.1111/cns.12015
 15. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350: b910. DOI: 10.1136/bmj.b910
 16. Tchalla A, Wellenius GA, Boyer S et al. High levels of an endothelial dysfunction marker (sVCAM-1) are associated with injurious and recurrent falls and mortality over a 5-year interval in an older population. *Exp Gerontol* 2018; 106: 1–7. DOI: 10.1016/j.exger.2018.02.020
 17. Alfieri A, Ong AC, Kammerer RA et al. Angiotensin-1 regulates microvascular reactivity and protects the microcirculation during acute endothelial dysfunction: role of eNOS and VE-cadherin. *Pharmacol Res* 2014; 80: 43–51. DOI: 10.1016/j.pbrs.2013.12.008
 18. Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К. Содержание в мононуклеарных клетках периферической крови у больных внебольничной пневмонией компонентов G-белков под влиянием низкоинтенсивных микроволн частотой 1 ГГц. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017; 24 (2): 95–104.
 - [Bondar SS, Terekhov IV, Parfenyuk VK. The content of peripheral blood mononuclear cells in patients with community-acquired pneumonia of the components of G-proteins under the influence of low-intensity microwaves at 1 GHz. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2017; 24 (2): 95–104 (in Russian).]
 19. Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. Correction of Immunoendocrine Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease Using Low-intensity Microwave Therapy. *Biomedical Engineering*. 2017; 51 (2): 133–7. DOI: 10.1007/s10527-017-9700-0
 20. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Изменение содержания компонентов IL/TOLL-сигнального пути и NF- κ B в мононуклеарных клетках цельной крови под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1 ГГц. *Гены и клетки*. 2017; 12 (2): 90–6. DOI: 10.23868/201707020
 - [Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar SS, Ickovich V.O. Changes in the content of components of IL/TOLL-signal pathway and NF- κ B in mononuclear cells of whole blood under the influence of low-intensity electromagnetic radiation of 1 GHz. *Geny i kletki*. 2017; 12 (2): 90–6. DOI: 10.23868/201707020 (in Russian).]
 21. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (2): 206–16. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216
 - [Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Dynamics of manifestations of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension on the background of the complex use of low-intensity microwave therapy. *Arterialnaya gipertenziya*. 2018; 24 (2): 206–16. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Логаткина Анна Владимировна – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: Logatkina_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3397-136X

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

Бондарь Станислав Станиславович – аспирант каф. внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: stos34@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2749-8366

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. общей патологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: trft@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6548-083X

Парфенюк Владимир Корнеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Anna V. Logatkina – Graduate Student, Tula State University. E-mail: Logatkina_a@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3397-136X

Viktor S. Nikiforov – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru; ORCID: 0000-0001-7862-0937

Stanislav S. Bondar' – Graduate Student, Tula State University. E-mail: stos34@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2749-8366

Igor' V. Terekhov – Cand. Sci. (Med.), Tula State University. E-mail: trft@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6548-083X

Vladimir K. Parfeniuk – D. Sci. (Med.), Prof., Rasumovskij Saratov State Medical University. E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда

В.В. Базылев, Т.В. Канаева✉

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия

✉ kanaeva_tatyana@bk.ru

Аннотация

Основным структурным событием в развитии сердечной недостаточности является ремоделирование миокарда. Известно, что внеклеточный матрикс, некогда считавшийся инертным каркасом кардиомиоцитов, играет важную роль в ремоделировании сердца. Ферментная система, в первую очередь ответственная за деградацию внеклеточного матрикса, представлена матриксными металлопротеиназами (ММП). В обзоре рассматриваются доказательства участия ММП в ремоделировании миокарда и недавние исследования ММП как прогностических маркеров процесса ремоделирования. Регулирование индукции и/или активации ММП представляется потенциальной терапевтической мишенью.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Базылев В.В., Канаева Т.В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда. *Кардиосоматика*. 2020; 11 (3): 22–28. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200374

Review

The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling

Vladlen V. Bazylev, Tatyana V. Kanaeva✉

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

✉ kanaeva_tatyana@bk.ru

Abstract

The main structural event in the development of heart failure is the myocardial remodeling. The extracellular matrix, that was known as, considered an inert framework of cardiomyocytes, plays an important role in cardiac remodeling. The enzyme system, primarily responsible for the degradation of the extracellular matrix, is a matrix metalloproteinases (MMP). This review examines the evidence for the participation of MMP in the myocardial remodeling and recent studies of MMP as prognostic markers. Regulation of induction and/or activation of MMP are potential therapeutic targets.

Key words: matrix metalloproteinases, myocardial remodeling, chronic heart failure.

For citation: Bazylev V.V., Kanaeva T.V. The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 22–28. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200374

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИК – искусственное кровообращение
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ММП – матриксная металлопротеиназа

СН – сердечная недостаточность
ТИМП – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
ФВ – фракция выброса
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
BNP – натрийуретический пептид В-типа

Сердечная недостаточность (СН) является одной из нерешенных проблем современного здравоохранения. Распространенность СН в развитых странах составляет примерно 1–2% взрослого населения и достигает 10% населения в возрасте старше 70 лет. Среди людей старше 65 лет каждый 6-й имеет бессимптомную СН [1, 2].

Нет сомнений в том, что прогноз пациентов с СН остается неудовлетворительным даже в условиях развития множества эффективных терапевтических и хирургических вмешательств. Самые последние европейские данные показывают, что 12-месячная смертность от всех причин для госпитализированных и стабильных/амбулаторных пациентов с СН составила 17 и 7% соответственно, а 12-месячная госпитализация – 44 и 32% соответственно [3, 4].

СН – клинический синдром недостаточного сердечного выброса. Неблагоприятное ремоделирование сердца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) является самой частой причиной СН.

Утрата части функционирующего миокарда вследствие инфаркта, повторных эпизодов ишемии миокарда сопровождается комплексом структурных изменений, включающих как поврежденные, так и неповрежденные участки миокарда. Данные изменения в структуре и геометрии камер сердца, именуемые «ремоделирование сердца», часто предшествуют клиническому проявлению СН [5, 6].

В 2000 г. опубликован консенсус Международного форума по ремоделированию сердца, который определил ремоделирование сердца как группу молекулярных, клеточных и интерстициальных изменений, которые клинически проявляются в виде изменений

в размере, форме и функции сердца в результате сердечной травмы [7].

Ранее детально изучены клеточные процессы ремоделирования, включающие рост миоцитов, апоптоз и некроз. В настоящее время становится очевидным, что динамические изменения, происходящие внутри интерстиция, играют фундаментальную роль в процессе ремоделирования миокарда. Ремоделирование сопровождается обширной реорганизацией каркасного внеклеточного матрикса.

Признано, что семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) играет важную роль в процессе разрушения внеклеточного матрикса. Металлопротеиназы катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, тем самым контролируя процесс ремоделирования тканей [8–12].

В обзоре рассматриваются основные клинические исследования, имеющие доказательства участия ММП в ремоделировании миокарда.

Биологические свойства ММП

ММП – семейство цинкзависимых внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований подтверждают роль семейства ММП в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей и многих других биологических процессах.

Впервые ММП описаны у позвоночных J. Gross и C. Lurie в 1962 г. при исследовании ферментативной активности в хвосте головастика в период метаморфоза.

Все ММП обладают характерными свойствами [13]. По своей химической природе являются гликопротеинами, в макромолекулах которых присутствуют олигосахариды, предохраняющие их от протеолитического действия других протеаз. ММП обладают сходной мультидоменной структурой: каталитический домен, включающий 170–180 аминокислотных остатков, связывает атом цинка в активном центре. ММП относятся к кальцийзависимым протеиназам. Основная функция ММП – расщепление одного или нескольких компонентов матрикса и базальных мембран. Практически все ММП, кроме ММП мембранного типа (MT-ММП), секретируются в виде проферментов, пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию про-ММП. Активируются рядом протеиназ, тиолмодифицирующими агентами и хаотропными реагентами, ингибируются специфическими ТИМП, хелатными агентами.

Выявлено 4 основных вида ТИМП, наиболее изученными из которых являются ТИМП-1 и ТИМП-2, причем ТИМП-1 – универсальный ингибитор большинства ММП [14].

У здоровых лиц уровень активности ММП достаточно низкий. Активация синтеза ММП осуществляется на 3 уровнях: индукция экспрессии, активация латентных форм, ингибирование ТИМП [15]. Активация синтеза ММП на уровне транскрипции осуществляется разными провоспалительными цитокинами – интерлейкин (ИЛ)-1, 6; фактор некроза опухоли α (ФНО- α) – и факторами роста (трансформирующий, эпидермальный и фактор роста тромбоцитов). Прямой контакт «клетка–клетка» может быть дополнительным регулятором экспрессии ММП в атеросклеротической бляшке [16].

Активированные Т-клетки играют ключевую роль в индукции экспрессии ММП-1, ММП-3, ММП-9, ММП-11 в макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Все ММП синтезируются в виде неактивных проферментов, и для деградации компонентов внеклеточного матрикса необходима их активация, которая осуществляется следующими ферментами: плазмин, трипсин, химаза, эластаза и калликреин. Среди них плазмин является самым мощным активатором большинства ММП [17].

Также активность ММП контролируется ТИМП [15]. Экспрессия ТИМП контролируется меньшим количеством цитокинов и факторов роста. Так, индукция синтеза ТИМП-1 осуществляется ИЛ-10 [18], а ТИМП-3 – тромбоцитарным фактором роста и трансформирующими факторами роста [15, 17].

В настоящее время известно 28 изоформ семейства ММП. Каждому представителю данного семейства присваивается номер (от ММП-1 до ММП-28).

На основании генной организации и доменной структуры ММП, их субстратной специфичности у человека в семействе ММП выделено 4 подсемейства: коллагеназы, стромелизины (ММП-3, ММП-7, ММП-10, ММП-11), желатиназы (ММП-2, ММП-9) и неклассифицированные МТ-ММП, которые секретируются активными и локализируются на клеточной мембране [13].

Коллагеназы – наиболее изученное подсемейство ММП. Современный перечень коллагеназ включает ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18. Коллагеназы гидролизуют интактные коллагены I, II и III, VII, X типов, другие растворимые протеины матрикса [17]. Коллагеназы расщепляют интерстициальный коллаген по связи глицин–лейцин, расположенной на расстоянии 1/4 длины от С-конца молекулы коллагена, образуя 3/4 и 1/4 фрагменты коллагена, которые являются чрезвычайно стойкими к воздействию большинства протеиназ. Установлено, что С-концевой домен коллагеназ определяет их специфическое связывание с субстратами и ингибиторами [18].

Желатиназы расщепляют коллаген IV, V, VII, XI, эластин, ламинин, агрекан, фибронектины и желатин. К данной группе относятся ММП-2 и ММП-9. Желатиназы гидролизуют коллагены по тем же связям, что и коллагеназы, но в коллагене IV типа гидролизуемая желатиназами связь расположена на расстоянии 3/4 длины молекулы от С-конца [19]. ММП-9 впервые стала известна как нейтрофильная желатиназа, или желатиназа В. Хотя ММП-9 высоко связана с нейтрофилами и макрофагами, она также экспрессируется в сердечных миоцитах, фибробластах, сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Третье семейство ММП представляют 2 фермента – стромелизин-1 (ММП-3) и стромелизин-2 (ММП-10). Данные по клонированию ДНК и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликоназу, активатор проколлагеназы [20].

К группе неклассифицированных ММП [13, 20, 21] относятся ферменты, которые по своей структуре и функциям существенно отличаются от представителей предыдущих 3 подсемейств ММП: матрелизин (ММП-7, ММП-26), стромелизин-3 (ММП-11), металлоэластаза макрофагов (ММП-12), МТ-ММП. Матрелизины в отличие от других матриксинов не содержат С-концевого домена. Стромелизин-3 (ММП-11) – фермент, который активируется внутриклеточно, по своим свойствам и структуре существенно отличается от стромелизинов 1 и 2 и поэтому исключен из

подсемейства стромелизинов. По современной классификации ММП-11 относится к матрелизинам.

В 1994–1996 гг. обнаружены ММП (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25), которые обладали уникальным свойством – они локализовались на поверхности клетки и не секретировались в среду [20, 21]. Ферменты получили название МТ-ММП. Все 6 мембранных ММП имеют фурирасцепляющий сайт в пропептиде и С-терминальной области. МТ-ММП проявляют ферментативную активность, не отщепляясь от клеток. Все МТ-ММП, кроме ММП-17, активируют про-ММП-2. В группу прочих металлопротеиназ входят: ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23, ММП-27, ММП-28 [20].

Исследования ММП: от моделей животных до человека

В настоящее время роль ММП при патологическом ремоделировании миокарда хорошо изучена [22, 23]. Изменения уровня ММП продемонстрированы в многочисленных экспериментальных моделях, а также у пациентов [24]. Уже в первые 20 мин ишемии миокарда происходят активация ММП и снижение активности ТИМП [25].

Модели животных полезны для определения временных изменений, происходящих в экспрессии ММП, и их активности после ишемического повреждения [26, 27].

Например, у свиньи в течение нескольких часов после ИМ увеличивалась активность ММП-2 [28]. Свиней, подвергшихся ИМ, обследовали методами неинвазивной визуализации и выявили увеличение активности ММП почти в 4 раза в области инфаркта в течение 1 нед, которая оставалась повышенной до 1 мес после ИМ. Постинфарктные изменения конечных диастолических объемов левого желудочка (ЛЖ) коррелировали с активностью ММП ($p=0,04$). Активность ММП была увеличена в пограничных и отдаленных участках миокарда на раннем этапе после ИМ и снизилась только через 1 мес [29].

В экспериментальном исследовании на овцах показано, что после острой ишемии миокарда индукция ММП способствует неблагоприятному ремоделированию ЛЖ. Уровень повышения ММП более выражен в зоне ИМ и снижается по мере удаления от данной зоны, тогда как уровень ТИМП достоверно снижается в обратной последовательности [30].

Изучая патологическое кардиальное ремоделирование при объемной перегрузке, ряд исследователей сообщают о повышенной экспрессии и активности ММП после индукции перегрузки ЛЖ, что сопровождается потерей эндогенного ингибирования ММП [31].

Исследования, использующие модели объемной перегрузки у собаки, выявили различия в профилях активации ММП, зависящих от времени и модели [32]. Активность ММП-9 увеличилась более чем в 3 раза при острых перегрузках ЛЖ объемом и снизилась до контрольных уровней при длительной перегрузке. Отношение активности к избытку ММП-9 увеличилось более чем в 4 раза при острой перегрузке, что свидетельствует о потере ингибирующего контроля. Содержание эндогенного ММП-ингибитора не изменилось.

В модели крысы ММП-9 увеличивается уже через 6 ч после лигирования коронарной артерии и достигает максимального уровня через 24 ч [33]. В другом исследовании индуцировали ИМ у трансгенных мышей, индукция промотора ММП-9 обнаружена через 3 дня, достигла максимума через 7 дней после ИМ и

была самой высокой на границе между зоной инфаркта и здоровым миокардом [34].

В экспериментальном ИМ у свиньи активность ММП-9 увеличивается через 3 ч после окклюзии коронарной артерии в области инфаркта [35]. В модели кроликов экспрессия ММП-9 индуцирована в течение 24 ч после ИМ [36]. Повышенная активность ММП-9 обнаруживается на 1-й день и достигает максимума на 2–4-й день ИМ у мышей и соответствует инфильтрации нейтрофилов и макрофагов в области инфаркта [37].

Во время исследования эволюции ММП при ремоделировании ЛЖ после ИМ у крыс обнаружили, что активность одних ММП значительно увеличена в течение 1-й недели после ИМ (ММП-13, ММП-2 и ММП-9), тогда как активность ММП-8 и ММП-14 увеличивалась позже – до 16 нед после ИМ [38].

Экспериментальное исследование в моделях мыши показывает, что деградация внеклеточного матрикса ММП играет важную роль в разрыве миокарда при инфаркте [39].

При изучении сверхэкспрессии человеческого ММП-9 в макрофагах мыши показано, что сверхэкспрессия ММП-9 в макрофагах привела к улучшению функции ЛЖ, снижению воспалительных реакций в тканях ЛЖ и снижению фиброзных реакций на 5-й день после ИМ [40].

Показано, что уровень ММП-9 повышается на ранней стадии в плазме и миокарде пациентов после ИМ и нескольких животных моделей и целевое удаление ММП-9 у мышей защищает от разрыва сердца и неблагоприятного ремоделирования желудочков после ИМ [41, 42]. Исследование образцов сердец пациентов, умерших от разрыва миокарда после инфаркта, свидетельствует о том, что повышенная активность ММП-8 и ММП-9 в области инфаркта, вызванная выраженной инфильтрацией воспалительными клетками, способствует разрыву миокарда у человека [43].

Значимость этих и других доклинических исследований, направленных на лучшее понимание роли ММП в заболеваниях миокарда человека, нельзя переоценить [44].

В исследовании, посвященном 53 пациентам с ИМ, обнаружили, что циркулирующая ММП-9 значительно повышается уже в 1-й день после ИМ. Раннее повышение ММП-9 связано с риском дилатации ЛЖ [45].

У пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией уровни сыворотки ММП-2 и ММП-9 (но не ММП-1), ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-6 значительно выше по сравнению со здоровыми контрольными группами, что указывает на то, что данные ММП, ТИМП-1 и провоспалительные цитокины могут играть важную роль в патофизиологии острого коронарного синдрома [46].

Измерение временных изменений уровней ММП и ТИМП плазмы после ИМ показало быстрое и устойчивое увеличение ММП-9 и ММП-8 с задержкой увеличения уровней ТИМП-2 и ТИМП-4 [47]. Уровни ММП-2 и ММП-9 плазмы повышались у пациентов с ИМ, но только уровни ММП-9 проявляли 2-фазный профиль, который достиг пика в течение первых 12 ч, а затем упал до плато [47].

В другом исследовании сообщали о раннем пике уровня ММП-9, который коррелировал с количеством лейкоцитов и нейтрофилов после ИМ и обратно коррелировал с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ и конечным диастолическим объемом ЛЖ. Напротив, более поздние пики уровня ММП-9 связаны с относительным сохранением функции ЛЖ [48].

Уровень ММП-9 может иметь прогностическое значение у пациентов с ИМ. Двухлетнее наблюдение показало, что пациенты с высокими уровнями ММП-9 имели значительный риск позднего ремоделирования ЛЖ и развития СН (но не ММП-2, ФНО- α , С-реактивного белка, креатинкиназы или натрийуретического пептида В-типа – про-BNP) [49].

М. Fertin и соавт. (2012 г.) провели систематический обзор опубликованных данных об ассоциации циркулирующих биомаркеров с ремоделированием ЛЖ после ИМ. Отобрали и рассмотрели 59 публикаций с 1996 по 2011 г. В целом в данных исследованиях изучено 112 отношений между 52 разными биомаркерами и ремоделированием ЛЖ. Высокие уровни ММП-9 ассоциировались довольно последовательно с ремоделированием ЛЖ [50].

I. Squire и соавт. продемонстрировали, что концентрация плазменной ММП-9 коррелирует с нейрогормональными и эхокардиографическими показателями дисфункции ЛЖ после ИМ [51]. Уровень ММП-9 коррелирует с объемами ЛЖ и ФВ у пациентов с хронической систолической СН [52].

У пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию при ИМ, продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 обнаружены в перикардальной жидкости [53]. В другом исследовании в кардиохирургии выполнена биопсия предсердий до остановки миокарда и искусственного кровообращения (ИК) и при реперфузии миокарда [54]. Повышенный уровень ММП, в частности ММП-2 и ММП-9, наблюдался в образцах миокарда предсердий, а также в образцах плазмы, полученных непосредственно из коронарного синуса, после короткого периода ишемии-реперфузии. Также обнаружили снижение уровня ТИМП-1 в образцах миокарда предсердий после реперфузии.

ИК индуцирует синтез и высвобождение ММП. Уровень ММП определялся во время и после ИК у пациентов, которым выполнено плановое аортокоронарное шунтирование. Продemonстрированы абсолютное увеличение уровня ММП-8 и проферментных форм – ММП-13 и ММП-9 – при проведении ИК и возвращение их к норме через 6 ч [55].

ИК вызывает увеличение концентрации и повышение активности ММП-9. Уровни и активность ММП-9 в плазме значительно увеличились через 2–6 ч после начала ИК, тогда как у пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование без ИК, уровни ММП-9 не увеличивались. Уровень ТИМП-1 в плазме постепенно возрастал в течение 6 ч, в то время как отношение ММП-9/ТИМП-1 увеличивалось через 2–4 ч после начала ИК [56].

Фармакологические подходы в регулировании уровня ММП и ТИМП

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы β -адренергических рецепторов и другие лекарственные препараты могут влиять на экспрессию и активность ММП и ТИМП.

Активность ММП снижается *in vitro* некоторыми ИАПФ [57]. В модели СН у крыс применение ИАПФ рамиприла ассоциировалось со снижением желатинолитической активности и усилением ММП-ингибирования. Фуросемид не показал положительных эффектов рамиприла, но не ухудшил функцию ЛЖ [58]. Аналогичным образом в модели СН у крыс ИАПФ (трандолаприл) понижал активность ММП-2 и индуцировал уровни ТИМП-2, тем самым улучшая функцию ЛЖ.

Комбинированная терапия с антагонистом эндотелиновых рецепторов была более эффективной [59].

D. Yamamoto и соавт. показали в модели ИМ хомячка, что ИАПФ (имидоприл) ингибирует активность ММП-9 после ИМ [60].

В модели ишемии-реперфузии собак введение валсартана не оказывало существенного влияния на активность ММП. Тем не менее значительное усиление экспрессии ТИМП-3 и изменение баланса ТИМП-3/ММП-9 приводили к кардиопротекции [61].

В исследовании влияния β -адренергической рецепторной блокады на экспрессию цитокинов сердца и на заживление ран анализировали у крыс через 6–72 ч после ИМ. Лечение пропранололом имело отрицательный хронотропный эффект в течение периода наблюдения 72 ч. Это уменьшало конечно-диастолическое давление в ЛЖ и в конечном итоге увеличивало сердечный выброс. Желатинолитическая активность ММП-9 заметно ослаблялась пропранололом, что указывало на задержку резорбции некротической ткани [62]. Пропранолол, следовательно, может имитировать некоторые из полезных эффектов, наблюдаемых при реперфузии.

Экспериментально показано, что нитроглицерин в фармакологически значимых концентрациях усиливает экспрессию и активность ММП-2, ММП-7 и ММП-9 и подавляет экспрессию ТИМП в макрофагах человека. Последующий дисбаланс в экспрессии ММП/ТИМП может способствовать деградации матрицы, что может отрицательно сказаться на стабильности бляшек [63].

Аналогично показано, что гепарин индуцирует уровни ММП-1 и ММП-2 [64]. Данное исследование продемонстрировало роль гепарина в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Другие исследования выявили, что росиглитазон снижает уровень ММП-9 в сыворотке крови у пациентов с диабетом 2-го типа, что указывает на потенциально благоприятное воздействие на общий риск сердечно-сосудистых заболеваний [65].

Блокаторы кальциевых каналов увеличивают активность ММП-1 и ММП-2 в культивируемых сосудах эндотелиальных клетках человека [66].

Стадины ингибируют секрецию нескольких ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9), что, следовательно, может способствовать их эффектам, стабилизирующим бляшки [67].

В группе пациентов с нестабильной стенокардией наблюдалось статистически значимое снижение уровней ММП-9, ТИМП-1 и ИЛ-6 после 30-дневного приема аторвастатина [68]. Снижение липидов с помощью диеты уменьшает активность ММП-3, ММП-9 и увеличивает содержание коллагена в атероме кролика, что является потенциальным механизмом стабилизации атеросклеротических бляшек [69, 70]. Лечение статинами подавляет развитие экспериментальных аневризм аорты у мышей, независимо от снижения липидов [71]. Симваостатин подавляет активность ММП-9 в плазме у пациентов с гиперхолестеринемией [72]. Праваостатин в исследовании уменьшал уровень ММП-2 и увеличивал содержание ТИМП-1 и коллагена в каротидных бляшках человека [73].

Перспективные направления исследований

На современном этапе перспективной представляется разработка новых «антиремоделирующих» агентов для терапевтических вмешательств.

Один из ингибиторов ММП, который участвовал в клинических исследованиях, – фармакологический

ингибитор ММП (PG116800) [75, 76]. Этот специфический ингибитор ММП использовался в исследованиях на крупных животных для разработки фармакокинетических данных и первоначального доказательства концепции. PG116800 показал значительные антиремоделлирующие эффекты на животных моделях. После этого провели клиническое исследование под названием «Селективный матриксный ингибитор металлопротеиназы» для предотвращения ремоделирования желудочков после ИМ (исследование PREMIER) [77, 78]. Исследование PREMIER включало 253 пациентов с ИМ. В результате получены следующие результаты: ингибирование ММП с помощью PG116800 не позволило уменьшить ремоделирование ЛЖ или улучшить клинические результаты после ИМ.

Совершенно другим и первоначально довольно неожиданным ингибитором ММП, доведенным до клинических испытаний, был доксициклин [79, 80].

В доклиническом исследовании F. Villarreal и соавт. продемонстрировали, что применение доксициклина снижает неблагоприятное ремоделирование после ИМ и данный эффект не зависел от какого-либо антимикробного действия [81].

Последующие изыскания одной и той же исследовательской группы дополнительно подтвердили эти наблюдения у крупных животных [82], а также расширили антиремоделлирующие свойства доксициклина (через 2–7 дней после инфаркта) [83].

В 2014 г. выполнили клиническое исследование ТИРТОР, в котором оценена эффективность субмикробных доз доксициклина (100 мг) в течение 7 дней у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST и ФВ < 40% после первичного чрескожного вмешательства, n=110 [84]. Отметили значительное уменьшение объемов ЛЖ, размера зоны инфаркта и его тяжести в группе, получавшей доксициклин.

В настоящее время планируется проведение более крупных клинических исследований для подтверждения использования данного класса соединений в качестве средства для ограничения неблагоприятного сердечного ремоделирования с использованием химически модифицированных тетрациклинов, которые продемонстрировали очевидный безопасный клинический профиль [85].

В последние годы идет разработка специфического ингибитора ММП для терапевтических вмешательств по предотвращению ремоделирования ЛЖ после ИМ [86–88].

Заключение

Клиническая диагностика ремоделирования сердца основана на обнаружении морфологических изменений диаметра полости, массы и геометрии. Наиболее часто используемые методы для обнаружения данных изменений – эхокардиография, вентрикулография и ядерный магнитный резонанс.

Диагностический метод, который еще не используется в обычной клинической практике, заключается в обнаружении маркеров ремоделирования сердца.

В настоящее время результаты многих экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать несколько плазменных или сывороточных белков в качестве потенциальных биомаркеров кардиального ремоделирования. В список включены маркеры внеклеточного матрикса – коллаген, ММП и ТИМП; воспалительные маркеры – С-реактивный белок, ФНО- α и ИЛ-1, 6 и 18; маркеры окислительного стресса – гомоцистеин и миелоперокси-

даза; нейрогормональные маркеры активации – ренин, ангиотензин II и альдостерон; маркеры повреждения миоцитов – сердечные специфические тропонины и креатинкиназа; маркеры миоцитарного стресса – BNP и N-концевой про-BNP.

Биомаркеры, в частности ММП, могут помочь улучшить стратификацию риска ремоделирования миокарда для более персонализированного медицинского подхода, а также пролить свет на патофизиологические процессы ремоделирования. Мониторинг маркеров может обеспечить важную прогностическую информацию в отношении прогрессирования СН у конкретного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30–41.
2. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 1–20.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975.
4. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2016; 22 (9): 659–69.
5. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57 (1): 84–95.
6. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81 (4): 1161–72.
7. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 569–82.
8. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 27–44.
9. Burlew BS, Weber KT. Connective tissue and the heart. Functional significance and regulatory mechanisms. *Cardiol Clin* 2000; 18: 435–42.
10. Coghlan HC, Coghlan L. Cardiac architecture: Gothic versus Romanesque. A cardiologist's view. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 417–30.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569–82.
12. Jaffe R, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS. Ventricular remodeling: from bedside to molecule. *Adv Exp Med Biol* 1997; 430: 257–66.
13. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 1991; 5 (8): 2145–54.
14. Hideaki H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (3): 562–73.
15. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 55–9.
16. Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M et al. Matrix metalloproteinase-1 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 8 (32): 1459–68.

17. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001; 86: 324–33.
18. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2304–10.
19. Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem* 1995; 270: 5872–6.
20. Nagase H. Zinc Metalloproteinases in health and disease. London: Taylor and Francis Ltd, 1996; p. 153–8.
21. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827–39.
22. Wilson EM, Spinale FG. Myocardial remodeling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. *Ann Med* 2001; 33: 623–34.
23. Spinale FG, Wilbur NM. Matrix metalloproteinase therapy in heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 339–46.
24. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007; 87: 1285–342.
25. Cheung P-Y, Sawicki G, Wozniak M et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation* 2000; 15 (101): 1833–9.
26. Yabluchanskiy A, Li Y, Chilton RJ, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases: drug targets for myocardial infarction. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 276–86.
27. Iyer RP, de Castro Bras LE, Jin YF, Lindsey ML. Translating Koch's postulates to identify matrix metalloproteinase roles in postmyocardial infarction remodeling: cardiac metalloproteinase actions (CarMA) postulates. *Circ Res* 2014; 114: 860–71.
28. Etob T, Joffs C, Deschamps AM et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol* 2001; 281: H987–94.
29. Sabul ZH, Mukherjee R, Song J et al. Targeted imaging of the spatial and temporal variation of matrix metalloproteinase activity in a porcine model of postinfarct remodeling: relationship to myocardial dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 381–91.
30. Wilson EM, Moaimie SL, Baskin JM et al. Region- and typespecific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation* 2003; 107: 2857–63.
31. Hutchinson KR, Stewart JA Jr, Lucchesi PA. Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 564–9.
32. Nagatomo Y, Carabello BA, Coker ML et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. *Am J Physiol* 2000; 278: H151–61.
33. Deten A, Volz HC, Holzl A et al. Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 251 (1–2): 127–37.
34. Mukherjee R, Mingoia JT, Bruce JA et al. Selective spatiotemporal induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 transcription after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (5): H 2216–28.
35. Etob T, Joffs C, Deschamps AM et al. Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281 (3): H 987–94.
36. Romanic AM, Burns-Kurtis CL, Gout B et al. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sci* 2001; 68 (7): 799–814.
37. Tao ZY, Cavin MA, Yang F et al. Temporal changes in matrix metalloproteinase expression and inflammatory response associated with cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Life Sci* 2004; 74 (12): 1561–72.
38. Peterson JT, Li H, Dillon L, Bryant JW. Evolution of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression during heart failure progression in the infarcted rat. *Cardiovasc Res* 2000; 46 (2): 307–15.
39. Lindsey ML, Escobar GP, Dobrucki LW et al. Matrix metalloproteinase-9 gene deletion facilitates angiogenesis after myocardial infarction. *Am J Physiol* 2006; 290 (1): H232–9.
40. Zamilpa R, Ibarra J, de Castro Brás LE et al. Transgenic overexpression of matrix metalloproteinase-9 in macrophages attenuates the inflammatory response and improves left ventricular function post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 53: 599–608.
41. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62.
42. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2850–6.
43. Van den Borne SW, Cleutjens JP, Hanemaaijer R et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2009; 18 (1): 37–43.
44. Lindsey ML, Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 31–41.
45. Yan AT, Yan RT, Spinale FG et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 514–19.
46. Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int J Cardiol* 2004; 94: 269–77.
47. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation* 2006; 114: 1020–7.
48. Kelly D, Cockerill G, Ng LL et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 711–8.
49. Wagner DR, Delagardelle C, Ernens I et al. Matrix metalloproteinase-9 is a marker of heart failure after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006; 12: 66–72.
50. Fertin M, Dubois E, Belliard A et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 277–83.
51. Squire IB, Evans J, Ng LL et al. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2004; 10: 328–33.
52. Yan AT, Yan RT, Spinale FG et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 514–9.
53. Kameda K, Matsunaga T, Abe N et al. Increased pericardial fluid level of matrix metalloproteinase-9 activity in patients with acute myocardial infarction: possible role in the development of cardiac rupture. *Circ J* 2006; 70: 673–8.
54. Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. *Eur Heart J* 2005; 26: 27–35.
55. Joffs C, Gunasinghe HR, Multani MM et al. Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1518–23.
56. Lin TC, Li CY, Tsai CS et al. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2005; 100 (6): 1554–60.
57. Reimhardt D, Stigusch HH, Hense J et al. Cardiac remodeling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart* 2002; 88 (5): 525–30.

58. Seeland U, Kouchi I, Zolk O et al. Effect of ramipril and furosemide treatment on interstitial remodeling in post-infarction heart failure rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34 (2): 151–63.
59. Fraccarollo D, Bauersachs J, Kellner M et al. Cardioprotection by long-term ET(A) receptor blockade and ACE inhibition in rats with congestive heart failure: mono-versus combination therapy. *Cardiovasc Res* 2002; 54 (1): 85–94.
60. Yamamoto D, Takai S, Jin D et al. Molecular mechanism of imidapril for cardiovascular protection via inhibition of MMP-9. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43 (6): 670–6.
61. Sawicki G, Menon V, Jugdutt BI. Improved balance between TIMP-3 and MMP-9 after regional myocardial ischemia-reperfusion during AT1 receptor blockade. *J Card Fail* 2004; 10 (5): 442–9.
62. Deten A, Volz HC, Holz A et al. Effect of propranolol on cardiac cytokine expression after myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 251 (1–2): 127–37.
63. Death AK, Nakbla S, McGrath KC et al. Nitroglycerin upregulates matrix metalloproteinase expression by human macrophages. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1943–50.
64. Tyagi SC, Kumar S, Katwa L. Differential regulation of extracellular matrix metalloproteinase and tissue inhibitor by heparin and cholesterol in fibroblast cells. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 391–404.
65. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM et al. Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–84.
66. Eickelberg O, Roth M, Mussmann R et al. Calcium channel blockers activate the interleukin-6 gene via the transcription factors NF-IL-6 and NF-KB in primary human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99: 2276–82.
67. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 769–75.
68. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation* 2006; 114: 1020–7.
69. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97: 2433–44.
70. Aikawa M, Rabkin E, Voglic SJ et al. Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma. *Circ Res* 1998; 83: 1015–26.
71. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg* 2005; 241: 92–101.
72. Kob KK, Son JW, Ahn JY et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 19–23.
73. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Sbab PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–33.
74. Jingchao L, Jie H, Hong D et al. Amlodipine and Atorvastatin Improved Hypertensive Cardiac Remodeling through Regulation of MMPs/TIMPs in SHR Rats. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 47–60.
75. King MK, Coker ML, Goldberg A et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res* 2003; 92 (2): 177–85.
76. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (1): 15–20.
77. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (1): 15–20.
78. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of 200 mg oral dose of PG-116800 given as the sodium salt (PG-530742) twice daily for 90 days to patients following acute myocardial infarction, with post-treatment follow-up. *Investigator's Regulatory Brochure* 2004; 2002135: 8–51.
79. Villarreal FJ, Griffin M, Omens J et al. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation* 2003; 108 (12): 1487–92.
80. Brown DL, Desai KK, Vakili BA et al. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (4): 733–8.
81. Villarreal FJ, Griffin M, Omens J et al. Early short-term treatment with doxycycline modulates postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation* 2003; 108 (12): 1487–92.
82. Villarreal F, Omens J, Dillmann W et al. Early degradation and serum appearance of type I collagen fragments after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36 (4): 597–601.
83. Garcia RA, Go KV, Villarreal FJ. Effects of timed administration of doxycycline or methylprednisolone on post-myocardial infarction inflammation and left ventricular remodeling in the rat heart. *Mol Cell Biochem* 2007; 300 (1–2): 159–69.
84. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J* 2014; 35 (3): 184–91.
85. Gu Y, Walker C, Ryan ME et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: clinical applications in dentistry and medicine. *J Oral Microbiol* 2012; 4: 10.
86. Zhang Y, Gu Y, Lee HM et al. Design, synthesis and biological activity of new polyenolic inhibitors of matrix metalloproteinases: a focus on chemically-modified curcumins. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4348–58.
87. Johnson JL, Devel L, Czarny B et al. A selective matrix metalloproteinase-12 inhibitor retards atherosclerotic plaque development in apolipoprotein E-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (3): 528–35.
88. Robicbaud TK, Steffensen B, Fields GB. Exosite interactions impact matrix metalloproteinase collagen specificities. *J Biol Chem* 2011; 286 (43): 37535–42.

Информация об авторах / Information about the authors

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУ ФЦССХ

Vladlen V. Bazylev – D. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular Surgery

Канаева Татьяна Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ ФЦССХ. E-mail: kanaeva_tatyana@bk.ru

Tatyana V. Kanaeva – Cand. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: kanaeva_tatyana@bk.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

Влияние процедуры гемодиализа на эхокардиографические параметры и наджелудочковые нарушения ритма сердца

О.В. Лихачев-Мищенко^{✉1}, А.А. Корниенко¹, Л.А. Хаишева², А.В. Дюжикова¹, Н.А. Корниенко¹, Э.Г. Кадян², А.А. Дюжиков¹, С.В. Шлык²

¹ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

✉gelo2007@bk.ru

Аннотация

Актуальность. Наджелудочковые нарушения ритма являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, проходящих процедуру диализа. Распространенность наджелудочковых нарушений ритма в данной группе пациентов выше, чем в общей популяции, и связана с повышенной смертностью.

Цель. Проанализировать влияние сеанса диализа на параметры эхокардиографии и оценить их связь с возникновением наджелудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий (ФП) при процедуре гемодиализа.

Материал и методы. В исследование включены 78 пациентов, находящихся на гемодиализе. Всем пациентам проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, анализировали ритм сердца, нарушения ритма до, во время и после процедуры диализа, оценивали наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, а также массы миокарда ЛЖ, размеры левого предсердия, объем левого предсердия (ОЛП), объем правого предсердия (ОПП) и фракцию выброса ЛЖ.

Результаты. Анализ различий в эхокардиографических параметрах до и после диализа показал значительно большие ОЛП, ОПП, ширину нижней полой вены и параметр Р' (ранней трансмитральной скорости) до диализа по сравнению с состоянием после диализа. Также пароксизмы ФП зарегистрированы значительно чаще после диализа. ОЛП > 32 мм и ОПП > 30 мм (предельные значения) наблюдались значительно чаще у пациентов до диализа. Обнаружена связь между увеличенным количеством пароксизмов ФП и уменьшением ОПП > 5 мм и ОЛП > 7 мм после диализа. Не обнаружили корреляции между массой ЛЖ и ОЛП.

Выводы. 1. Пожилой возраст и длительность диализной терапии у пациентов на гемодиализе приводят к повышенному риску возникновения ФП. 2. Уменьшение ОПП и ОЛП после процедуры гемодиализа имеет положительную корреляционную связь с пароксизмальной ФП. 3. Процедура гемодиализа приводит к уменьшению ОПП и ОЛП, а также ширине нижней полой вены и снижению скорости движения митрального клапана в раннюю диастолу. 4. Не обнаружили взаимосвязи между ОЛП и массой миокарда ЛЖ пациентов, находящихся на гемодиализе.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, диализ, объем левого предсердия, масса миокарда левого желудочка, эхокардиография.

Для цитирования: Лихачев-Мищенко О.В., Корниенко А.А., Хаишева Л.А. и др. Влияние процедуры гемодиализа на эхокардиографические параметры и наджелудочковые нарушения ритма сердца. CardioСоматика. 2020; 11 (3): 29–34. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200403

Original Article

The effect of hemodialysis on echocardiographic parameters and on supraventricular cardiac arrhythmias

Oleg V. Likhachev-Mishchenko^{✉1}, Alexey A. Kornienko¹, Larisa A. Khaisheva², Anastasia A. Duzhikova¹, Natalia A. Kornienko¹, Eduard G. Kadyan², Alexander A. Dyuzhikov¹, Sergey V. Shlyk²

¹Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉gelo2007@bk.ru

Abstract

Relevance. Supraventricular arrhythmias are frequent comorbid conditions in patients with end-stage renal failure undergoing dialysis. The prevalence of atrial fibrillation (AF) in this group of patients is higher than in the general population and is associated with increased mortality.

Aim. To analyze the effect of a dialysis session on echocardiographic parameters and to assess their relationship with the occurrence of supraventricular arrhythmias and AF during hemodialysis.

Material and methods. The study included 78 patients on hemodialysis. All patients underwent Holter electrocardiography monitoring, taking into account the heart rate before and after dialysis, the number and duration of AF episodes associated with the dialysis session. Using echocardiography, which was performed before and after the dialysis procedure, all patients were also

evaluated for the presence of left ventricular (LV) hypertrophy, impaired systolic and diastolic function, as well as LV myocardial mass, sizes of the left atrium, its volume, volume of the right atrium and LV ejection fraction.

Results. An analysis of the differences in echocardiographic parameters before and after dialysis showed a significantly larger volume of the left atrium, the volume of the right atrium, the width of the inferior vena cava, and the parameter P'(early transmitral velocity) before dialysis compared with the state after dialysis. Also, AF paroxysms were recorded much more frequently after dialysis. The volume of the left atrium >32 mm and the right atrium >30 mm (limit values) were observed much more often in patients before dialysis. A relationship was found between an increased number of paroxysms of atrial fibrillation and a decrease in the volume of the right atrium >5 mm and the left atrium >7 mm after dialysis. No correlation was found between the mass of the LV and the volume of the left atrium.

Conclusions. 1. The age and duration of dialysis therapy in hemodialysis patients are associated with an increased risk of atrial fibrillation. 2. A decrease in the volumes of the right and left atriums after the hemodialysis procedure has a positive correlation with paroxysmal AF. 3. The hemodialysis procedure leads to a decrease in the volumes of the right and left atriums, as well as the width of the inferior vena cava and a decrease in the speed of movement of the mitral valve in early diastole. 4. No relationship was found between the volume of the left atrium and the mass of the LV myocardium in patients on hemodialysis.

Key words: atrial fibrillation, dialysis, left atrial volume, left ventricular myocardial mass, echocardiography, 24-hour electrocardiography monitoring.

For citation: Likhachev-Mishchenko O.V., Kornienko A.A., Khaisheva L.A. et al. The effect of hemodialysis on echocardiographic parameters and on supraventricular cardiac arrhythmias. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 29–34. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200403

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЛЖ – масса левого желудочка

НПВ – нижняя полая вена

ОЛП – объем левого предсердия

ОПП – объем правого предсердия

ПП – правое предсердие

ФП – фибрилляция предсердий

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

P – скорость движения митрального клапана в раннюю диастолу

Введение

Наджелудочковые нарушения ритма являются частой коморбидной патологией у пациентов, находящихся на гемодиализе. Также распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в данной группе пациентов выше, чем в общей популяции. В исследовании M. Kloosterman и соавт. среди пациентов, находящихся на гемодиализе, распространенность персистирующей ФП составила 23,4% [1]. По данным мета-анализа D. Zimmerman и соавт., ФП обнаружена у 27% пациентов, находящихся на диализе, и у 13,9% пациентов регистрировалась постоянная ФП. Из всех исследуемых 9,6% имели персистирующую форму и 3,5% – пароксизмальную ФП [2]. Частота возникновения ФП увеличивается с возрастом у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности с 9,3% в возрасте от 65–75 лет до 17% у пациентов старше 85 лет [3]. Нарушения кальциевого обмена у пациентов на диализе, увеличивающие риск сосудистой и клапанной кальцификации, могут быть частично ответственны за увеличение частоты развития клапанной или неклапанной ФП [4].

Согласно исследованиям возраст и увеличение объема левого предсердия (ОЛП) связаны с частотой возникновения ФП. Увеличение ОЛП считается независимым фактором риска ФП, инсульта и смерти [5]. Кроме того, считается, что увеличенный ОЛП также является маркером тяжелой и постоянной диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), особенно при отсутствии серьезных дефектов митрального клапана [6].

Достоверно известно, что размер ЛП является одним из основных факторов, предрасполагающих к возникновению аритмий. ОЛП, как показано, связан с частотой ФП. Поэтому в настоящее время объемные параметры стали широко используемыми показателями для оценки вероятности возникновения или рецидива аритмии. S. Shin и соавт. в своем исследовании показывают, что у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией связь между толщиной стенок ЛЖ и ОЛП является нелинейной при наличии сопутствующей пароксизмальной ФП [7]. Также есть иссле-

дования, говорящие о том, что размер ЛП является независимым прогностическим фактором при ФП, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности [8].

ЛП влияет на наполнение ЛЖ за счет того, что выполняет резервуарную функцию в момент систолы желудочка и насосную в конце диастолы. Активный предсердный вклад становится особенно важным у лиц с ДДЛЖ. При ДДЛЖ доля предсердного вклада в трансмитральном притоке увеличивается. При отсутствии эффективного сокращения предсердия при ФП фракция выброса ЛЖ может значительно уменьшаться, вплоть до 15–20% [9]. Пациенты с гипертрофией ЛЖ, проходящие процедуру диализа, особенно плохо переносят объемную перегрузку, вызванную чрезмерной гидратацией, которая уменьшается после сеанса гемодиализа и может контролироваться при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании на основании измерения ширины нижней полой вены (НПВ). Интрадиалитическая гипотензия является одним из наиболее распространенных осложнений гемодиализа и обычно результатом чрезмерного удаления жидкости по отношению к объему плазмы. Поддержание постоянного объема циркулирующей крови во время диализа зависит от скорости заполнения внутрисосудистого пространства из внеклеточного интерстициального пространства. Уменьшение объема циркулирующей крови приводит к снижению как наполнения ЛЖ, так и сердечного выброса. Следовательно, падение артериального давления во время диализа является результатом дисбаланса между уменьшением объема плазмы в циркулирующей крови и компенсаторными гемодинамическими и нейрогормональными механизмами. В исследовании M. Heung и соавт. показано, что частота возникновения гипотензии во время диализа влияет на смертность в популяции пациентов, находящихся на диализе, и связана с увеличенной частотой пароксизмов ФП после диализа [10].

Цель исследования – проанализировать влияние сеанса диализа на параметры ЭхоКГ и оценить их связь с возникновением наджелудочковых нарушений ритма и ФП при процедуре гемодиализа.

Таблица 1. Характеристика пациентов включенных в исследование групп

Параметр	Все пациенты (n=78)	Группа без наджелудочковых нарушений ритма (n=35)	Группа с наджелудочковыми нарушениями ритма (n=43)	p
Возраст, лет	58,6±10,89	54,4±4,6	62,2±5,8	0,001
Пол, м/ж	42/36	19/16	23/20	0,56
Длительность диализа, мес	56 [14–105]	40 [18–96]	59 [11–114]	0,88
Гипертензия, %	64,1 (50)	77,14 (27)	53,48 (23)	0,56
Диабет, %	35,89 (28)	34,28 (12)	37,2 (16)	0,15
Хроническая сердечная недостаточность, %	44,58 (34)	42,85 (15)	44,18 (19)	0,74
Дислипидемии, %	39,74 (31)	34,28 (12)	44,18 (19)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5±4	25±5	24±3	0,40
Инсульт, %	10,25	5,88	13,04	0,97
Фракция выброса, %	60,2±13,0	63,4±12,4	57,4±13,1	0,07
Диастолическая дисфункция, %	48,71 (38)	45,57 (17)	48,83 (21)	0,71
Легочная гипертензия, %	17,9	17,14	16,28	0,59

Примечание. Данные представлены в виде средних ± SD (медиана [25–75%]) значениях или процентах.

Материал и методы

В работе приняли участие 78 пациентов (36 женщин, 42 мужчины). Все пациенты, набранные для участия в исследовании, предоставили свое информированное письменное согласие, одобренное локальным этическим комитетом при РостГМУ. На момент включения в исследование все пациенты находились на синусовом ритме и проходили процедуру поддерживающего гемодиализа не менее 6 мес. Критерии исключения: постоянный прием антиаритмической терапии, ранее имплантированные кардиостимуляторы, трансплантация сердца, госпитализация в связи с декомпенсацией хронических заболеваний, терминальные злокачественные образования, остаточная почечная функция, неадекватная доза диализа и наличие центрального венозного катетера.

Медикаментозная терапия у пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC 2016). β-Адреноблокаторы принимали 47 (60,3%) пациентов, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 62 (79,5%), дигидропиридиновые антагонисты кальция – 38 (48,7%), статины – 58 (74,3%), ингибиторы протонной помпы – 42 (53,8%), антиагреганты – 53 (67,9%), антикоагулянты по показаниям, не связанным с ФП, – 11 (14,1%). У 6 (7,7%) пациентов впервые обнаружены пароксизмы ФП и трепетания предсердий в момент мониторинга, что потребовало коррекции терапии. Оценивали: клиническое состояние, электрокардиограмму (ЭКГ), цветную доплеровскую трансторакальную эхокардиограмму и холтеровское мониторирование ЭКГ на протяжении 2 дней.

Мониторинг ЭКГ начинался перед стартом сессии диализа и прекращался через 2 дня – перед началом следующей процедуры. При анализе определяли наличие таких нарушений ритма, как: наличие одиночных суправентрикулярных экстрасистол, эпизодов брадикардии и пауз ритма, объединение 3 или более последовательных наджелудочковых экстрасистол, трепетания и ФП. Мониторирование проводили при помощи аппаратов Cardiomonitor ПО – ХМ ЭКГ (PADSY, Германия). Проанализированы эпизоды наджелудочковых нарушений ритма, периоды скрытой ишемии, вариабельность сердечного ритма. Также измерены сывороточные уровни натрия, калия, магния, кальция и бикарбоната в начале диализа.

ЭхоКГ-исследования выполнены у всех пациентов до и после сеанса диализа. Исследования проводили

на аппаратах экспертного класса Phillips с использованием конвексного датчика врачом функциональной диагностики и записали для последующего просмотра и проверки. При проведении ЭхоКГ анализировались следующие данные:

- наличие гипертрофии ЛЖ;
- нарушения систолической и диастолической функции;
- размер ЛП;
- фракция выброса;
- масса ЛЖ (МЛЖ);
- ОЛП;
- ОПП;
- скорость трансмитрального потока в фазу пассивного (Е) и активного (А) наполнения желудочков;
- отношение скоростей пассивного и активного наполнения желудочков (Е/А);
- скорость движения митрального клапана в раннюю диастолу (Р');)
- отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца (Е/Р'), время замедления волны.

Размеры ЛП измерены в диастолу в 3 позициях: парастернальная длинная ось (В-режим), апикальная 4- и 2-камерная. Все ЭхоКГ-изображения проанализированы одним исследователем и повторены для оценки изменчивости внутри наблюдателя.

Результаты выражали как среднее со стандартным отклонением (среднее ± SD) для непрерывных переменных с нормальным распределением. Категориальные переменные представлены в процентах, связанных с размером исследовательской группы. Тест Шапиро–Уилка использовался для проверки нормального распределения переменных. Т-тест парных образцов использовался для сравнения 2 средних значений популяции в случае 2 выборок, которые коррелируют (до – после анализа). Тест МакНемара с коррекцией непрерывности использовался для понимания взаимосвязи между данными до и после диализа, в то время как критерий Мак-Немара (χ^2) проверял связь между переменными (ФП, ОЛП). ОЛП > 32 мм и ОПП > 30 мм использованы в качестве порогового значения. Коэффициент корреляции Пирсона использован для анализа взаимосвязи между МЛЖ и ОЛП, а также между ОЛП и шириной НПВ. Значение $p < 0,05$ считали значимым. Расчеты сделаны с использованием Statistica 10.

Таблица 2. ЭхоКГ-параметры до и после диализа

Параметр	Среднее значение $\pm$ SD до процедуры диализа	Среднее значение $\pm$ SD после процедуры диализа	p
Е/Р'	10,98 $\pm$ 5,28	10,01 $\pm$ 4,36	NS (0,280)
ОЛП	43,46 $\pm$ 4,19	30,82 $\pm$ 2,92	<0,0001
Е/А	1,14 $\pm$ 0,66	0,95 $\pm$ 0,41	NS (0,852)
Р'	12,06 $\pm$ 0,26	9,55 $\pm$ 0,23	0,025
ОПП	34,66 $\pm$ 1,56	26,08 $\pm$ 2,49	0,0162
Ширина НПВ	24,45 $\pm$ 1,53	13,95 $\pm$ 1,53	<0,00001

Примечание. Е/Р' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, Е/А – отношение скоростей пассивного и активного наполнения желудочков. При анализе данных ЭхоКГ до и после диализа достоверными оказались различия ширины НПВ и ОЛП; $p < 0,05$.

Таблица 3. Возникновение ФП во время процедуры диализа (тест МакНемара)

	До процедуры диализа, n (%)	После процедуры диализа, n (%)	p
ФП (n=94)	36 (38,29)	58 (61,71)	0,037
ОЛП>32 (n=31)	61 (78,2)	28 (35,89)	0,0005
ОПП>30 (n=39)	69 (88,46)	18 (23,07)	0,0024
ФП+ОЛП >32 (n=39)	26 (33,3)	22 (28,2)	NS (0,823)
ФП+ОПП >30 (n=39)	22 (28,2)	10 (12,82)	NS (0,987)

Таблица 4. Наличие пароксизмов ФП до и после диализа у пациентов с постдиализным уменьшением объема ПП (ΔОПП)>5 мм и уменьшением объема ЛП (ΔОЛП)>7 мм (тест МакНемара)

	До процедуры диализа, n (%)	После процедуры диализа, n (%)	p
Пациентов с ФП (n=40)	8 (20)	37 (92,5)	0,024
ФП при ΔОЛП>7	6 (7,69)	24 (30,76)	0,042
ФП при ΔОПП>5	8 (10,2)	28 (35,89)	<0,005

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, артериальная гипертензия являлась наиболее распространенной этиологией почечной недостаточности, за ней следовали сахарный диабет и гломерулонефрит. 64,1% пациентов страдали от артериальной гипертензии, у 42% диагностирован сахарный диабет, у 41% из них – нарушения липидного обмена. Средняя длительность диализа составляла 56 мес (диапазон: 3–120 мес); табл. 1.

По данным суточного мониторингирования ЭКГ: у 56 (69%) пациентов обнаружена частая предсердная экстрасистолия. При временном анализе чаще предсердная экстрасистолия встречалась во время фазы процедуры гемодиализа (3,0 $\pm$ 1,1, 2,0 $\pm$ 6,9, 1,5 $\pm$ 5,2, и 1,1 $\pm$ 4,1 на 1 тыс. сердечных сокращений/фаза процедуры гемодиализа, ранняя фаза после гемодиализа, поздняя фаза, фаза перед диализом). Пациенты с предсердной экстрасистолией были значительно старше, чем пациенты без нее (61,2 $\pm$ 5,4 года против 53,7 $\pm$ 6,9 года соответственно; $p < 0,001$). Хотя у этих 2 групп нет достоверных различий по полу, этиологии почечной недостаточности, наличию артериальной гипертонии, сахарного диабета и дислипидемиям, продолжительность диализной терапии (79,2 $\pm$ 52,8 мес против 50,4 $\pm$ 26,4 мес соответственно; $p < 0,005$) выше у пациентов с предсердной экстрасистолией. Пароксизмы ФП отмечались у 40 (51,2%) пациентов. Всего зарегистрировано 94 пароксизма ФП, из них 36 – до процедуры диализа и 58 – после окончания процедуры. Все приступы ФП имели пароксизмальный характер и terminated самостоятельно.

Из лабораторных данных уровень калия в сыворотке оказался ниже в группе пациентов с предсердными экстрасистолами (3,2 $\pm$ 0,2 ммоль/л против 4,9 $\pm$ 0,3 ммоль/л; $p < 0,05$). Достоверных различий по другим лабораторным анализам между этими 2 группами не получили.

Табл. 2 демонстрирует ЭхоКГ-параметры пациентов, включенных в исследование до и после процедуры гемодиализа. Анализ различий ЭхоКГ-параметров показал значительно больший ОЛП, ОПП, ширину НПВ и параметр Р' до диализа по сравнению с их состоянием после диализа (см. табл. 2).

При анализе различий между данными до и после проведения процедуры диализа приступы ФП случались чаще после диализа, когда ОЛП>32 мм (предельное значение) и ОПП>30 мм наблюдались значительно чаще у пациентов до диализа. Результаты демонстрирует табл. 3.

При сравнении показателей до и после диализа обнаружили, что частота встречаемости ФП у пациентов после диализа значительно выше по сравнению с состоянием перед диализом (36,0 против 58; $p < 0,0371$). Также показано, что ОЛП и ОПП у пациентов до диализа были достоверно выше, чем после диализа. Достоверной связи между частотой возникновения ФП при ОЛП>32 мм и ОПП>30 мм до и после диализа не обнаружили.

Далее проводился анализ взаимосвязи между частотой возникновения приступов ФП до и после диализа и уменьшением объемов ПП (ΔОПП) и ЛП (ΔОЛП) после диализа относительно преддиализных значений. При анализе оценивалась взаимосвязь наличия пароксизмов ФП до и после диализа у пациентов с ΔОПП>5 мм и ΔОЛП>7 мм. Результаты демонстрирует табл. 4.

При проведенном анализе обнаружена связь между увеличенным количеством пароксизмов ФП и уменьшением ОПП и ОЛП после диализа.

Также проанализирована взаимосвязь между МЛЖ и ОЛП, однако никакой существенной корреляции не наблюдали. Наблюдали положительную корреляцию между ОЛП и шириной НПВ (табл. 5).

При анализе взаимосвязи между МЛЖ и ОЛП существенной корреляции не обнаружили. Наблюдалась

Таблица 5. Взаимосвязь между МЛЖ, шириной НПВ и ОЛП (коэффициент корреляции Пирсона)

До процедуры диализа (n=78)	МЛЖ	ρ
ОЛП	R 0,114	NS (0,490)
До процедуры диализа (n=78)	Ширина НПВ	ρ
ОЛП	R 0,0027	NS (0,987)

положительная корреляция между ОЛП и шириной НПВ, что говорит о системной перегрузке сосудистого русла объемом в преддиализный период.

Обсуждение

ФП у пациентов на гемодиализе связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Такое учащение возникновения ФП может быть обусловлено и общими факторами риска ФП, и уникальными для почечной патологии или диализ-специфическими факторами [11]. По данным нашего исследования у 56 (71,7%) пациентов обнаружена частая предсердная экстрасистолия. Пароксизмы ФП отмечались у 40 (51,28%) пациентов, что выше средних показателей популяции и подтверждает наличие дополнительных факторов риска ФП у данных пациентов [12]. Высказано предположение, что фиброз миокарда, развивающийся после частой перегрузки и перерастяжения предсердий, может быть ответственным за развитие ФП, однако существуют исследования, говорящие, что фиброз миокарда в предсердиях и желудочках связан с повышенной концентрацией ангиотензина II и альдостерона и что этот процесс не зависит от перегрузки давлением и гипертрофии ЛЖ у данной группы больных [13]. Несмотря на опубликованные данные, механизмы взаимосвязи между нарушениями ритма, особенно мерцательной аритмией и диализной терапией, остаются неясными. Таким образом, знание точных сроков начала ФП в отношении самой процедуры диализа может быть ценным источником данных о лежащем в основе механизме [14].

В нашем исследовании продемонстрирована значительно более высокая частота приступов ФП у пациентов после диализа в сравнении с состоянием до диализа (36 против 58; $p < 0,0371$). Данный результат совпадает с данными N. Nassanin и соавт., где проведение самой процедуры диализа связано с увеличенным риском развития ФП [15]. Они предложили 2 механизма, которые могут быть вовлечены в эту взаимосвязь. Согласно их гипотезе объема, перегрузка объемом и истощение внутрисосудистого объема являются ключевыми факторами, участвующими в развитии мерцательной аритмии. По нашим данным обнаружена взаимосвязь между развитием приступов ФП после диализа и уменьшением объема ПП ($\Delta\text{ОПП}$) > 5 мм и объема ЛП ($\Delta\text{ОЛП}$) > 7 мм после процедуры, что подтверждает литературные данные и позволяет предположить, что изменение объемных показателей предсердий вследствие процедуры диализа может выступать иницирующим фактором ФП. Вторая гипотеза указывает на смещение электролитов как основной триггер ФП у пациентов на диализе, что как предположение встречается и в других публикациях [16]. В наших же данных обнаружена только взаимосвязь количества предсердных экстрасистол с уровнем калия сыворотки крови до диализа, достоверных различий по другим лабораторным анализам не получили. Также мы обнаружили, что 9 из 10 наблюдаемых эпизодов предсердной аритмии начались в течение последнего часа процедуры

диализа. В литературе увеличенную частоту наджелудочковых нарушений ритма в последний час гемодиализа связывают со значительным снижением внутрисердечного диастолического и систолического давления во время диализа [17]. По данным Н. Koontans и соавт. данное снижение внутрисосудистого давления в свою очередь приводит к ингибированию барорефлекса, симпатической активации и высвобождению катехоламинов, тем самым процедура диализа может провоцировать приступы ФП за счет рефлекторной реакции [18].

Увеличение ОЛП обычно наблюдается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности независимо от типа заместительной почечной терапии. R. Patel и соавт. в своем исследовании продемонстрировали корреляцию между летальными и нелетальными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов, находящихся на гемодиализе, и ОЛП, а также выявили, что индекс ОЛП является независимым предиктором смертности в данной группе пациентов [14].

В нашем исследовании процедура диализа связана со значительным уменьшением ОЛП, ОПП, ширины НПВ и параметра P' после диализа по сравнению с состоянием перед диализом. Объемная перегрузка, которая обычно наблюдается при почечной патологии, отрицательно влияет на диастолическую функцию и, как следствие, на систолическую функцию ЛЖ и ЛП [11]. Увеличение ОЛП является основным показателем ремоделирования ЛП у пациентов, находящихся на диализе. ЛП-ремоделирование является зависимым от времени адаптивным ответом миоцитов, направленным на поддержание текущего баланса, несмотря на воздействие неблагоприятных стрессорных факторов. Увеличение объема ЛП сопровождается нарушением его гемодинамической функции [19]. Согласно исследованиям ЛП играет важную роль в поддержании оптимального сердечного выброса, несмотря на нарушение расслабления ЛЖ и снижение комплаентности ЛЖ у пациентов, находящихся на гемодиализе [15]. В данной конкретной группе пациентов ДДЖ, гипертрофия и перегрузка объемом могут привести к увеличению давления наполнения ЛЖ и, как следствие, запуску компенсаторного механизма в ЛП, включая дилатацию ЛП [15]. Ремоделирование ЛП при терминальной почечной недостаточности, наряду с утолщением стенки ЛП и очаговым отложением коллагена, способствует развитию фиброза в миокарде предсердия [13]. В нашем исследовании мы наблюдали, что ОЛП, превышающий 32 мм (предельное значение), обнаруживался значительно чаще у пациентов до диализа, чем после, что согласуется с результатами других исследований и доказывает, что ЛП подвержено изменениям преднагрузки и что преднагрузка является максимально низкой сразу после гемодиализа, а затем увеличивается к началу следующей процедуры [11–18].

Также мы проанализировали взаимосвязь между массой ЛЖ и ОЛП, но никакой существенной корреляции не наблюдали. Аналогично в исследовании R. Patel и соавт. [14] значимой корреляции между ОЛП и МЛЖ не наблюдали, это свидетельствует о том, что увеличение массы ЛЖ – не только результат нарушения насосной и резервуарной функции ЛП, но и отражение долгосрочных эффектов увеличенного давления наполнения желудочков.

Пациенты, проходящие процедуру гемодиализа, находятся в группе риска развития аритмий из-за неблагоприятных эффектов диализа. Проведение гемодиализа обычно является критерием исключения из

исследований, и поэтому данная группа пациентов изучается относительно слабо. ФП является значимой проблемой, особенно у пациентов, находящихся на диализе. Своевременное выявление и профилактика ФП должны стать одним из обязательных аспектов работы кардиологов с больными на гемодиализе и всегда должны быть связаны со своевременным назначением антикоагулянтной терапии из-за высокого риска тромбозомболических осложнений, особенно при сосудистом доступе.

Выводы

1. Пожилой возраст и длительность диализной терапии у пациентов на гемодиализе приводят к повышенному риску возникновения ФП.
2. Уменьшение ОПП и ОЛП после процедуры гемодиализа имеет положительную корреляционную связь с пароксизмальной ФП.
3. Процедура гемодиализа приводит к уменьшению ОПП и ОЛП, а также ширине НПВ и снижению скорости движения митрального клапана в раннюю диастолу.
4. Не обнаружили взаимосвязи между ОЛП и массой миокарда ЛЖ у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Kloosterman M, Santema BT, Roselli C et al. Genetic risk and atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 379–9.
2. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816–22.
3. Leef GC, Perino AC, Cluckey A, Yunus FN. Geographic and racial representation and reported success rates of studies of catheter ablation for atrial fibrillation: Findings from the SMASH-AF meta-analysis study cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29 (5): 747–55.
4. Jagie a J, Bartnicki P, Rysz J. Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2020.
5. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132 (13): 1367–82.

6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography (2005) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (3): 233–70.
7. Shin SH, Jang JH, Baek YS et al. Prognostic Impact of Left Atrial Minimal Volume on Clinical Outcome in Patients with non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J* 2018; 59 (5): 991–5.
8. Sardana M, Lessard D, Tsao CW et al. Association of Left Atrial Function Index with Atrial Fibrillation and Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (7).
9. Kagawa K, Arakawa M, Miwa H. Left atrial function during left ventricular diastole evaluated by left atrial angiography and left ventriculography. *J Cardiol* 2012; 24: 317–25.
10. Heung M, Yessayan L. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Controversies and Consensus. *Crit Care Clin* 2017; 33 (2): 365–78.
11. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JI et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014; 100: 685–90.
12. Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018; 138 (15): 1519–29.
13. Losi MA, Memoli B, Contaldi C. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1950–4.
14. Patel RK, Jardine AG, Mark PB et al. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (6): 1088–96.
15. Hassanin N, Alkemer A. Detection of left atrium myopathy using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with end-stage renal disease on dialysis therapy. *Echocardiography* 2016; 33: 233–41.
16. Hoppe LK, Mublack DC, Koenig W et al. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32 (2): 197–212.
17. Santos S, Chu C, Muwangi J et al. Changes in pulmonary artery systolic pressure and right ventricular function in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24 (1): 74–80.
18. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2014; 15: 524–37.
19. Malik J, Lachmanova J, Kudlicka J et al. Left Atrial Dysfunction in End-Stage Renal Disease Patients Treated by Hemodialysis. *Nephron* 2016; 133 (3): 169–74.

Информация об авторах / Information about the authors

Лихачев-Мищенко Олег Валерьевич – врач, сердечно-сосудистый хирург ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0002-6271-2711

Корниенко Алексей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием ХЛСНРС и ЭКС ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0001-8476-665X

Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Дюжикова Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0002-4112-9295

Корниенко Наталья Александровна – канд. мед. наук, преподаватель каф. анатомии, ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0003-0485-5869

Кадыан Эдуард Грачевич – врач-ординатор ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-2495-5365

Дюжиков Александр Акимович – д-р мед. наук, дир. Кардиохирургического центра ГБУ РО РОКБ. ORCID: 0000-0002-6400-8904

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, ректор ФГБУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-5817-8149

Oleg V. Likhachev-Mishchenko – doctor, cardiovascular surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6271-2711

Alexey A. Kornienko – Cand. Sci. (Med.), Rostov Regional Clinical Hospital. ORCID 0000-0001-8476-665X

Larisa A. Khaisheva – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-2419-4319

Anastasia V. Duzhikova – Cand. Sci. (Med.), Rostov Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-4112-9295

Natalia A. Kornienko – Cand. Sci. (Med.), Rostov Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-0485-5869

Eduard G. Kadyan – Medical Resident, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0003-2495-5365

Alexander A. Dyuzhikov – D. Sci. (Med.), Rostov Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6400-8904

Sergey V. Shlyk – D. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-5817-8149

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020

