

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.13/.14-008-02:616.12-085.847

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЭЛЕКТРОННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ, В.О. ПОВАРОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

В обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы о дисфункции эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами. Отмечено, что имплантация сердечно-сосудистыми электронными устройствами может привести как к улучшению, так и к ухудшению функции эндотелия. В случае с моноventрикулярной стимуляцией функция эндотелия ухудшается в связи с развитием ХСН. Бивентрикулярная стимуляция напротив поддерживает оптимальную работу сердца и тормозит прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Несмотря на проведенные исследования, проблема эндотелиальной дисфункции у пациентов с имплантированными сердечно-сосудистыми электронными устройствами далека от своего решения. Большинство отмеченных в данной работе исследований имеют малую выборку пациентов и разнородный дизайн исследований. К тому же еще до конца остаются не ясными механизмы возникновения и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и способы ее профилактики у данной группы пациентов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTABLE
ELECTRONIC DEVICES (LITERATURE REVIEW)**

R.E. KALININ, I.A. SUCHKOV, N.D. MZHAVANADZE, V.O. POVAROV

Ryazan state medical university, Visocovoltnaya str., 9,
390026, Ryazan, Russian Federation

The review presents the analysis of Russian and foreign reference sources dedicated to endothelial dysfunction in patients with cardiovascular implantable electronic devices. The use of such devices may both improve and worsen endothelial function. Single chamber ventricular pacing may adversely affect endothelial function due to the worsening or development of congestive heart failure while biventricular pacing may prevent the progression of endothelial dysfunction. Dysfunction of endothelium in patients with cardiovascular implantable electronic devices remains largely understudied: many of the already conducted studies included a small number of patients and had heterogeneous design. Pre-

cise mechanisms of the development and progression of endothelial dysfunction in this group of patients remain unclear.

Keywords: *endotelial dysfunction, pacing, cardiac resynchronisation therapy.*

Современная наука рассматривает эндотелий не только как барьер между кровью и тканями, а как важнейшую метаболически активную часть сердечно-сосудистой системы, выполняющую ряд специализированных функций [1]. В его задачи входит участие в регуляции сосудистого тонуса, коагуляции и фибринолиза, иммунитета и пролиферации гладкомышечных клеток. Ключевым из продуцируемых эндотелием веществ является оксид азота (NO), который образуется в результате окисления атома азота, входящего в состав аминокислоты L-аргинина под действием изоферментов – NO-синтетаз. Существуют три вида NO-синтетазы – нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS), которые регулируются ионами кальция, и индуцибельная (iNOS), регулируемая такими провоспалительными цитокинами, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 β . Синтезированный NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки, стимулирует гуанилатциклазу, в клетке повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), активируется цГМФ-зависимая протеинкиназа, что ведет к снижению концентрации кальция, расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации. Часть молекул NO реагирует с гем-протеинами, образуя нитриты (NO $_2^-$), а затем более стабильные нитраты (NO $_3^-$), часть реагирует с супероксид-анионом (O $_2^-$) с дальнейшим образованием пероксинитрита (OONO $^-$), который сам способен активировать свободнорадикальные процессы. Нарушение метаболизма NO является неотъемлемой частью дисфункции эндотелия. В отечественной и зарубежной литературе неоднократно придавалось значение дисфункции эндотелия как одному из звеньев патогенеза ишемической болезни сердца, хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии, сахарного диабета, артериосклероза и других заболеваний [2-8].

Интерес представляет влияние постоянной электрокардиостимуляции (ПЭКС) на развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия [9]. При проведении ПЭКС в зависимости от показаний электроды обычно располагают в ушке правого предсердия, верхушке правого желудочка и латеральной вене левого желудочка, причем наиболее часто стимуляции подвергается верхушка правого желудочка [10]. Несмотря на благотворный эффект имплантации сердечно-сосудистых электронных устройств при лечении жизнеугрожающих аритмий, стимуляция верхушки правого желудочка приводит к имитации синдрома полной блокады левой ножки пучка Гиса. В результате происходит десинхронизация работы желудочков, задержка сокращения левого желудочка, замедление продолжительности систолического выброса из него и уменьшение времени диастолического расслабления и наполнения левого желудочка, что ведет к уменьшению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и его ремоделированию, возникновению, либо прогрессированию ХСН [11, 12, 23, 24]. Доказано, что при ХСН происходит цитокин-индуцированная продукция iNOS. Активность iNOS может сохраняться на протяжении длительного времени, а количество синтезированного таким образом NO значительно превосходит количество NO, выработанного с участием eNOS. Избыточное образование NO в начале имеет компенсаторное значение, но затем способствует усилению дисфункции эндотелия путем активации апоптоза, подавления экспрессии, инактивации eNOS и угнетения сократительной функции миокарда [13]. Усугубляют эндотелиальную дисфункцию увеличение концентрации свободных ради-

калов, инактивирующих эндотелиальные факторы релаксации, повышение уровня эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным и пролиферативным действием, хроническое снижение кровотока и извращение реакции сосудов на «напряжение сдвига» [14].

В исследовании Rubaj A и др. (2006 г.) изучалось влияние бивентрикулярной стимуляции и стимуляции правого желудочка на функцию эндотелия. Были отобраны 28 пациентов со средним возрастом 69,8 лет (от 55 до 88 лет), III-IV функциональным классом ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и средней давностью имплантации бивентрикулярного постоянного водителя ритма 5 недель (от 1 до 16 месяцев). В начале исследования все ЭКС были перепрограммированы на изолированную стимуляцию правого желудочка на 7 дней, затем возвращены на бивентрикулярную стимуляцию. Для оценки функции эндотелия производилось измерение нитратов и нитритов (NOx), а также концентрация ИЛ-6, ФНО- α , и малондиальдегида (МДА) в крови пациентов после 7 дней стимуляции правого желудочка и через 48 часов после возвращения к бивентрикулярной стимуляции. Среднее значение NOx при изолированной стимуляции составило $26,3 \pm 12,2$ мкмоль/л, при бивентрикулярной – $38,4 \pm 27,9$ мкмоль/л ($p = 0,02$), концентрация ИЛ-6 снизилась с $25,1 \pm 8,4$ пг/мл до $18,0 \pm 7,1$ пг/мл ($p < 0,001$), ФНО- α с $20,3 \pm 10,4$ пг/мл до $12,2 \pm 9,6$ пг/мл ($p = 0,02$) и МДА с $2,79 \pm 0,6$ мкмоль/л до $2,56 \pm 0,6$ мкмоль/л ($p < 0,001$), что говорит об улучшении функции эндотелия после синхронизации работы желудочков. Для оценки связи изменений гемодинамики с маркерами воспаления пациенты ретроспективно были разделены на две группы. В первую группу вошли 16 пациентов с улучшением гемодинамики по возвращению к бивентрикулярной стимуляции, выражающемся повышением сердечного выброса более чем на 10 %. Во вторую группу вошли 12 пациентов без значимого улучшения гемо-

динамики. Значимое повышение уровня NOx было отмечено лишь в первой группе пациентов (с $26,3 \pm 12,27$ мкмоль/л до $43,4 \pm 33,19$ мкмоль/л, $p = 0,05$). Концентрация ИЛ-6, ФНО- α и МДА одинаково уменьшилась в обеих группах. [15].

В работе Костокрыза В.Б. и др. (2010 г.) обследовалось 110 пациентов с ИБС, осложненной полной атрио-вентрикулярной (АВ) блокадой. Средний возраст пациентов – $69,5 \pm 0,4$ лет. Всем пациентам были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС) в режиме изолированной ПЭКС верхушки правого желудочка. Давность ИБС составила $10,2 \pm 2,3$ лет, давность ПЭКС – $4,8 \pm 2,6$ года. У всех пациентов по данным эхокардиографии диагностированы нарушения диастолического расслабления и наполнения желудочков. Был проведен анализ NO-продуцирующей функции эндотелия путем определения спектрофотометрическим методом в крови и моче NO_2^- . Собранные данные сравнивались с данными контрольной группы 20 клинически здоровых лиц со средним возрастом $28,1 \pm 1,1$ лет. В результате было установлено, что у контрольной группы уровень NO_2^- в сыворотке крови составил $5,08 \pm 0,05$ мкмоль/л, в моче – $5,17 \pm 0,06$ мкмоль/л. У пациентов с ПЭКС уровень NO_2^- составил $4,28 \pm 0,07$ мкмоль/л и $4,43 \pm 0,05$ мкмоль/л соответственно. Была также установлена прямая корреляционная связь между уровнем NO_2^- в крови и моче ($r = +0,415$; $p = 0,021$), обратная корреляционная связь уровня NO_2^- в крови и моче с длительностью ХСН (соответственно $r = -0,366$; $p = 0,022$; $r = -0,257$; $p = 0,018$) и обратная корреляционная связь уровня NO_2^- в крови с давностью ПЭКС ($r = -0,243$; $p < 0,001$). Уровень NO_2^- в крови прямо коррелирует и с некоторыми показателями гемодинамики: конечным систолическим объемом ($r = +0,625$; $p = 0,007$), ФВЛЖ ($r = +0,426$; $p = 0,003$) и обратно со временем изоволюметрического расслабления левого желудочка ($r = -0,399$; $p = 0,002$) и уровнем давления в легочной артерии ($r = -0,476$; $p = 0,001$). Авторы предпо-

лагают, что снижение уровня метаболитов NO в крови менее 4,1 мкмоль/л является неблагоприятным признаком в отношении снижения насосной функции сердца и прогрессирования легочной гипертензии [9].

Chou AM и др. (2011 г.) опубликовали результаты лечения 22 пациентов с имплантированными по поводу синдрома слабости синусового узла двухкамерными ЭКС. Средний возраст составил – 67,7 ± 8,9 лет, давность имплантации – 5,2 ± 4,5 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, ЭКС были перепрограммированы на минимальную АВ задержку, с исключением работы собственного атрио-вентрикулярного (АВ) соединения и максимальной стимуляцией желудочков (группа 1) и максимальную АВ задержку для поддержания работы собственного АВ соединения (группа 2). Оценка эндотелиальной функции производилась путем расчета RH-PAT-индекса (индекс реактивной гиперемии периферических артерий), представляющего собой отношение амплитуды пульсовой волны, измеренной методом артериальной тонометрии, после 5-минутной окклюзии манжетой плечевой артерии к амплитуде пульсовой волны до окклюзии [16, 17]. Проявлением эндотелиальной дисфункции считалось значение данного индекса менее 1,67. Среднее значение RH-PAT-индекса до исследования составило 1,93 ± 0,43. Далее в 1 группе значение RH-PAT-индекса составило 1,73 ± 0,33, во 2 группе – 1,96 ± 0,37 ($p < 0,05$), что показало ухудшение функции эндотелия у пациентов с максимальной стимуляцией желудочков [17].

Работа Hiratsuji T и др. (2004) посвящена улучшению функции эндотелия при бивентрикулярной стимуляции. 6 пациентов с ХСН и дилатационной кардиомиопатией подверглись сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Средний возраст пациентов составил 64,2 ± 16,8 года, средний показатель ФВЛЖ – 22,8 % ± 11,6 %. Функция эндотелия оценивалась по концентрации NO в выдыхаемом воздухе до стимуляции и через 1 месяц после нее методом хемолюминисценции, которая воз-

росла с 64,7 ± 13,2 мкг/л до 69,1 ± 14,1 мкг/л, $p = 0,038$. СРТ никак не повлияла на частоту дыхательных движений, дыхательный объем и минутный объем воздуха, что позволило авторам сделать вывод о повышении концентрации NO в ответ на усиление легочной перфузии, а не усиления продукции его эпителиальными клетками трахеи и бронхов [18].

Al-Chekakie MO и др. (2006 г.) в своем исследовании показали улучшение функции эндотелия после применения бивентрикулярной стимуляции у 14 пациентов (средний возраст 65,6 ± 15,0 лет, ФВЛЖ 21,4 % ± 6,6 %, длительность комплекса QRS 158 ± 27 мс, III функциональный класс ХСН по классификации NYHA). Маркером дисфункции эндотелия служила разница между диаметром плечевой артерии до пережатия ее манжетой и диаметром через 60 секунд после 5-минутного пережатия, которая затем выражалась в процентах. Средняя разница в диаметре плечевой артерии увеличилась с 6,67 ± 6,2 % до 11,46 ± 9,1 % через 14 суток после имплантации, $p = 0,082$. После разделения пациентов на группу с положительной динамикой в отношении симптомов ХСН после проведения СРТ (первая группа) и на группу без значимой динамики (вторая группа) оказалось, что в первой группе этот показатель увеличился в среднем на 9,70 %, а во второй группе уменьшился на 0,84 %, $p = 0,032$ [19].

Akar JG и др. (2008 г.) выявили связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и потребностью в СРТ. В исследование были включены 33 пациента (средний возраст 64,2 ± 16,8 года, ФВЛЖ 25 % ± 9 %, длительность комплекса QRS 158 ± 25 мс, III-IV функциональный класс ХСН по классификации NYHA). За 24 часа до проведения СРТ и через 90 дней после проведения были измерены ФВЛЖ, дистанция 6-минутной ходьбы и качество жизни пациентов согласно Миннесотскому опроснику пациентов с ХСН, а также разница в диаметре плечевой артерии до и после окклюзии ее манжетой. Полученные данные позволили разделить пациен-

тов на две группы. В первую группу вошли 19 пациентов, у которых был зафиксирован положительный ответ на СРТ, выражающийся увеличением ФВЛЖ (с $23 \% \pm 8 \%$ до $30 \% \pm 9 \%$, $p = 0,03$), дистанцией 6-минутной ходьбы (с 230 ± 65 м до 332 ± 74 м, $p = 0,04$) и улучшением качества жизни (с 52 ± 22 до 31 ± 28 , $p < 0,005$). Во вторую группу вошли 14 пациентов, у которых не было зафиксировано значимого ответа на СРТ и улучшения данных показателей. У первой группы пациентов дисфункция эндотелия была выражена сильнее, чем у второй (разница диаметра плечевой артерии $4,6 \% \pm 4,5 \%$ и $8,6 \% \pm 4,2 \%$, соответственно, $p < 0,01$). Была выявлена положительная корреляционная связь между дисфункцией эндотелия и дистанцией 6-минутной ходьбы до СРТ ($r = 0,52$, $p = 0,01$) и улучшением данных показателей после проведения СРТ ($r = 0,34$, $p = 0,05$). Результаты данного исследования позволяют судить о степени дисфункции эндотелия как об объективном показателе ожидаемого положительного ответа на СРТ у каждого конкретного пациента. Авторы предполагают, что каждое уменьшение разницы диаметра плечевой артерии на 1 % увеличивает эффективность СРТ на 5% [20].

Похожее исследование было проведено Wattiner DR и др. (2016 г.). 19 пациентов (средний возраст 69 ± 8 лет, ФВЛЖ $26 \% \pm 8 \%$, длительность комплекса QRS 161 ± 21 мс, II-IV функциональный класс ХСН по классификации NYHA) подверглись СРТ. В дополнение обследованию, описанным в статье Akar JG и др, Wattiner DR и др. измеряли максимальное потребление кислорода (VO_{2max}), конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), а также оценивали изменение диаметра плечевой артерии до и после приема 800 мкг нитроглицерина, выраженное в процентах, до проведения СРТ, через 6 и через 12 месяцев после СРТ. За положительный ответ на СРТ были приняты повышение VO_{2max} более 1 мл/кг/мин, уменьшение КДОЛЖ более 10 %, уменьшение количества баллов Ми-

нессотского опросника пациентов с ХСН более 10 % и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы более 10 %. Данным критериям соответствовали 14 пациентов (дистанция 6-минутной ходьбы увеличилась с $374,0 \pm 112,8$ м до $391,0 \pm 108,1$ м через 6 месяцев и до $418,1 \pm 105,3$ м через 12 месяцев, $p < 0,05$; КДОЛЖ уменьшился с $201,5 \pm 72,5$ мл до $157,0 \pm 77,3$ мл и $121,3 \pm 72,0$ мл, соответственно, $p < 0,01$; качество жизни улучшилось с $44,4 \pm 22,9$ до $24,4 \pm 19,1$ и $24,1 \pm 21,3$, $p < 0,01$; VO_{2max} увеличился с $12,5 \pm 1,6$ мл/кг/мин до $14,1 \pm 2,7$ мл/кг/мин и $14,7 \pm 1,5$ мл/кг/мин, $p < 0,05$), они были отнесены в первую группу. Остальные 5 пациентов не показали значимого ответа на СРТ и были отнесены во вторую группу. Разница в диаметре плечевой артерии до и после сдавливания манжетой составила $2,9 \% \pm 1,9 \%$ в первой группе и $7,4 \% \pm 3,73 \%$ во второй, $p < 0,05$. Хотя изменение данного показателя через 6 и 12 месяцев было признано незначимым, наблюдалось его улучшение у первой группы и ухудшение у второй. Также незначимой была признана разница в изменении диаметра плечевой артерии после приема нитроглицерина у двух групп пациентов ($16,7 \% \pm 9,41 \%$ и $21,0 \% \pm 10,1 \%$, соответственно, $p = 0,41$) как до проведения СРТ, так и через 6 и 12 месяцев после него. В данном исследовании каждое уменьшение разницы диаметра плечевой артерии на 1 % увеличивает эффективность СРТ на 8 % [21].

Таким образом, имплантация сердечно-сосудистыми электронными устройств может привести как к улучшению, так и к ухудшению функции эндотелия. В случае с моноventрикулярной стимуляцией функция эндотелия ухудшается в связи с развитием ХСН. Бивентрикулярная стимуляция напротив поддерживает оптимальную работу сердца и тормозит прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Несмотря на проведенные исследования, проблема эндотелиальной дисфункции у пациентов с имплантированными сердечно-сосудистыми электронными устройствами далека от своего ре-

шения. Большинство отмеченных в данной работе исследований имеют малую выборку пациентов и разнородный дизайн исследований. К тому же еще до конца остаются не ясными механизмы возникновения и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и способы ее профилактики у данной группы пациентов. Решение данной проблемы требует мультидисциплинарного подхода, что позволит улучшить качество жизни пациентов и снизить дальнейшие экономические затраты на оказание медицинской помощи.

Литература

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature* 1980. Vol. 288. P. 373-376.
2. Калинин Р.Е., Абросимов В.Н., Сучков И.А. и др. Ишемические болезни в практике семейного врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 208 с.
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. 151 с.
4. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг, 2000. 432 с.
5. Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 1995. Vol. 72(2). P. 127-130.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. 89 с.
7. Игнаро Л. Физиология и патофизиология оксида азота // *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: сб. науч. трудов.* Тромсё, Архангельск, 1997. С. 266-269.
8. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Р.Е. Калинин, В.И. Звягина, А.С. Пшенников, И.А. Сучков, И.В. Матвеева // *Астраханский медицинский журнал.* 2010. Т. 5. № 1. С. 188-189.
9. Костокрыз В.Б., Туровская Т.В. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов. // *Укр. мед. Часопис.* 2010. Т. 5, №79. С. 81-84.
10. Молянова А.А., Никулина Н.Н. Прогностическая значимость нарушений ритма и внутрижелудочковой проводимости у больных острым инфарктом миокарда // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2012. №1. С. 138-143.
11. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI. Right ventricular apical pacing: the unwanted model of cardiac stimulation? // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009. Vol. 7. P. 789-99.
12. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Неминуций Н.М. Лечение сердечной недостаточности методом ресинхронизации сердца // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008. Т. 31, №1. С. 5-11.
13. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // *Укр. мед. Часопис.* 2009. Т. 6, №74. С. 43-48.
14. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Consilium Medicum.* 2001. Т. 3, №2. С. 61-65.
15. Rubaj A, Ruci A, Ski P et al. Biventricular versus right ventricular pacing decreases immune activation and augments nitric oxide production in patients with chronic heart failure // *Eur J Heart Fail.* 2006. Vol. 8. P. 615-620.
16. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. // *J Am Coll Cardiol.* 2004. Vol. 44(11). P. 2137-2141.
17. Choy AM, Su HH, Elder DH et al. Right ventricular pacing impairs endothelial

- function in man // *Europace*. 2011. Vol. 13(6). P. 853-858.
18. Hiratsuji T, Adachi H, Isobe N et al. Does cardiac resynchronization therapy improve nitric oxide concentration in exhaled gas? // *J Cardiol*. 2004. Vol. 43(1). P. 11-15.
 19. Al-Chekakie MO, Gavigan T, Martin B et al. Response to biventricular pacing is associated with improvement in endothelial function // *Circulation*. 2006. Vol. 114(18). 718 p.
 20. Akar JG, Al-Chekakie MO, Fugate T et al. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy // *Heart Rhythm*. 2008. Vol. 5(9). P. 1229-35.
 21. Warriner DR, Lawford P, Sheridan PJ. Measures of endothelial dysfunction predict response to cardiac resynchronization therapy // *Open Heart*. 2016. Vol. 3(1). e000391.
 22. Мжаванадзе Н.Д., Захарченко А.Я., Гордеева С.Н., Шитов И.И., Пешков С.А., Хашумов Р.М., Марукова Т.А., Митина А.И. Подозрение на перфорацию правого желудочка при проведении постоянной электрокардиостимуляции: клиническое наблюдение // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014. №3. С. 90-95.
 23. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Шитов И.И., Поваров В.О. Врожденная полная блокада сердца у беременных женщин: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016. №3. С. 80-86.
- References**
1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980, 288: 373-376.
 2. Kalinin RE, Abrosimov VN, Suchkov IA et al. *Ishemicheskiye bolezni v praktike semejnogo vracha [Ischemic disease in general practitioner practice]*. M.: GEOTAR-media, 2016. 208 p. (in Russian)
 3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. *Endotelialnaya disfunkcia i sposobi yeyo korrekcii pri obliteriruyushem ateroskleroze [Endothelial dysfunction and ways of its correction in obliterating atherosclerosis]*. M.: GEOTAR-media, 2014. 151 p. (in Russian)
 4. Malaya LT, Korzh AN, Balkovaya LB. *Endotelialnaya disfunkcia pri patologii serdechno-sosudistoi sistemi [Endothelial dysfunction in the pathology of cardiovascular system]*. Kharkiv: Forcing, 2000. 432 p. (in Russian)
 5. Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 1995; 72(2): 127-130.
 6. Ivashkin DT, Drapkina OM. *Klinicheskoye znachenie oksida ozota I belkov teplovogo shoka [Clinical significance of nitric oxide and the heat shock proteins]*. M.: GEOTAR medicina, 2001. 89 p. (in Russian)
 7. Ignarro L. Fiziologiya i patofiziologiya oksida azota [Physiology and pathophysiology of nitric oxide]. *Aktualniye problemi anesteziologii i reanimatologii, sbornik nauchnich trudov [Actual problems of Anesthesiology and Intensive Care, collection of scientific papers]*. Tromso, Arkhangel'sk, 1997. P. 266-269. (in Russian)
 8. Kalinin RE, Zvjagina VI, Pshennikov AS, Suchkov IA, Matveeva IV. Fotokolorimetriceskij metod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvotke krovi [Photocolorimetric methods for determining the levels of the metabolites of nitric oxide in blood serum]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*. 2010; 1(5): 188-189. (in Russian)
 9. Kostogryz VB, Turovskaya TV. Osobnosti metabolizma oksida azota u pacientov s chronicheskoi serdechnoi nedostatochnostyu ishemocheskoi etiologii s implantirovannim elektrokadiostimulyatorom: vozmozhnosti medikamentoznoi korrekcii blokatorami beta-adrenoreceptorov [Features of metabolism of nitric oxide in patients with chronic heart failure of ischemic etiology with implanted cardiac pacemaker: possibility of medical correc-

- tion by β -blockers]. *Ukr. Med. Chasopis [Ukr. Med. Journal]*. 2010; 5(79): 81-84. (in Russian)
10. Molyanova AA, Nikulina NN. Prognosticheskaya znachomost' narushenii ritma I vnutrizheludochkovoï provodimosti u bol'nich ostrim infarktom miokarda [Prognostic significance of arrhythmias and intraventricular conduction in patients with acute myocardial infarction]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2012; 1: 138-143. (in Russian).
 11. Pachón Mateos JC, Pachón Mateos EI, Pachón Mateos JC. Right ventricular apical pacing: the unwanted model of cardiac stimulation? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7: 789-799.
 12. Bokeriya LA, Revishvili AS, Neminushii NM. Lecheniye serdechnoy nedostatochnosti metodom resinchronizacii serdca [The treatment of the cardiac insufficiency by the method of the cardiac resynchronization]. *Tichookeanskii meditsinskii zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2008; 31(1): 5-11. (in Russian)
 13. Babushkina AV. L-arginin s tochki zreniya dokazatelnoi medicine [L-arginine in terms of evidence-based medicine]. *Ukr. Med. Chasopis [Ukr. Med. Journal]*. 2009; 6(74): 43-48. (in Russian)
 14. Ageev FT, Ovchinnikov AG, Mareev VY et al. Endotelialnaya disfunkciya i serdechnaya nedostatochnost: patogeneticheskaya svyaz' i vozmozhnosti terapiiingibitorami angiotenzinprevrashayushego fermenta [Endothelial dysfunction and heart failure: pathogenetic relationship and the possibility of treatment with ACE inhibitors]. *Consilium Medicum.* 2001; 3(2): 61-65. (in Russian)
 15. Rubaj A, Ruci A, Ski P et al. Biventricular versus right ventricular pacing decreases immune activation and augments nitric oxide production in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 615-620.
 16. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(11): 2137-2141.
 17. Choy AM, Su HH, Elder DH et al. Right ventricular pacing impairs endothelial function in man. *Europace.* 2011; 13(6): 853-858.
 18. Hiratsuji T, Adachi H, Isobe N et al. Does cardiac resynchronization therapy improve nitric oxide concentration in exhaled gas? *J Cardiol.* 2004; 43(1): 11-5.
 19. Al-Chekakie MO, Gavigan T, Martin B et al. Response to biventricular pacing is associated with improvement in endothelial function. *Circulation.* 2006; 114(18): 718.
 20. Akar JG, Al-Chekakie MO, Fugate T et al. Endothelial dysfunction in heart failure identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2008; 5(9): 1229-35.
 21. Warriner DR, Lawford P, Sheridan PJ. Measures of endothelial dysfunction predict response to cardiac resynchronization therapy. *Open Heart.* 2016. Vol. 3(1): e000391.
 22. Mzhavanadze ND, Zacharchenko AY, Gordeeva SN, Shitov II, Peshkov SA, Hashumov RM, Marukova TA, Mitina AI. Podozrenie na perforaciyu pravogo zheludochka pri provedenii postoyannoi elektrokardiostimulyacii: klinicheskoyje nabludeniye [A case report of suspected right ventricular pacing lead perforation]. *Nauka molodych (Eruditio Juvenium) [Science of young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 3: 90-95. (in Russian).
 23. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Shitov II, Povarov VO. Vrozhden'naya polnaja blokada serdca u beremennykh zhenshhin: mul'tidisciplinarnyj podhod k diagnostike i lecheniju [Congenital complete heart block in pregnant women: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016; 3: 80-86. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинин Р.Е. – д.м.н., проф., зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков И.А. – д.м.н., доц., профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Мжаванадзе Н.Д. – к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Поваров В.О. – ординатор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: ecko65@mail.ru