

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15

М. М. ГАЛАГУДЗА, Д. Л. СОНИН, И. В. АЛЕКСАНДРОВ

Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.19; принята к печати 19.07.19

Резюме

Гибернация миокарда – стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка, возникающее вследствие его гипоперфузии. Важнейшим проявлением гибернации является сохранение жизнеспособности миокарда на тканевом уровне. В основе этого явления лежат три основных механизма: 1) метаболическая адаптация миокарда, проявляющаяся усиленным захватом глюкозы; 2) активация генетической программы выживания кардиомиоцитов; 3) программируемая клеточная гибель, т. е. аутофагия и апоптоз кардиомиоцитов. Методы диагностики жизнеспособного миокарда включают стресс-эхокардиографию с добутамином, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда, позитронно-эмиссионную томографию, магнитно-резонансную томографию и электромеханическое картирование. В клиническом аспекте наличие и объем жизнеспособного миокарда учитываются при решении вопроса о реваскуляризации у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий без вовлечения передней нисходящей артерии, а также у больных со значительным снижением глобальной сократительной функции миокарда, когда оперативное вмешательство может привести к увеличению фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: гибернация миокарда, жизнеспособный дисфункцирующий миокард, ишемическая болезнь сердца, гипоперфузия, реваскуляризация миокарда

Для цитирования: Галагудза М. М., Сонин Д. Л., Александров И. В. Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(3):9–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.

UDC 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15

М. М. GALAGUDZA, D. L. SONIN, I. V. ALEKSANDROV

Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods

Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg
2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341
e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 17.05.19; accepted 19.07.19

Summary

Myocardial hibernation is a persistent inhibition of contractility of the viable myocardium of the left ventricle, resulting from its hypoperfusion. The most important manifestation of hibernation is the preservation of the viability of the myocardial tissue. This phenomenon is based on three main mechanisms: 1) myocardial metabolic adaptation, manifested by enhanced glucose uptake; 2) activation of the cardiomyocyte death gene program; 3) programmed cell death, i. e. autophagy and apoptosis of cardiomyocytes. Methods for diagnosing viable myocardium include dobutamine stress echocardiography, single photon emission computed tomography of the myocardium, positron emission tomography, magnetic resonance imaging and electromechanical mapping. In the clinical aspect, the presence and volume of viable myocardium are taken into account when addressing the issue of revascularization in patients with one- and two-vessel coronary artery disease without involvement of the anterior descending artery, as well as in patients with a significant decrease in the global myocardial contractile function, when surgery can lead to an increase in the left ventricular ejection fraction.

Keywords: myocardial hibernation, viable dysfunctional myocardium, ischemic heart disease, hypoperfusion, myocardial revascularization

For citation: Galagudza M. M., Sonin D. L., Aleksandrov I. V. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(3):9–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15. (In Russ.).

Введение

Гибернация миокарда – стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка (ЛЖ), возникающее вследствие его гипоперфузии.

Термин «гибернация» заимствован из зоологии и обозначает адаптивное снижение потребления энергии в условиях сниженного ее поступления. Впервые этот термин в отношении миокарда был применен

G. A. Diamond et al. в 1978 г. [1]. Феномен гибернации миокарда, в отличие от других постишемических состояний миокарда (станнирования, no-reflow и др.), первоначально был обнаружен в клинических условиях, а не являлся экспериментальной находкой. В 1985 г. американский исследователь S. Rahimtoola [2], проанализировав результаты реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), обнаружил, что у ряда больных выявляемая сократительная дисфункция ЛЖ имеет обратимый характер и исчезает после успешной реваскуляризации. По этим результатам был сделан вывод о том, что такая сократительная дисфункция не является проявлением необратимого ишемического повреждения миокарда, а представляет собой адаптивное угнетение сократимости в ответ на снижение кровотока с сохранением жизнеспособности миокарда. Как следствие, при гибернации нет характерного для ишемии дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его кровоснабжения. Таким образом, снижение кровотока в гибернирующем миокарде не может расцениваться как состояние ишемии. В данном случае правильнее говорить не об ишемии, а о гипоперфузии миокарда. С другой стороны, не исключено, что процесс перехода миокарда в «спящее» состояние в результате ограничения коронарного кровотока включает кратковременную инициальную фазу ишемизации [3]. Восстановление полноценного кровоснабжения участка миокарда, находящегося в состоянии гибернации, приводит к полному восстановлению его сократимости. Важно, что это должно происходить своевременно, т. е. до наступления необратимых изменений в ультраструктуре сократительного аппарата кардиомиоцитов, закономерно возникающих при длительной гибернации.

Несмотря на значительный интерес к данной проблеме, механизмы гибернации миокарда изучены недостаточно. Гибернация миокарда возникает в двух вариантах – остром (краткосрочном) и хроническом.

Механизмы краткосрочной и хронической гибернации

В экспериментальных условиях краткосрочная гибернация возникает в случае, когда степень снижения притока крови составляет не более 75 %. Таким образом, при сохранении 25 % объема притекающей крови кардиомиоциты могут сохранить жизнеспособность и не погибнуть в течение достаточно длительного времени при условии сокращения их метаболических потребностей, прежде всего, из-за снижения сократимости миокарда в участке с ограниченной коронарной перфузией. В качестве возможных механизмов снижения сократимости миокарда при острой ишемии рассматривают нарушение захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом, снижение чувствительности миофибрилл к Ca^{2+} и накопление неорганического фосфата [3]. Каждый из перечисленных механизмов отчасти объясняет ограничение сократительной активности миокарда при снижении притока крови. Таким образом, снижение сократимости миокарда, индуцированное острой ишемией, можно рассматривать как адаптивную реакцию,

направленную на сохранение жизнеспособности миокарда в условиях ограничения притока крови [4].

Хроническая гипоперфузия также приводит к гибернации миокарда [5]. Этот вариант гибернации был описан первым, и именно он чаще всего наблюдается у больных ИБС. В кардиомиоцитах хронически гибернирующего миокарда выявляются следующие характерные ультраструктурные изменения.

1. Уменьшение содержания белков цитоскелета и сократительного аппарата [6–8]. В то же время проявления миолиза с потерей более 10 % миофибрилл в миоците были обнаружены на модели гибернации у свиней не только в зоне гипоперфузии, но и в соседних участках миокарда с нормальным кровоснабжением [9].

2. Повышение содержания гликогена [6]. Зерна гликогена преимущественно локализуются на месте утраченных миофибрилл, в особенности в перинуклеарной области [10].

3. Появление признаков дедифференцировки кардиомиоцитов (эмбрионального фенотипа клеток). Так, иммуноцитохимическими методами выявили в кардиомиоцитах человека, полученных из зон гибернации, отсутствие экспрессии ядерных белков ламинов А и С [11]. При этом экспрессия ламина В2 в гибернирующих кардиомиоцитах была повышенной, что характерно для эмбриональных мышечных клеток. Дополнительными признаками эмбрионального фенотипа гибернирующих кардиомиоцитов являются дисперсия ядерного гетерохроматина и особый характер внутриклеточного распределения белка тайтина [12].

4. Увеличение числа митохондрий с изменением их формы и ультраструктуры. В частности, отмечается уменьшение числа зон контактов между внутренней и наружной мембраной митохондрий, а также уменьшение числа крист [3].

5. Нарушения межклеточной коммуникации, а именно – уменьшение экспрессии коннексина 43 в области вставочных дисков, что приводит к нарушению процесса распространения импульса и электро-механической дисфункции [13].

Все эти изменения могут быть частично обратимыми и не приводят к наиболее тяжелому последствию ишемии – некрозу. Существенные изменения при хронической гибернации миокарда наблюдаются и в интерстиции. В частности, происходит увеличение интерстициальных пространств с накоплением в них коллагена I и III типов, а также фибронектина [14] и тенасцина [15]. Кроме того, в интерстиции увеличивается число виментинпозитивных клеток, т. е. фибробластов и эндотелиоцитов. Фиброз интерстиция некоторыми авторами трактуется как исход воспалительных изменений в гибернирующем миокарде. Так, в зонах гибернации было обнаружено повышенное число мононуклеарных лейкоцитов [16].

Важнейшим проявлением гибернации является сохранение жизнеспособности миокарда на тканевом уровне. В основе этого явления лежат три основных механизма: 1) метаболическая адаптация миокарда, проявляющаяся усиленным захватом глюкозы; 2) активация генетической программы выживания кардиомиоцитов; 3) программируемая клеточная гибель, т. е. аутофагия и апоптоз кардиомиоцитов.

Захват глюкозы в зоне гибернирующего миокарда существенно выше, чем в зонах нормальной перфузии [17], причем интенсивность поглощения глюкозы гибернирующими кардиомиоцитами дополнительно усиливается после инотропной стимуляции. Отражением повышенного захвата глюкозы является усиленное накопление гликогена в кардиомиоцитах. Более того, гибернирующий миокард претерпевает метаболическую перестройку, в соответствии с которой глюкоза становится основным источником энергии [18]. Предполагается, что такой метаболический паттерн наиболее целесообразен в условиях значительной гипоперфузии, поскольку обеспечивает более эффективное образование энергии в условиях дефицита кислорода [19].

Последние исследования проливают свет на некоторые особенности геномного ответа, возникающего в гибернирующем миокарде. На модели гибернации миокарда у свиней были получены данные об усилении экспрессии генов белка теплового шока 70, ингибитора апоптоза, фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [18]. Все перечисленные белки обладают выраженными цитопротективными свойствами, поэтому их активация в гибернирующем миокарде объясняет его парадоксальную устойчивость к ишемии. Позднее были получены данные об усилении экспрессии вышеперечисленных генов и гена транспортера глюкозы 1 (GLUT1) в гибернирующем миокарде пациентов, которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования. Эти результаты являются блестящим подтверждением гипотезы об активации кардиопротективной генетической программы в гибернирующем миокарде. Также показано, что состояние гибернации с характерными морфологическими и функциональными изменениями в сердце может быть индуцировано у крыс с коронароокклюзионным инфарктом миокарда путем локальной гиперэкспрессии в миокарде фактора пигментного эпителия после лентивирусной трансфекции гена *PEDF* [20].

Интересные данные об особенностях геномного ответа при гибернации были получены у мышей с использованием битрансгенной генетической системы, позволяющей произвольно и обратимо выключать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [21]. В этом случае гибернация являлась следствием обусловленного дефицитом VEGF обратимого уменьшения плотности микрососудов миокарда и гипоксии. Анализ проводился через 6 недель после блокады VEGF на трех уровнях, а именно – мРНК (транскриптом), белок (протеом) и метаболиты (метаболизм), и позволил выявить две фазы процесса – инициальную и стабильную [22]. Фаза инициации характеризовалась гипоксией миокарда и значительным усилением экспрессии КАТФ-каналов и GLUT1, тогда как в стабильной фазе выраженность гипоксии и экспрессии GLUT1 снижалась. Помимо этих изменений, результаты анализа транскриптома и протеома гибернирующего миокарда подтвердили факт повышения экспрессии ферментов гликолитического пути и угнетения экспрессии ферментов, участвующих в β -окислении ЖК и окислительном фосфорилировании. Важной находкой посттранскрипционного этапа анализа стало то, что в гибернирующем

миокарде снижается фосфорилирование легкой цепи миозина 2 и тропонина I, несмотря на отсутствие изменений их экспрессии.

Одним из механизмов, участвующих в развитии гибернации миокарда, является аутофагия – усиление деградации белков и органелл кардиомиоцитов в лизосомах [23]. В литературе имеются данные [18], что аутофагия может способствовать поддержанию жизнеспособности гибернирующего миокарда за счет удаления нефункционирующих клеток и перераспределения пула аминокислот в пользу клеток, сохраняющих метаболическую активность. Интенсивность апоптоза кардиомиоцитов при гибернации также усиливается [8, 24]. Более того, у пациентов с ИБС и наличием гибернации интенсивность апоптоза кардиомиоцитов, выраженная в виде апоптотического индекса, обратно коррелирует с фракцией изгнания через 1 год после реваскуляризации миокарда [25].

Функциональные нарушения в гибернирующем миокарде включают нарушения симпатической иннервации, что проявляется в виде повышенного риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гибернацией [26]. У животных с гибернацией миокарда в сердце обнаружено нарушение обратного захвата норадреналина [27], снижение инотропного ответа на пресинаптическую и постсинаптическую симпатическую стимуляцию [28], причем имеющиеся нарушения симпатической иннервации сохраняются в течение длительного времени после реваскуляризации миокарда [29].

Взаимосвязь стanniрования и гибернации

Хотя стanniрование миокарда исходно было описано как краткосрочный феномен, теоретически возможно существование «хронического» варианта угнетенной сократимости. С клинической точки зрения, принципиальное значение имеет вопрос о том, могут ли повторные короткие эпизоды стanniрования приводить к возникновению хронической формы гибернации. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что эффекты многочисленных повторных эпизодов ишемии-реперфузии на сократимость могут кумулироваться и вызывать состояние, близкое по проявлениям к гибернации [30]. Различие между хронической формой гибернации и эффектами повторного многократного стanniрования состоит в отсутствии при стanniровании дефицита кровотока в миокарде, в то время как при гибернации отмечается стойкое ограничение кровотока (таблица). При этом следует иметь в виду, что феномены стanniрования и гибернации могут сосуществовать у одного и того же больного [31].

Клиническая значимость гибернации миокарда

Наибольшее значение в клинике имеет хроническая гибернация миокарда, которая может возникать при стабильной и нестабильной стенокардии [33], инфаркте миокарда [34], хронической сердечной недостаточности ишемического генеза [35] и аномальном отхождении левой коронарной артерии от легочной артерии [36].

Реальная распространенность гибернации миокарда у пациентов с ИБС неизвестна, и это во многом связано с отсутствием единых общепринятых подхо-

Сравнительная характеристика краткосрочной гибернации и станнирования (по [32])

Comparative characteristics of short-term hibernation and stanning (by [32])		
Признак	Гибернация	Станнирование
Сократимость в ответ на инотропную стимуляцию	↑ затем ↓↓	↑ затем N (↓)
Кровоток в покое	↓	Норма
Резерв коронарного кровотока	↓↓↓	↓
Восстановление сократимости	↑↑ после реваскуляризации	↑↑ спонтанно
Примечание: ↑ – увеличение показателя; ↓ – снижение показателя; число стрелок пропорционально степени увеличения (снижения).		

дов к диагностике гибернирующего и станнированного миокарда. Однако выполненные к настоящему времени работы показывают, что от 22 до 57 % дисфункциональных сегментов ЛЖ улучшают показатели сократимости после коронарного шунтирования [37]. Кроме того, более половины пациентов с тяжелым поражением ЛЖ (фракция выброса менее 35 %) имеют клинически значимое улучшение функции ЛЖ после реваскуляризации [38]. Среднемасштабные исследования встречаемости гибернации у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ ишемического генеза показали, что гибернация имеет место у 27–59 % пациентов [39–41]. Эти данные подтверждают достаточно высокую встречаемость гибернации миокарда у больных ИБС. Значительная вариабельность данных может объясняться различными методами визуализации гибернирующего миокарда, гетерогенностью исследованных популяций пациентов и разными критериями диагностики гибернации.

В клиническом аспекте наличие и объем жизнеспособного миокарда учитывается при решении вопроса о реваскуляризации у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий без вовлечения передней нисходящей артерии, а также у больных со значительным снижением глобальной сократительной функции миокарда, когда оперативное вмешательство может привести к увеличению фракции выброса ЛЖ.

Методы оценки жизнеспособности миокарда

Феномены гибернации и станнирования в клинической практике зачастую трудно различить, в связи с чем широкое распространение получил термин «жизнеспособный дисфункциональный миокард». Оценка жизнеспособности миокарда необходима для предсказания восстановления сократительной функции после реваскуляризации миокарда [42, 43]. Для оценки жизнеспособности миокарда используются следующие основные инструментальные методы.

Стресс-эхокардиография. Метод применяется для выявления инотропного резерва миокарда. Несмотря на значительную дисфункцию в покое, обратимо поврежденный миокард, в отличие от некротизированного, сохраняет способность к временному улучшению сократимости под действием катехоламинов и/или кальция. Важным условием для этого является наличие достаточного резерва коронарного кровотока. Наиболее часто используется стресс-эхокардиография с добутином [44]. Добутин представляет собой синтетическое производное изопrenalina с быстрым

наступлением эффекта и коротким временем полужизни, составляющим 2,5 мин. В процессе теста оценивается динамика сократимости миокарда в ответ на внутривенное введение добутина в возрастающих дозах. На жизнеспособность дисфункционального миокарда указывают следующие варианты ответа на введение добутина, из которых первые два наиболее специфичны [45]:

1) «двухфазный ответ» – улучшение сократимости дисфункциональных сегментов миокарда при введении малых доз добутина (5–10 мкг/кг · мин) с последующим ее ухудшением в результате ишемии миокарда, индуцированной введением больших доз препарата;

2) ухудшение в зоне исходных нарушений регионарной сократимости без предшествующего улучшения;

3) улучшение сократимости без последующего ухудшения.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда. Для захвата тканью «перфузионного» изотопа необходима не только нормальная перфузия, но также структурная целостность клеточной мембраны [46]. Особую ценность для оценки жизнеспособности миокарда имеет проведение ОФЭКТ с использованием стресс-тестов. В этом случае выявление стресс-индуцированного перфузионного дефекта, который уменьшается или полностью исчезает в покое, свидетельствует о наличии жизнеспособности миокарда. Используется ОФЭКТ со следующими изотопами:

1) таллий-201 (^{201}Tl). В норме активный транспорт ^{201}Tl через клеточную мембрану осуществляется с помощью K^+/Na^+ -АТФазы. При этом активно в клетку поступает около 60 % изотопа, а остальные 40 % транспортируются пассивно по электрохимическому градиенту. Захват более 50 % ^{201}Tl говорит о жизнеспособности миокарда [47]. На жизнеспособность участков миокарда со стресс-индуцированной гипоперфузией указывает феномен «замывания дефекта», когда при повторном сканировании увеличивается захват радиофармпрепарата (РФП) за счет его перераспределения, либо когда дефект перфузии уменьшается после дополнительного введения изотопа («реинъекции») через несколько часов после выполнения нагрузочного теста;

2) технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Широко используются два препарата, содержащих изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. При этом проводится сравнение захвата изотопа в нормальных зонах и в зонах нарушения локальной сократимости. В случае захвата в зоне нарушений локальной сократимости имеются

основания предполагать наличие жизнеспособности. Использование РФП, содержащих ^{99m}Tc , имеет ряд преимуществ перед РФП на основе ^{201}Tl . В частности, меченные ^{99m}Tc РФП подвергаются меньшему тканевому перераспределению после введения и обеспечивают получение более четких изображений, так как из-за меньшего периода полураспада позволяют применять дозы с более высокой фотонной энергией.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Метод позволяет в процессе одного исследования оценить состояние коронарной перфузии и метаболизма миокарда [48]. ПЭТ справедливо считается «золотым стандартом» диагностики жизнеспособности миокарда. Для оценки перфузии используются аммоний с радиоактивным азотом (^{13}N) или радиоактивный рубидий (^{82}Rb), а для оценки метаболизма – жирная кислота (ЖК), меченная изотопом йода (^{123}I), или ^{18}F -фтордезоксиглюкоза ($^{18}\text{FДГ}$) [49]. Гибернирующий миокард в качестве субстрата использует преимущественно глюкозу, а не ЖК [50]. Патогномичным признаком гибернации является сочетание сниженного захвата участком миокарда перфузионного агента и повышенного захвата $^{18}\text{FДГ}$ [51]. Состояние коронарной перфузии гибернирующих сегментов миокарда в покое по сравнению с интактным миокардом неоднократно обсуждалось в литературе. Несмотря на очевидную теоретическую предпосылку о гипоперфузии гибернирующего миокарда, анализ имеющихся источников, проведенный в работе [52], показывает, что в большинстве исследований коронарный кровоток в покое достоверно не отличается между гибернирующим и интактным миокардом. В исследованиях, показавших снижение коронарного кровотока при гибернации, степень снижения невелика и колеблется от 20 до 30 %. В то же время дефицит коронарного резерва в гибернирующих сегментах по сравнению с удаленными интактными сегментами был зафиксирован во всех без исключения работах. При станнировании, так же, как и в норме, захват миокардом ^{13}N -аммония и $^{18}\text{FДГ}$ происходит в равной степени.

Меченные радиоактивным йодом (^{123}I) жирные кислоты (иодифенилпентадекановая кислота (ИФПДК) и β -метилиодифенил-пентадекановая кислота (МИФПДК)) используются в комбинации с перфузионным изотопом, например, ^{99m}Tc -сестамиби. Жизнеспособный гибернирующий миокард по первому перфузионному скану при этом демонстрирует сниженный захват ИФПДК и МИФПДК на фоне относительно сохранного кровотока. На повторных перфузионных сканах в участках гибернации наблюдается замедление выведения ЖК за счет замедления β -окисления и включения ацил-КоА в состав триглицеридов и фосфолипидов.

Разработка сканеров, позволяющих совместить выполнение ПЭТ с компьютерной томографией сердца, дает уникальную возможность одновременной оценки наличия стеноза коронарных артерий, состояния перфузии миокарда и его метаболизма [53]. Подобные гибридные технологии в ближайшем будущем могут занять лидирующие позиции среди методов выявления жизнеспособного миокарда [54, 55].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот метод позволяет определить конечно-диастолическую

толщину стенки ЛЖ, степень ее систолического утолщения, а также оценить силу резонансного сигнала при использовании парамагнитных контрастов, что используется для выявления жизнеспособности миокарда по наличию инотропного резерва и сохраненной микроциркуляции [56].

Контрастная эхокардиография (ЭхоКГ). Метод основан на применении в качестве контраста акустически активных, наполненных газом микропузырьков, находящихся во внутрисосудистом пространстве [57]. После достижения постоянной концентрации микропузырьков в коронарном русле происходит их быстрое разрушение с помощью высокоинтенсивного внешнего ультразвукового импульса. Скорость последующего нарастания яркости контраста и гомогенность возникающего сигнала в различных сегментах сердца позволяют выявить регионарные особенности тканевого кровотока в миокарде [58]. Жизнеспособный миокард характеризуется сохраненным и однородным кровотоком, тогда как участки некроза и рубцовой ткани демонстрируют сниженный кровоток [59]. Контрастная ЭхоКГ имеет достаточно высокую чувствительность в плане выявления жизнеспособного миокарда, но при этом характеризуется невысокой специфичностью. Хороший результат дает сочетание оценки перфузии миокарда с помощью контрастной ЭхоКГ и инотропного резерва по данным стресс-ЭхоКГ. В работе [60] показано, что ОФЭКТ миокарда с использованием ^{99m}Tc -сестамиби уступает контрастной ЭхоКГ в плане выявления участков гибернации миокарда у пациентов с ИБС.

Электромеханическое картирование (система NOGA). Жизнеспособность миокарда устанавливается по сохраненной электрической активности в участках с нарушенной кинетикой, что выявляется в процессе зондирования сердца с применением зондов-электродов и графически отражается на картах с трехмерной реконструкцией [61]. В настоящее время этот метод стал достаточно широко применяться в клинической практике.

Наряду с инструментальными методами диагностики жизнеспособного миокарда, в последние годы предпринимаются попытки выявить циркулирующие в крови биомаркеры, уровень которых коррелирует с объемом зон гибернации. В частности, в работе [62] было показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза отмечается корреляция между уровнем высокочувствительного тропонина Т, а также N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и наличием зон гибернации, равно как и их объемом.

Заключение

S. Rahimtoola [33] назвал миокард в состоянии гибернации «умным сердцем», образно подчеркнув важное адаптивное значение этого состояния. Однако структурно-функциональные изменения миокарда при гибернации, особенно в условиях длительной выраженной гипоперфузии, не позволяют однозначно отнести этот феномен к механизмам адаптации, поскольку снижение сократимости клеток возникает параллельно с их повреждением и остановить процесс гибели кардиомиоцитов может только своевременная реваскуляризация.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 17-04-02061 «МикроРНК-223-5p и -3p – зависимые механизмы некроптоза в миокарде сердечного аллографта при трансплантации донорского сердца».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J*. 1978;95(2):204–209.
2. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*. 1985;72(6 Pt 2):V123–V135.
3. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev*. 1998;78(4):1055–1085.
4. Шляхто Е. В., Петрищев Н. Н., Галагудза М. М. и др. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. – СПб.: НП-Принт, 2013. – 399 с. [Shlyakhto EV, Petrishchev NN, Galagudza MM et al. *Cardioprotection: Fundamental and Clinical Aspects*. SPb, NP-Print, 2013:399. (In Russ.)].
5. Heusch G. Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(6):H1439–H1446. Doi: 10.1152/ajpheart.00139.2019.
6. Maes A, Flameng W, Nuyts J et al. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation*. 1994;90(2):735–745.
7. Schwarz ER, Schaper J, Dahl vom J et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1577–1585.
8. Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn WP et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*. 1997;96(9):2920–2931.
9. Thomas SA, Fallavollita JA, Suzuki G et al. Dissociation of regional adaptations to ischemia and global myolysis in an accelerated Swine model of chronic hibernating myocardium. *Circ Res*. 2002;91(10):970–977.
10. Berry GJ, Masek M. The pathology of hibernating myocardium. *Nucl Med Commun*. 2002;23(4):303–309.
11. Ausma J, Eys van GJ, Broers JL et al. Nuclear lamin expression in chronic hibernating myocardium in man. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(6):1297–1305.
12. Ausma J, Furst D, Thone F et al. Molecular changes of titin in left ventricular dysfunction as a result of chronic hibernation. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(5):1203–1212.
13. Shvedova M, Anfinogenova Y, Popov SV, Atochin DN. Connexins and Nitric Oxide Inside and Outside Mitochondria: Significance for Cardiac Protection and Adaptation. *Front Physiol*. 2018;9:479. Doi: 10.3389/fphys.2018.00479.
14. Ausma J, Cleutjens J, Thone F et al. Chronic hibernating myocardium: interstitial changes. *Mol Cell Biochem*. 1995;147(1–2):35–42.
15. Frangogiannis NG, Shimon S, Chang SM et al. Active interstitial remodeling: an important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1468–1474.
16. Frangogiannis NG, Shimon S, Chang SM et al. Evidence for an active inflammatory process in the hibernating human myocardium. *Am J Pathol*. 2002;160(4):1425–1433.
17. Maki M, Luotolahti M, Nuutila P et al. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation*. 1996;93(9):1658–1666.
18. Depre C, Vatner SF. Mechanisms of cell survival in myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15(3):101–110.
19. Depre C, Taegtmeyer H. Metabolic aspects of programmed cell survival and cell death in the heart. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):538–548.
20. Yuan Y, Huang B, Miao H et al. A «Hibernating-Like» Viable State Induced by Lentiviral Vector-Mediated Pigment Epithelium-Derived Factor Overexpression in Rat Acute Ischemic Myocardium. *Hum Gene Ther*. 2019;30(6):762–776. Doi: 10.1089/hum.2018.186.
21. May D, Gilon D, Djonov V et al. Transgenic system for conditional induction and rescue of chronic myocardial hibernation provides insights into genomic programs of hibernation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1):282–287.
22. Mayr M, May D, Gordon O et al. Metabolic homeostasis is maintained in myocardial hibernation by adaptive changes in the transcriptome and proteome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(6):982–990. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.02.010.
23. Yan L, Sadoshima J, Vatner DE, Vatner SF. Autophagy in ischemic preconditioning and hibernating myocardium. *Autophagy*. 2009;5(5):709–712.
24. Elsässer A, Vogt AM, Nef H et al. Human hibernating myocardium is jeopardized by apoptotic and autophagic cell death. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2191–2199.
25. Angelini A, Maiolino G, La Canna G et al. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):377–383.
26. Canty JM Jr, Suzuki G, Banas MD et al. Hibernating myocardium: chronically adapted to ischemia but vulnerable to sudden death. *Circ Res*. 2004;94(8):1142–1149.
27. Luisi AJ Jr, Fallavollita JA, Suzuki G, Canty JM Jr. Spatial inhomogeneity of sympathetic nerve function in hibernating myocardium. *Circulation*. 2002;106(7):779–781.
28. Ovchinnikov V, Suzuki G, Canty JM Jr, Fallavollita JA. Blunted functional responses to pre- and postjunctional sympathetic stimulation in hibernating myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1719–H1728.
29. Fallavollita JA, Banas MD, Suzuki G et al. 11C-metahydroxyephedrine defects persist despite functional improvement in hibernating myocardium. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(1):85–96. Doi: 10.1007/s12350-009-9164-z.
30. Camici PG, Rimoldi O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients. *Cardiol Rev*. 1999;7(1):39–43.
31. Галагудза М. М. Оглушенный (станнированный) миокард: механизмы и клиническая значимость // Бюл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. – 2011. – № 2. – С. 5–11. [Galagudza MM. Myocardial stunning: mechanisms and clinical implications. *Bulleten FTsKE im. V. A. Almazova*. 2011;(2):5–11. (In Russ.)].
32. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998;80(3):218–222.
33. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117(1):211–221.
34. Montalescot G, Faraggi M, Drobinski G et al. Myocardial viability in patients with Q wave myocardial infarction and no residual ischemia. *Circulation*. 1992;86(1):47–55.
35. Dutka DP, Camici PG. Hibernation and congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2003;8(2):167–173.
36. Shivalkar B, Borgers M, Daenen W et al. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):772–778.
37. Westaby S. Coronary revascularization in ischemic cardiomyopathy. *Surg Clin North Am*. 2004;84(1):179–199.
38. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785–795.

39. Auerbach MA, Schoder H, Hoh C et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99(22):2921–2926.
40. Schinkel AF, Bax JJ, Sozzi FB et al. Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2002;88(2):125–130.
41. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):14–21.
42. Löffler AI, Kramer CM. Myocardial Viability Testing to Guide Coronary Revascularization. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(3):355–365. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.03.005.
43. Ker WDS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT. Practical Implications of Myocardial Viability Studies. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):278–288. Doi: 10.5935/abc.20180051.
44. Cullen MW, Pellikka PA. Recent advances in stress echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(5):379–384. Doi: 10.1097/HCO.0b013e328349035b.
45. Нифонтов Е. М., Казарин В. В., Рыжкова Д. В. и др. Прогностическое значение жизнеспособности дисфункционального миокарда, выявляемой при проведении стресс-эхокардиографических тестов // *Артер. гипертензия*. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 28–31. [Nifontov EM, Kazarin VV, Ryzhkova DV et al. The Prognostic Value of the Viability of a Dysfunctional Myocardium Detected During Stress-echocardiographic Tests. *Arterialnaya gipertenziya*. 2001;7(1):28–31. (In Russ.)].
46. Schinkel AF, Valkema R, Geleijnse ML et al. Single-photon emission computed tomography for assessment of myocardial viability. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl G):G115–G122.
47. Petrasinovic Z, Ostojic M, Beleslin B et al. Prognostic value of myocardial viability determined by a 201Tl SPECT study in patients with previous myocardial infarction and mild-to-moderate myocardial dysfunction. *Nucl Med Commun*. 2003;24(2):175–181.
48. Рыжкова Д. В., Нифонтов Е. М., Тютин Л. А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // *Артер. гипертензия*. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 200–211. [Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA. Positron Emission Tomography Application for Myocardial Blood Flow and Coronary Flow Reserve Measurement in Patients with Cardiovascular Pathology. *Arterialnaya gipertenziya*. 2006;12(3):200–211. (In Russ.)].
49. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):1–15. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.065.
50. Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(2):336–347.
51. Mpanya D, Tsabedze N, Libhaber C et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing myocardial viability in a tertiary academic centre in Johannesburg, South Africa: a pilot study. *Cardiovasc J Afr*. 2019;30:1–5. Doi: 10.5830/CVJA-2019-029.
52. Camici PG, Rimoldi OE. Myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovasc Res*. 2003;57(2):302–311.
53. Blankstein R, Di Carli MF. Integration of coronary anatomy and myocardial perfusion imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(4):226–236. Doi: 10.1038/nrcardio.2010.15.
54. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2100–2108. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr057.
55. Ryan MJ, Perera D. Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(4):214–223. Doi: 10.1007/s11897-018-0396-6.
56. Siebelink HM, Lamb HJ. Magnetic resonance imaging for myocardial viability. *EuroIntervention*. 2010;6(Suppl G):G107–G114.
57. Elhendy A, Porter TR. Assessment of myocardial perfusion with real-time myocardial contrast echocardiography: methodology and clinical applications. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(5):582–590.
58. Hayat SA, Senior R. Contrast echocardiography for the assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(5):473–478.
59. Fernandes DR, Tsutsui JM, Bocchi EA et al. Qualitative and quantitative real time myocardial contrast echocardiography for detecting hibernating myocardium. *Echocardiography*. 2011;28(3):342–349. Doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01317.x.
60. Chelliah RK, Hickman M, Kinsey C et al. Myocardial contrast echocardiography versus single photon emission computed tomography for assessment of hibernating myocardium in ischemic cardiomyopathy: preliminary qualitative and quantitative results. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):840–847. Doi: 10.1016/j.echo.2010.06.004.
61. Gyöngyösi M, Dib N. Diagnostic and prognostic value of 3D NOGA mapping in ischemic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(7):393–404. Doi: 10.1038/nrcardio.2011.64.
62. Zelt JGE, Liu PP, Erthal F et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients with Ischemic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1478–1488. Doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.012.

Информация об авторах

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович – канд. мед. наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Александров Илья Вадимович – младший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: aleksandrov_iv@almazovcentre.ru.

Authors information

Galagudza Mikhail M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Corresponding Member, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Sonin Dmitry L. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Aleksandrov Ilia V. – Junior Researcher at the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: aleksandrov_iv@almazovcentre.ru.