

Кардиологический ВЕСТНИК

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том III (XV)

№ 1

2008

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5—5 мг 1 раз в сутки



П № 011417/01 от 26.10.04

**НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ
В ЛЕЧЕНИИ**

- * **Уникальный двойной механизм действия**
- * **Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия**
- * **Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект**
- * **Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

<http://www.berlin-chemie.ru>

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Кардиологический ВЕСТНИК

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1978 году как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 году

№ 1

Том III (XV)
2008

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И.Чазов

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, Ю.Н.Беленков,
С.А.Бойцов (заместитель главного редактора), С.П.Голицын,
О.М.Елисеев (ответственный секретарь), В.И.Капелько, Ю.А.Карпов, В.В.Кухарчук,
В.З.Ланкин, С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза,
Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда, В.Е.Синицын, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371
Тираж: 3000 экз.
©2008, Медиа Медика

Содержание**Contents****Передовая статья****Editorial**

А.П.Савченко, Б.А.Руденко. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца

5 A.P.Savchenko, B.A.Rudenko. Clinical efficiency of endovascular technologies in the treatment of coronary heart disease

Оригинальные статьи**Original Articles**

А.Н.Рогоза, Е.В.Ощечкова, Ю.В.Кузьмина, Ш.Б.Гориева, Т.В.Балахонова. Диагностический тест для выявления начальной ортостатической гипотонии у больных гипертонической болезнью

12 A.N.Rogozha, E.V.Oshchepkova, Yu.V.Kuzmina, Sh.B.Gorieva, T.V.Balakhonova. Diagnostic test for the detection of early orthostatic hypotension in hypertensive patients

В.В.Малахов, С.А.Габрусенко, И.В.Сергиенко, М.Е.Бугрий, М.А.Саидова, В.Г.Наумов, В.В.Кухарчук, Ю.Н.Беленков. Метод наружной контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью

22 V.V.Malakhov, S.A.Gabrusenko, I.V.Sergienko, M.E.Bugriy, M.A.Saidova, V.G.Naumov, V.V.Kukbarchuk, Yu.N.Belenkov. External counterpulsation technique in the treatment of patients with heart failure

А.В.Созыкн, Г.В.Рябыкина, Я.С.Смирнова, А.Н.Самко. Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения

28 A.V.Sozykin, G.V.Ryabykina, Ya.S.Smirnova, A.N.Samko. ECG changes in patients with acute coronary syndrome after primary angioplasty in relation to the time of its performance

Ю.Г.Матчин, А.Б.Басинкевич, Я.А.Орлова, А.Е.Кузьмина, Ф.Т.Агеев. Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях

35 Yu.G.Matchin, A.B.Basinkevich, Ya.A.Orlova, A.E.Kuzmina, F.T.Ageev. Safety and effectiveness of diagnostic coronary angiography in the outpatient setting

Л.И.Бурячковская, И.А.Учитель, Э.М.Рогова. Особенности циркулирующих биполярных протромбоцитов и их роль в организме

39 L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel, E.M.Rogova. Circulating bipolar prothrombocytes and their role in the body

Э.М.Тарарак, О.П.Ильинская, Ю.Г.Антропова, В.А.Мишина, Н.И.Калинина, Н.В.Радюхина. Использование животных с генетически маркированными клетками костного мозга для доказательства их участия в ремоделировании сонной артерии крысы после повреждения

48 E.M.Tararak, O.P.Ilyinskaya, Yu.G.Antropova, V.A.Mishina, N.I.Kalinina, N.V.Radyukhina. Use of animals with genetically labeled bone marrow cells for evidence of their participation in the remodeling of the rat carotid artery after damage

Обзоры**Reviews**

М.М.Руда, Т.И.Арефьева, О.Н.Выборов, М.И.Трипотень, Т.В.Балахонова, Е.В.Парфенова, Ю.А.Карпов. Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом

53 M.M.Ruda, T.I.Arefyeva, O.N.Vyborov, M.I.Tripoten, T.V.Balakhonova, E.V.Parfenova, Yu.A.Karpov. Endothelial cell precursors and endothelial dysfunction and endothelial dysfunction in coronary heart disease and concomitant diabetes mellitus

В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Е.М.Кумскова. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2

60 V.Z.Lankin, A.K.Tikhaze, Ye.M.Kumskova. Modification of low-density lipoproteins in the development of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus.

Юбилейные даты**Anniversaries**

Беленков Юрий Никитич – 60 лет

68 Yuri Nikitich Belenkov is 60 years old

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий**Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures**

Российские научные мероприятия, 2008 г.
Международные научные мероприятия, 2008 г.

69 Calendar of scientific congresses and conferences
Russian scientific congresses and conferences in 2008

А.П.Савченко, Б.А.Руденко

Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

A.P.Savchenko, B.A.Rudenko

CLINICAL EFFICIENCY OF ENDOVASCULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основная причина смертности и потери трудоспособности среди лиц зрелого возраста. В связи с этим проблема предотвращения и эффективного лечения данного заболевания является важной социально-экономической задачей. Восстановление нормальной проходимости коронарных артерий в настоящее время является основным патогенетическим методом лечения ИБС, позволяющим эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз заболевания. Эндоваскулярные методы реваскуляризации миокарда благодаря патогенетическому характеру вмешательства получили широкое распространение в современной кардиологической клинике, а по мере технического усовершенствования и накопления опыта они заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. В настоящее время процедура восстановления нормального коронарного кровотока является логическим завершающим звеном в большинстве случаев лечения большого ИБС.

Эндоваскулярные методы с момента первого применения баллонной ангиопластики (БАП) в 1977 г. сформировались в самостоятельное направление благодаря постоянному совершенствованию инструментария и внедрению в клиническую практику новых технологий. Первоначально при использовании БАП вероятности развития острых осложнений, прежде всего трансмурального инфаркта миокарда (ИМ), была достаточно высока (от 2 до 10%) в зависимости от особенностей атеросклеротического поражения. Возможность эффективно контролировать непосредственный исход процедуры была ограничена, а прогнозировать непосредственный успех возможно было лишь с определенной долей вероятности. При возникновении острых осложнений (диссекция, тромбоз и т.д.) инвазивный кардиолог не имел в своем арсенале эффективных методов борьбы с ними. Возникновение перипроцедуральных осложнений нередко служило показанием к экстренному хирургическому вмешательству, что, конечно, снижало эффективность и привлекательность эндоваскулярного лечения. Для прогнозирования результатов ангиопластики и дифференцированного подхода к пациентам с различными особенностями коронарного атеро-

склероза в 1988 г. была создана классификация АСС/АНА, согласно которой атеросклеротическое поражение коронарных артерий разделили на три основных типа: А – концентрические стенозы менее 10 мм по протяженности, с ровными контурами бляшки, В – эксцентрические стенозы либо стенозы, имеющие умеренный кальциноз, неровные контуры или признаки пристеночного тромбоза, С – стенозы протяженностью более 20 мм, стенозы, имеющие изъязвленную поверхность, а также диффузные поражения и хронические окклюзии коронарного русла.

Как показал опыт применения БАП, прогнозировать успех процедуры с высокой долей вероятности возможно только при определенных поражениях, в частности при вмешательствах на стенозах типа А с неосложненной морфологией. Непосредственный успех процедуры при БАП данного типа поражения, по данным исследований D.Fishman и соавт., P.Serruys и соавт. [1, 2], составлял в среднем 97–98%, частота рестеноза в отдаленном периоде – 25–35%. Патологические изменения при осложненных типах поражения (В или С) способствовали более частому возникновению после баллонной дилатации окклюзирующих диссекций, развитию феномена "эластического спадения" сосудистой стенки, что чаще приводило к острому тромбозу и раннему рецидивированию стенокардии. По данным исследований DESTINICER [3], BENESTENT [4], непосредственный успех БАП при вмешательствах на стенозах В и С не превышал 80–85%, частота рестеноза в отдаленном периоде достигала 40–50%.

Неудовлетворительные клинические результаты БАП при осложненных типах атеросклеротического поражения не могли не повлиять на масштабы ее применения. К концу 80-х годов XX столетия, по мере накопления клинического опыта, показания к выполнению ангиопластики ограничивались однососудистыми поражениями (тип А) с неосложненной морфологией. При наличии двух- и трехсосудистого поражения предпочтение, как правило, отдавалось хирургическим методам. Такая тенденция была обусловлена пропорциональным возрастанием числа острых осложнений и частоты развития рестеноза при увеличении количества дилатированных сегментов.

Серьезный прогресс в развитии эндоваскулярных методов наступил, когда это направление обогатилось появлением коронарных стентов. Эндоваскулярная хирургия стала оформляться в самостоятельное направление, и количество пораженных сосудов при решении вопроса о вмешательстве уже не имело принципиального значения. Имплантация стента позволяет устранить основные патологические механизмы, лимитирующие эффективность БАП. При установке стента формируется прочный искусственный каркас сосудистой стенки, препятствующий ее спадению, плотно прижимается к стенке поврежденная интимальная оболочка. С появлением стентов специалисты в области инвазивной кардиологии получили возможность устранять стенозирующие поражения различной, в том числе осложненной, морфологии и, таким образом, получили надежный и практически полный контроль над непосредственным исходом процедуры. Риск острых коронарных осложнений при использовании стентов, по данным завершённых к концу XX века исследований, составляет не более 0,5–0,8% [5, 6].

Наряду с прогрессом в улучшении непосредственных результатов эндоваскулярного лечения применение коронарных стентов позволило значительно увеличить сохранность эффекта процедуры в отдаленные сроки. Тем не менее широкое внедрение метода коронарного стентирования в клиническую практику окончательно не решило проблему рестенозирования в отдаленном периоде. Как показали экспериментальные и клинические исследования, рестеноз после имплантации металлического стента обусловлен пролиферативной реакцией гладкомышечных и интимальных элементов стенки сосуда в ответ на травму и инородное тело. Рестеноз в отдаленном периоде оставался основным фактором, лимитирующим эффективность данного метода лечения.

Концепция локальной доставки лекарственного препарата с помощью носителей различного типа является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Можно без преувеличения сказать, что в области эндоваскулярного лечения ИБС практический эффект от применения этой технологии реализован с наибольшей эффективностью. Именно благодаря появлению коронарных стентов с лекарственным покрытием эндоваскулярные методы заняли лидирующие позиции в лечении ИБС. Достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стента благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза. В настоящее время наибольший клинический опыт накоплен в области использования стентов Cypher, покрытых антибиотиком рапамицином, обладающим цитостатическим и иммуносупрессивным действием. Высокая эффективность этого лекарственного препарата в качестве средства профилактики рестеноза доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях, наиболее известными из которых являются RAVEL и SIRIUS [7, 8]. Использование коронарных стентов Cypher сопровождалось выраженным подавлением пролиферативных реакций в месте имплантации эндопротеза и снижением частоты рестеноза в среднем до 4–5%. Высокая эффективность стентов с этим типом лекарственного покрытия доказана при лечении различ-

ных форм ИБС и при различных морфологических формах атеросклеротического поражения. Существенно улучшились отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, острым ИМ. Стенты Cypher эффективно предотвращают пролиферативные реакции при их имплантации в пораженные сегменты с осложненной морфологией. Эндоваскулярное лечение с использованием стентов Cypher стало реальной альтернативой операции коронарного шунтирования при многососудистом коронарном поражении, поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА), рестенозе ранее имплантированного стента.

Широкое внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения и значительно увеличить общее количество эндоваскулярных процедур. Благодаря малотравматичности коронарного стентирования восстановить трудоспособность пациента возможно в максимально короткие сроки, а непрерывное совершенствование эндоваскулярного инструментария неуклонно повышает безопасность и отдаленную эффективность лечения. В США, мировом лидере по производству и применению эндоваскулярных технологий, количество стентирований в год превышает количество операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и составляет более 600 000 процедур. В России за последние несколько лет количество стентирований неуклонно увеличивается, тем не менее выполняемые ежегодно 15 000 эндоваскулярных операций составляют лишь малую часть от реальной потребности в этом виде лечения. Осложняется ситуация также тем, что значительный клинический опыт, позволяющий выполнять вмешательства безопасно, в России имеют только несколько крупных медицинских центров.

Какие же проблемы и практические вопросы требуют пристального научного изучения и сохраняют актуальность в настоящее время? Это прежде всего повышение эффективности эндоваскулярного лечения больных со сложными морфологическими характеристиками поражения, которые в недавнем прошлом даже не рассматривались в качестве кандидатов для эндоваскулярного вмешательства: хронические окклюзии коронарных артерий, бифуркационные поражения, стеноз ствола ЛКА и вмешательства на шунтах различного типа после операции коронарного шунтирования. Следующей важной задачей является сохранение эффективности эндоваскулярных методов в отдаленные сроки и способность лечения влиять не только на частоту развития рестенозов и рецидивов стенокардии, т.е. качество жизни, но и на ее продолжительность. В современной научной литературе приводятся доказательства достоверного увеличения продолжительности жизни после операции коронарного шунтирования у больных с поражением ствола ЛКА, трехсосудистым поражением, низкой фракцией выброса, сахарным диабетом по сравнению с результатами медикаментозной терапии. Отдаленный прогноз у больных ИБС после эндоваскулярных методов вмешательства остается малоизученной областью современной медицины. Это во многом обусловлено недостаточно широким

применением стентирования у больных с упомянутыми тяжелыми формами ИБС. Появление стентов с лекарственным покрытием, как уже отмечено, коренным образом изменило отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств. За последние пять лет в научной литературе появились публикации об отдаленных результатах имплантации покрытых стентов у пациентов со стенозом ствола ЛКА, хроническими окклюзиями и трехсосудистым поражением коронарного русла [9, 10]. Эти работы показывают высокую клиническую эффективность стентов с покрытием у пациентов с тяжелыми формами коронарного атеросклероза, не уступающую эффективности операции АКШ. Также нельзя не остановиться на широко обсуждаемой в последнее время проблеме поздних тромбозов стентов. При использовании непокрытых металлических стентов риск тромбоза стента практически ограничивался госпитальным периодом (7–10 дней), сходя к минимуму спустя месяц после имплантации. Широкое внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием отмечено тенденцией к сохранению тромбогенности этих эндопротезов в более поздние сроки, что естественным образом требует дополнительных исследований и поиска решений данной проблемы.

Многие аспекты инвазивной кардиологии требуют дальнейшего изучения, в связи с чем на некоторых из них мы хотели бы остановиться подробнее. Как было отмечено, одна из наиболее сложных категорий больных для эндоваскулярных вмешательств – пациенты с хроническими окклюзиями коронарного русла. Несмотря на непрерывное усовершенствование инструментария для прохождения окклюзированных сегментов, успех эндоваскулярного лечения при данном типе поражения в среднем не превышает 65–70%, а рестеноз без применения стентов с лекарственным покрытием достигает 50–60%. Безуспешность эндоваскулярного лечения ведет к сохранению клинических признаков ИБС, что в свою очередь нередко создает необходимость в повторных хирургических вмешательствах. Развитие эндоваскулярных технологий способствовало появлению новых технических приемов, активно используемых в последнее время при вмешательствах на хронических окклюзиях, что позволило значительно увеличить процент успешных реканализаций. Мы перечислим основные технические усовершенствования прохождения окклюзий, широко применяемых в ведущих клинических центрах инвазивной кардиологии.

1. Использование проводников различной степени жесткости с применением на первом этапе максимально гибкого проводника с постепенным увеличением жесткости используемых проводников. При попадании проводника в боковую ветвь или создании ложного хода предпочтительно использование дополнительного проводника, при этом первый проводник остается в сосуде для блокирования ветви или ложного канала.

2. Использование для поддержки прохождения проводника через окклюзированный сегмент баллонов сверхнизкого профиля 1,25 и 1 мм.

3. Использование в качестве поддержки вместо коронарных баллонов транзитных катетеров, обладающих более совершенными качествами проходимости и поддержки.

4. Для облегчения навигации проводника и позиционирования баллонного катетера использование контралатерального контрастирования при заполнении постокклюзионного русла по межсистемным коллатералям.

Современное развитие эндоваскулярных технологий не оставляет сомнения в том, что технически возможно открыть окклюзированную артерию при самых разнообразных морфологических вариантах поражения. Но в современной научной литературе существует вопрос, насколько оправдано с клинической точки зрения проведение реканализации хронической окклюзии. Большинство противников активного подхода к эндоваскулярному лечению окклюзий аргументируют свою позицию тем, что при отсутствии признаков ишемии реканализация сосуда не приводит к улучшению клинического состояния больного. Такая точка зрения подтверждается результатами клинических исследований, в которых отсутствуют убедительные данные об улучшении клинических показателей больных с реканализацией сосуда по сравнению с медикаментозным лечением в отдаленные сроки после вмешательства. Необходимость принципиально нового научного анализа и тщательного изучения результатов вмешательства на хронических окклюзиях продиктована несколькими обстоятельствами. Во-первых, накопленным общим опытом по отдаленным результатам достаточно "молодого" метода коронарного стентирования, значительные статистические наблюдения по которому к настоящему времени охватывают 15-летний период. Во-вторых, непрерывным техническим прогрессом в области эндоваскулярного инструментария, что позволяет в настоящий момент успешно реканализировать хронические окклюзии при различных осложняющих морфологических особенностях поражения (отсутствие ангиографической культы, протяженные окклюзии, кальциноз и т.д.). В-третьих, пересмотр консервативной тактики в отношении хронических окклюзий необходим из-за появления революционной технологии в области локальной доставки лекарственного вещества – внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием. Необходимо отметить, что последний фактор является наиболее существенным, поскольку активное использование коронарных эндопротезов, подавляющих пролиферацию с помощью лекарственных препаратов, привело к радикальному снижению частоты рестеноза и значительному улучшению отдаленных результатов. Целесообразность эндоваскулярного вмешательства на гемодинамически значимых стенозах в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения. Тем не менее относительно клинической эффективности реканализации хронических окклюзий нет единого мнения. У больных без острого коронарного синдрома с постепенным формированием хронической окклюзии, как правило, развивается коллатеральное кровоснабжение постокклюзионного русла. У пациентов с формированием хороших коллатералей нагрузочные тесты не всегда выявляют признаки ишемии миокарда, поэтому целесообразность инвазивного лечения в этом случае остается достаточно спорным вопросом. Необходимо отметить, что частота развития рестеноза после БАП окклюзий, по данным различных авторов, составляет от 55

до 60%. Имплантация стандартного металлического стента в окклюзированный сегмент позволяет снизить этот показатель до 25–30%, что тем не менее составляет достаточно высокий процент по сравнению со стентированием других форм коронарного атеросклероза. Высокий риск пролиферативной реакции в месте имплантации стента, несомненно, снижает клиническую эффективность реканализации хронических окклюзий в отдаленные сроки. Помимо того, отсутствие положительного эффекта и даже ухудшение клинического состояния может быть обусловлено неблагоприятным механизмом редукции коллатерального кровотока при восстановлении проходимости пораженного коронарного сосуда. Выполнение эндоваскулярной реканализации хронической окклюзии приводит к морфологической перестройке сосудистого русла в бассейне кровоснабжения пораженного сосуда. Наличие сосудистых коллатералей в постокклюзионное русло обеспечивает перфузию дистальных отделов, проведение реканализации и восстановление антероградного кровотока – редукцию коллатералей. При возникновении рестеноза в месте имплантации стента возможно появление симптомов стенокардии и признаков ишемии миокарда, отсутствовавших до проведения реваскуляризации, что естественным образом ставит под сомнение целесообразность выполнения эндоваскулярного вмешательства. Если ангиографический успех эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий составляет в среднем 70–80%, а приблизительно в половине стентированных сегментов в течение года развивается рестеноз, то клинического улучшения можно ожидать лишь у 20–30% больных. Негарантированный технический успех вмешательства и сомнительная вероятность клинического улучшения, как правило, несопоставимы с затратами на проведение инвазивного лечения и риском периоперационных осложнений.

Появление стентов с лекарственным покрытием и накопление клинических результатов их имплантации в окклюзированные сегменты позволяют коренным образом пересмотреть тактику лечения хронических окклюзий коронарного русла. В крупных рандомизированных исследованиях наглядно продемонстрировано, что особенности морфологии атеросклеротического поражения не влияют на частоту рестеноза при использовании стентов с лекарственным покрытием. По данным исследований SIRIUS и RAVEL, частота развития рестеноза после имплантации стентов с покрытием в окклюзированные сегменты не превышает 3%. Это делает клинически оправданным применение эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий, поскольку стойкий клинический эффект достигается как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после вмешательства.

В 90-х годах прошлого столетия была сформулирована концепция "открытой артерии" (open artery hypothesis), согласно которой для улучшения отдаленного прогноза больных попытку реканализации хронической окклюзии необходимо проводить во всех случаях независимо от давности окклюзии. Основываясь на накопленном опыте выполнения реканализаций, сторонники концепции пришли к выводу, что главный клиниче-

ский эффект эндоваскулярного лечения в отдаленном периоде заключается в снижении летальности и увеличении фракции выброса у больных с восстановленной проходимостью коронарного сосуда. Улучшение выживаемости в отдаленные сроки было отмечено как у больных с признаками ишемии миокарда до реканализации, так и без них. У больных с рубцовым поражением миокарда после инфаркта и реканализацией пораженного сосуда разница в показателе выживаемости была наиболее существенной по сравнению с больными без проведенной реканализации. Здесь необходимо кратко остановиться на достижениях медицины, основанной на доказательствах, у больных, перенесших ИМ. По результатам проспективных исследований [11, 12], единственным мощным предиктором отдаленной летальности у таких больных является не возникновение постинфарктной стенокардии и не степень нарушения сократимости, а наличие самого ИМ. Ранняя постинфарктная стенокардия увеличивает показатель госпитальной летальности, не влияя на отдаленный прогноз заболевания. Результаты нескольких крупных рандомизированных исследований (FRISC, TACTICS) доказали высокую клиническую эффективность эндоваскулярной реваскуляризации в улучшении отдаленной выживаемости у больных после перенесенного ИМ. Многие зарубежные и отечественные работы (в том числе проведенные в нашей лаборатории [13]) доказали, что проведенное в максимально ранние сроки после ИМ вмешательство имеет высокую вероятность технического успеха и лучшую отдаленную эффективность. Отсроченное вмешательство, как правило, сопряжено с большими техническими трудностями и имеет меньшие шансы на достижение непосредственного успеха. В настоящее время в зарубежной клинической практике проведение инвазивного обследования у больных с перенесенным ИМ является обязательным вне зависимости от наличия симптомов стенокардии. К сожалению, такая позиция разделяется не всеми ведущими кардиологами нашей страны.

Благодаря бурному развитию эндоваскулярных технологий и резкому увеличению количества лечебных инвазивных процедур за 10 лет был накоплен значительный клинический опыт в области реканализации хронических окклюзий. Сформулированная концепция необходимости реканализации окклюзии и достоверное улучшение отдаленного прогноза нашло подтверждение в крупном исследовании J.Suero и соавт. (2003 г.), в котором проанализирован 20-летний опыт наблюдения более 2 тыс. пациентов с попыткой реканализации хронической окклюзии [14]. Несмотря на ретроспективность исследования, принцип группировки пациентов для наблюдения можно считать своеобразной рандомизацией, поскольку инвазивная группа включала больных с реканализированной артерией, а консервативная группа была составлена из больных с неудавшейся попыткой реканализации окклюзии. При анализе отдаленных наблюдений и оценке выживаемости методом Каплана–Мейера достоверно лучшая выживаемость выявлена к десятому году наблюдения у больных с успешной реканализацией. В 2005 г. Американской ассоциацией сердца при участии ведущих специалистов в области инвазивной кардиологии разработан и опубликован

так называемый согласительный документ, в котором признавалась целесообразность реканализации хронических окклюзий вне зависимости от клинических показателей (наличие признаков ишемии, перенесенный ИМ, фракция выброса и т.д.) [15]. Основные положения были основаны на анализе отдаленных наблюдений (более 10 лет) 2 тыс. пациентов с успешной реканализацией хронической окклюзии и имплантацией стентов с лекарственным покрытием. К 10-летнему периоду наблюдения разница в выживаемости между группой с успешной реканализацией и группой с медикаментозной терапией составила 13%. В 2006 г. в Нью-Йорке на ежегодном саммите по эндоваскулярному лечению хронических окклюзий был представлен отдельный анализ отдаленной выживаемости больных с окклюзией передней нисходящей артерии. Через 10 лет после эндоваскулярного лечения летальность в группе больных с успешной реканализацией артерии была на 20% ниже, чем в группе без инвазивного лечения. Накопленный мировой клинический опыт убедительно доказывает, что успешно восстановленная проходимость коронарного сосуда – фактор, достоверно снижающий летальность в отдаленном периоде. Полученные результаты – убедительный повод в пользу того, что попытка реканализации окклюзированного сосуда должна проводиться во всех случаях независимо от наличия у пациента признаков ишемии миокарда.

Бифуркационные стенозы – следующая сложная категория поражения для эндоваскулярного лечения. При этом типе поражения необходимо добиться восстановления просвета как магистрального сосуда, так и боковой ветви. При использовании стентов без лекарственного покрытия инвазивный кардиолог был ограничен в выборе тактики бифуркационного стентирования, поскольку дополнительная металлонасыщенность в области вмешательства при использовании более одного эндопротеза – фактор риска формирования рестеноза. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием принципиально поменяло тактику вмешательства при этом типе атеросклеротического поражения. Использование двух эндопротезов с лекарственным покрытием и более в пределах пораженного сегмента для стентирования основного сосуда и боковой ветви не приводит к повышенному риску формирования рестеноза. Тем не менее достижение оптимального непосредственного результата и гарантия его сохранения в отдаленном периоде зависят от соблюдения технологии вмешательства, которая имеет свои особенности при различных вариантах поражения. При всех вариантах поражения обязательным условием выполнения безопасного вмешательства является защита проводником боковой ветви во всех случаях. Для достижения оптимального результата и полного восстановления просвета основного и дочернего сосудов в мировой практике разработаны и апробированы методы различных конструкций бифуркационного стентирования (Т-стентирование, V-стентирование, Crush-стентирование). Современные подходы к лечению бифуркационных поражений с помощью покрытых эндопротезов имеют тенденцию к использованию одного стента для имплантации в магистральный коронарный сосуд с баллонной дилатацией боковой ветви. На-

меченная тенденция, в настоящее время поддерживаемая большинством ведущих специалистов, объясняется накопленными отдаленными наблюдениями, согласно которым полноценная проходимость боковой ветви в отдаленные сроки и частота ее рестеноза одинаковы при использовании как одного стента в магистральном сосуде, так и сложных бифуркационных конструкций, упомянутых ранее. Согласно последним научным данным, одобренным на европейских и американских научных симпозиумах, использование более одного стента для стентирования как магистрального сосуда, так и боковой ветви оправдано в случае неудовлетворительного непосредственного результата баллонной дилатации ветви. В случае стентирования основного сосуда и боковой ветви обязательным условием является завершение процедуры одномоментной дилатацией обоих сосудов (kissing-ballons), что позволяет сформировать бифуркационный сегмент правильной геометрии. Несоблюдение этого условия ведет к неполному расправлению стентов и как следствие повышенному риску рестеноза. Необходимо еще раз отметить, что первоначальная защита боковой ветви проводником обязательна во всех случаях, так как этот профилактический прием позволяет всегда сохранить проходимость бокового сосуда и поменять тактику вмешательства при угрозе его закрытия.

Несомненного прогресса эндоваскулярные технологии достигли в лечении поражений ствола ЛКА, ранее традиционно считавшейся исключительной областью сердечно-сосудистой хирургии. Накопленный опыт эндоваскулярных вмешательств на стволе ЛКА свидетельствует о впечатляющих отдаленных результатах, позволяющих рассматривать данный вид лечения как реальную альтернативу операции АКШ. Рестеноз после имплантации стентов Saphir в ствол ЛКА при его поражении в средней и дистальной трети не превышает 10%, что позволяет у большинства пациентов добиться стойкого клинического эффекта в отдаленном периоде, который выражается в отсутствии приступов стенокардии, увеличении толерантности к физической нагрузке, в снижении необходимости оперативного лечения и приеме антиангинальной терапии. В нескольких завершающихся к настоящему времени исследованиях по изучению сравнительной частоты коронарных осложнений после хирургического и эндоваскулярного лечения поражений ствола ЛКА не выявлено достоверных различий в этих показателях в отдаленном периоде после вмешательства [16–18]. Необходимо отметить, что ранее вмешательство с использованием непокрытых стентов на стволе ЛКА рассматривались лишь в качестве паллиативного лечения при невозможности проведения операции АКШ. Это было обусловлено тем, что стентирование при этом типе поражения улучшало только качество жизни (снижение частоты приступов стенокардии), достоверно не влияя на ее продолжительность.

В настоящее время накоплен обширный мировой и отечественный опыт по эндоваскулярному лечению шунтов различного типа у больных после операции АКШ. Атеросклероз аутогенных шунтов обладает следующими особенностями по сравнению с атеросклерозом в нативном коронарном русле: бляшки в шунтах имеют большую

массу и объем, чаще имеют изъязвленную поверхность, пристеночные тромбы и более подвержены разрыву и фрагментации [19]. Вмешательства на маммарных шунтах связаны со значительными техническими сложностями, а стентирование лучевых шунтов даже с применением стентов с лекарственным покрытием сопровождается выраженной пролиферативной реакцией и высокой частотой рестеноза. Особенности атеросклероза в шунтах приводят к тому, что при выполнении эндоваскулярных вмешательств часть атероматозных масс фрагментируется в просвете шунта и служит источником микроэмболизации дистального русла [20]. В течение последних нескольких лет в клинической практике успешно используются эндоваскулярные микрофильтры, предупреждающие развитие дистальной эмболизации при вмешательствах на аутовенозных шунтах. Исследование SAFER, изучающее эффективность этой технологии при стентировании шунтов, продемонстрировало 50% снижение госпитальных осложнений при использовании дистальной защиты от эмболизации [21]. К настоящему времени изучены морфологические особенности поражения шунтов, способствующие повышенному риску дистальной эмболизации [22]. При этих типах поражения (как правило, протяженные стенозы или стенозы с эксцентрической морфологией) использование микрофильтров является обязательным.

Накопленный многолетний материал использования покрытых стентов заставил специалистов в области инвазивной кардиологии столкнуться с проблемой позднего тромбоза стента. Как хорошо известно, развитие тромбоза стента является драматической клинической ситуацией и сопровождается высокой частотой летального исхода. На ежегодном Европейском конгрессе инвазивных кардиологов в сентябре 2006 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о высокой частоте позднего тромбоза покрытых рапамицином стентов в течение первого года после вмешательства – около 1,6–1,8%. В нескольких работах также было показано, что риск позднего тромбоза покрытых стентов сохраняется на стабильном уровне и в течение второго года после вмешательства [23–25]. Широкое внедрение в клиническую практику внутрисосудистого ультразвука позволило взглянуть на морфологические предпосылки участвующих случаев позднего тромбоза стента. Выполненные внутрисосудистые ультразвуковые исследования через 6 и 9 мес после имплантации покрытых стентов выявили низкую степень (менее 50% поверхности стента) эпителизации эндопротезов [26]. При проведении ангиоскопического обследования 15 покрытых рапамицином стентов и 22 непокрытых металлических стентов через 6 мес после имплантации выявлено, что все 22 непокрытых стента имели полное покрытие эпителием, в то время как только 2 (13%) стента с рапамицином имели полную эпителизацию [27].

Концепция постепенного высвобождения лекарственного вещества предусматривает использование специального полимера на металлических ребрах стента, обеспечивающего постепенную диффузию через него препарата в течение длительного времени. Наличие полимера также является дополнительным тромбогенным факто-

ром при использовании стентов с лекарственным покрытием. Сохраняющийся риск тромбоза стентов Cypher в течение длительного времени после имплантации свидетельствует о высокой степени тромбогенности полимера, поскольку практически полное высвобождение лекарственного препарата отмечается через 30 дней. Морфологические исследования клеточных реакций при имплантации стентов различных типов представляют значительный интерес, позволяющий глубже взглянуть на механизм развития поздних тромботических реакций. В нескольких работах с гистологическим исследованием экспериментальных образцов показано, что спустя месяц после постановки непокрытого металлического стента в месте его имплантации практически не определяется клеточных маркеров воспалительной реакции. В то же время в месте имплантации покрытых рапамицином стентов в течение первых 6 мес отмечается интенсивное скопление нейтрофилов, Т-лимфоцитов и эозинофилов, что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе со стороны сосудистой стенки [28, 29].

Таким образом, высокая тромбогенность покрытых рапамицином стентов определяется несколькими составляющими – нерастворяющимся полимером, высокой антипролиферативной активностью лекарственного препарата (подавление эпителизации), выраженной воспалительной реакцией сосудистой стенки. Необходимо отметить, что в нескольких работах [30, 31] не отмечено достоверной статистической разницы между годичной частотой позднего тромбоза покрытых и непокрытых стентов. Тем не менее существенная разница заключается в сроках возникновения этого осложнения. Если подавляющее количество случаев тромбоза после имплантации непокрытых стентов происходит в первые 30 дней, то частота тромбоза стентов Cypher сохраняется на одинаковом уровне в течение всего года после имплантации. В 2006 г. на ежегодном Европейском конгрессе по эндоваскулярному лечению ИБС был представлен статистический анализ, изучающий факторы риска развития позднего тромбоза покрытых стентов. По результатам многофакторного анализа, единственным мощным предиктором риска тромбоза в первый год было самостоятельное прекращение больным приема антиагрегантных препаратов. В течение второго года наблюдения ситуация существенно меняется: большинство пациентов через год остаются на монотерапии аспирином. Данные многофакторного анализа свидетельствуют о том, что вероятность позднего тромбоза в течение второго года сохраняется на прежнем уровне, а наиболее частыми факторами риска развития этого осложнения в этот период являются почечная недостаточность, низкая фракция выброса и диффузные поражения с протяженным стентированным участком. Полученные результаты – свидетельство в пользу более длительного (по меньшей мере в течение двух лет) приема комбинированной антиагрегантной терапии после имплантации стентов Cypher вследствие замедленной эпителиальной регенерации на поверхности эндопротезов.

В заключение необходимо отметить, что за последние несколько лет в клинической практике появились новые технологии, позволяющие минимизировать риск развития позднего тромбоза в

отдаленные сроки после вмешательства. Поиск решения этой проблемы и разработка новых типов эндопротезов направлены на достижение гарантированного безопасного результата лечения, который должен сохраняться в течение длительного периода времени. В настоящее время основные научные разработки сосредоточены на трех перспективных направлениях: создание стентов с биоинженерным покрытием без цитостатических и иммуносупрессивных препаратов (ускорение эпителизации); использование рассасывающего полимера (снижение тромбогенности), разработка новых металлических платформ (снижение тромбогенности). Стенты, обладающие одним или несколькими перечисленными свойствами, составят основу эндопротезов второго поколения. Новое поколение стентов создано с учетом накопленного опыта и последних научных достижений, что в ближайшем будущем должно обеспечить эффективное практическое внедрение новых технологий в клиническую практику. В последний год эти технологии начали применяться в ведущих отечественных и зарубежных клинических центрах, что в ближайшее время позволит оценить первые клинические результаты.

Литература

1. Fishman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
3. Di Mario C, Moses J, Anderson T. Multicenter randomized comparison of early clinical events after primary stenting or balloon angioplasty in 619 patients (abstr). *Circulation* 1998; 98 (Suppl. D): 1–228.
4. Tilli FV, Aliabadi D, Kinn JW. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in BENESTENT-STRESS lesions to non-BENESTENT-STRESS lesion (abstr). *Circulation* 1996; 94 (Suppl. I): 1–332.
5. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: Early outcome of the BENESTENT II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412–22.
6. Sawada Y, Nosaka H, Kimura T et al. Initial and six-month outcome of Palmaz-Schatz stent implantation: STRESS/BENESTENT equivalent versus nonequivalent lesions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (suppl. A): 252 A.
7. Colombo A, Fajadet J, G. Schuler. 365-day follow-up of the RAVEL study: a randomized study with sirolimus-eluting BX Velocity balloon-expandable stent. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl. A): 264.
8. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
9. Varani E, Balducci M, Vecchi G et al. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. *J Invasive Cardiol* 2007; 19 (11): 476–7.
10. Yang H, Gwon H, Cho S et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (1): 25–7.
11. Yan A, Tam M. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry). *Am J Cardiol* 2005; 95: 438.
12. Furman M, Dauerman H, Robert J. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial q-wave and non-q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571–80.
13. Савченко АП, Руденко БА, Болотов ПА. Сравнительный анализ рентгеноморфологии и успешности эндоваскулярных вмешательств у больных в госпитальном периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2006; 4: 4–12.
14. Suero JA et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary artery: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 409–14.
- 15.
16. Sanmartin M, Baz JA, Claro R et al. Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100 (6): 970–3.
17. Huang HW, Brent BN, Shaw RE. Trends in percutaneous versus surgical revascularization of unprotected left main coronary stenosis in the drug-eluting stent era: a report from the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 867–72.
18. Lee M, Kapoor N, Jamal F. Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery With Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *JACC* 2006; 47: 864–70.
19. Silva J, White CJ, Collins TJ. Morphologic comparison of atherosclerotic lesions in native coronary arteries and saphenous vein grafts with intracoronary angioscopy in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1998; 136: 156–64.
20. Webb J, Caree R, Virmani R. Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein grafts interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 468–75.
21. Cobem DJ, Murphy SA, Baim DS. Cost-effectiveness of distal embolic protection for patients undergoing percutaneous intervention of saphenous vein bypass grafts: results from the SAFER trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1801–8.
22. Piana R, Paik S, Moscucci M. Incidence and Treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514–20.
23. Subodh B. The Mortality of Late Stent Thrombosis in the Drug-Eluting Stent Era—Still Underemphasized. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 627.
24. Clark D, Wong M, Chan R. Very late drug-eluting stent thrombosis. *Cardiovasc Revascular Med* 2007; 8: 72–5.
25. Bavry A, Kumbhani D. Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056–61.
26. Mintz G, Weissman N. Intravascular Ultrasound in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 421–9.
27. Kotami J, Awata M, Nanto S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108–11.
28. Farb A, Burke AP. Pathological mechanism of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108: 1701–6.
29. Carter AJ, Aggarwal, Kopia GA. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 617–24.
30. Moreno R, Fernandez C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954–9.
31. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni I. Incidence, predictors, and outcomes of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–30.

— * —

А.Н.Рогоза, Е.В.Ощепкова, Ю.В.Кузьмина, Ш.Б.Гориева,
Т.В.Балахонова

Диагностический тест для выявления начальной ортостатической гипотонии у больных гипертонической болезнью

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Цель исследования. Разработать диагностический тест для изучения взаимосвязи начальных депрессорных реакций при проведении активной ортостатической пробы и показателей мониторинга церебрального кровотока в первые 5–15 с ортостаза у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Обследовали 83 больных ГБ I–II стадии (степень артериальной гипертонии – АГ – I–II, умеренного и высокого риска), из них 21 мужчина и 62 женщины в возрасте 48–75 лет (57 ± 10 лет). Всем больным выполняли общепринятое клинико-инструментальное обследование для исключения вторичных форм АГ и ультразвуковое (УЗ) исследование экстракраниальных артерий. С целью определения начальных ортостатических депрессорных реакций проводили активную ортостатическую пробу по специальному протоколу. В период исследования неинвазивно посекундно (beat-to-beat) измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление в пальцевой артерии фотокомпенсационным способом. Одновременно УЗ-датчиками с помощью фиксирующего шлема непрерывно проводили мониторингирование церебрального кровотока на уровне средней мозговой артерии. Обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ "Statistica 6.0". Рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$). Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. При проведении активной ортостатической пробы у больных ГБ в первые 15 с ортостаза выявили 2 типа начальных депрессорных ортостатических реакций (НДОР): с кратковременным и пролонгированным снижением АД. У больных с НДОР II типа чаще, чем при НДОР I типа, обнаруживали атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, было достоверно более продолжительным (17 ± 5 с против 8 ± 2 с) снижение спектра скорости церебрального кровотока и более высокими величины интегрального показателя гипоперфузии (122 ± 69 см/схс против 73 ± 37 см/схс) и интегрального показателя гипотонии в ортостазе (292 ± 124 мм рт. ст.хс против 113 ± 68 мм рт. ст.хс). Церебральная симптоматика (легкое головокружение, "туман" или "пелена перед глазами", дурнота и т.п.) в первые секунды ортостаза наблюдали у 80% больных со II типом реакции.

Заключение. Для выявления и количественной оценки начальной ортостатической гипотонии и анализа возможных механизмов ее развития необходимо проведение модифицированных постратуральных проб с быстрым активным изменением положения тела и использованием адекватного аппаратного обеспечения с оперативным контролем показателей центральной и церебральной гемодинамики, а также показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, в том числе чувствительности барорефлекса.

Ключевые слова: артериальная гипертония, активная ортостатическая проба, ортостатическая гипотония, начальная ортостатическая гипотония, транскраниальная доплерография.

A.N.Rogozha, E.V.Oshtepkova, Yu.V.Kuzmina, Sh.B.Gorieva, T.V.Balakhonova

DIAGNOSTIC TEST FOR THE DETECTION OF EARLY ORTHOSTATIC HYPOTENSION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Aim. To develop a diagnostic method for the study of a relationship between the early depressive reactions during an active orthostatic test and the values of cerebral blood flow monitoring within the first 5–15 sec of orthostasis in patients with hypertensive disease (HD).

Subjects and methods. Eighty-three patients with stages 1 and 2 HD (grades 1–2 arterial hypertension (AH) at moderate and high risks) were examined. Among them there were 21 males and 62 females at the age of 48–76 years (57 ± 10 years). All the patients underwent conventional clinicoinstrumental study in order to rule out secondary AH, as well as extracranial arterial ultrasonography. To determine early orthostatic depressive reactions, an active orthostatic test was carried out by a special protocol. During the test, systolic and diastolic blood pressures were noninvasively measured beat-to-beat in the digital artery by the photo compensation procedure. At the same time cerebral circulation was continuously monitored at the level of the medial cerebral artery, by applying the ultrasound transducers by means of a clamp helmet. The obtained data were processed, by using the program package Statistica 6.0. Mean values (M) and standard deviations ($\pm SD$) were calculated. The nonparametric Mann–Whitney test and Fisher's exact test were employed to assess group differences. The differences at $p < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Results. *The active orthostatic test in HD patients revealed within the first 15 sec of orthostasis 2 types of early depressive orthostatic reactions (EDOR): with short and long blood pressure lowering. In patients with type 2 EDOR, brachiocephalic arterial atherosclerotic lesion was more common than that in those with type 1 EDOR, the reduction in the spectrum of cerebral blood flow velocity was significantly longer (17 ± 5 versus 8 ± 2 sec) and there were higher integral indices of hypoperfusion (122 ± 69 versus 73 ± 37 cm/cxsec) and hypotension (292 ± 124 versus 113 ± 68 mm Hgxcsec) in orthostasis. In the first seconds of orthostasis there were cerebral symptoms (mind dizziness, blurred vision, nausea, etc.) in 80% of the patients with type 2 reaction.*

Conclusion. *To detect and quantify early orthostatic hypotension and to analyze the possible mechanisms of its development, it is necessary to perform modified postural tests, by rapidly changing the body position and by using the adequate hardware with an on-line monitoring of central and cerebral hemodynamic parameters, as well as the parameters of autonomic regulation of the cardiovascular system, including baroreflex sensitivity.*

Key words: *arterial hypertension, active orthostatic test, ortostatic hypotension, early orthostatic hypotension, transcranial Doppler study.*

Распространенность рецидивирующих синкопальных состояний в общей популяции составляет 3% [1], а у 35% обследованных из общей популяции хотя бы 1 раз в жизни внезапно наступала потеря сознания [2, 3]. У лиц старших возрастных групп эпизоды внезапной потери сознания возникают чаще, что и создает определенные медико-социальные и экономические проблемы [4]. По данным Фрамингемского исследования, ортостатическая гипотония (ОГ) является причиной синкопальных состояний в 9,4% случаев, однако установлено, что у этих пациентов прогноз достаточно благоприятный в отличие от больных с кардиогенными или нейрогенными синкопе [5]. Вместе с тем даже при благоприятном прогнозе это состояние является клинически значимым, и единичные эпизоды потери сознания существенно влияют на качество жизни пациентов [6, 7], приводя в некоторых случаях к инвалидизации, а иногда и к летальному исходу [8, 9]. Особенно опасно развитие синкопе у лиц, работа которых требует постоянного внимания или сопряжена с частыми изменениями положения тела. ОГ встречается значительно чаще, чем синкопальные состояния. Так, по данным исследования ARIC, в представительной выборке людей среднего возраста США она была выявлена у 5% обследованных [10]. При этом ОГ сопряжена с существенным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные, и сохраняет свое прогностическое значение даже после коррекции основных факторов риска [10].

Классически ОГ определяется как снижение систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. и более и/или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более, возникающее в течение 1–3 мин после перехода из клиностаза в ортостаз [11–15]. Это состояние может как сопровождаться клиническими симптомами, так и протекать бессимптомно [16]. Согласно рекомендациям Американского общества неврологов и Федерации Европейских неврологических обществ диагноз ОГ ставят по модифицированным критериям: если у больного с ортостатическими жалобами упомянутые снижения АД отсутствуют при активной пробе, то рекомендуется проведение пассивной ортостатической пробы (тилт-теста) с положением тела в течение 3 мин под углом 60° [17–19]. Критериями положительной ортопробы являются упомянутое выше снижение АД и/или появление клинических симптомов.

Классический вариант выполнения активной ортостатической пробы предполагает измерение АД по Короткову не ранее 30-й секунды пребывания в ортостазе и, следовательно, не дает

возможности оценить изменения АД в первые 30 с. Вместе с тем около 150 лет назад появились первые описания так называемой начальной ОГ (НОГ). В 1864 г. С.Liebermeister [20] описал набудение 3 пациентов с эпизодами синкопе, возникавшего непосредственно вслед за быстрым переходом в ортостаз после длительного пребывания в положении лежа. Первоначально диагностика НОГ у пациентов основывалась на клинических симптомах, появляющихся через 5–10 с после быстрого перехода в ортостаз и сохраняющихся в течение 20–30 с. Важную роль играл сбор анамнеза в отношении синкопе и головокружений при резком вставании. Однако при измерении АД по Короткову уловить такие быстрые депрессорные реакции не представлялось возможным. Возможность надежного неинвазивного непрерывного посекундного измерения САД и ДАД при проведении клинических исследований появилась с внедрением фотокомпенсационного метода, реализованного в приборе Finapres [21–25]. Разработан новый тип постуральной пробы с обязательным непрерывным неинвазивным измерением АД (beat-to-beat), позволяющим выявлять начальные депрессорные ортостатические реакции. Эти пробы применяли в проведенном в 2006 г. исследовании Fainting Assesment Study, включавшем 503 человека (средний возраст 52 года) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и с жалобами на преходящую потерю сознания при переходе в вертикальное положение: 37% обследованных отмечали легкое головокружение при вставании, а 17% рассматривали быстрый переход в ортостаз как пусковой механизм последующей преходящей потери сознания. Исследование показало, что НОГ (снижение САД ≥ 40 мм рт. ст. в первые секунды ортостаза) встречалась чаще (3,6%), чем другие причины ситуационных синкопе: 2,6% – после мочеиспускания, 0,4% – после дефекации, 1,6% – после кашля [26], что соответствует ранее полученным данным [27, 28].

В 2007 г. W.Wieling и соавт. систематизировали данные и выработали критерии НОГ, для которой характерно преходящее снижение САД ≥ 40 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 20 мм рт. ст. в первые 5–15 с ортостаза, сопровождающееся симптомами церебральной гипоперфузии [29]. В отличие от традиционных проб на выявление ОГ, которые кроме активного ортостаза предполагают дополнительные исследования на поворотном столе (пассивный ортостаз) [18], для выявления НОГ обязательно проведение активной ортостатической пробы, так как в развитии НОГ, по данным ряда исследований, участвуют следующие механизмы:

1) сокращение мышц живота и ног с быстрым падением сопротивления в периферических сосудах данных областей;

2) быстрое изгнание крови из венозных сосудов нижних конечностей, приводящее к увеличению венозного возврата с последующей активацией сердечно-легочного рефлекса с зон низкого давления, вызывающего ослабление влияния симпатической нервной системы на сердце и сосуды, что в свою очередь способствует возникновению дисбаланса между насосной функцией сердца и состоянием периферической гемодинамики [29–36].

При пассивной ортопробе (тилт-тест) быстрого и мощного сокращения мышц живота и ног не происходит, в связи с чем в большинстве случаев начальное снижение АД отсутствует [29].

Проводилась оценка состояния мозгового кровообращения при классической активной пробе [37] и пассивной ортостатической пробе [38, 39] у лиц с синкопе в анамнезе. В последние годы для этих целей успешно применяют транскраниальную доплерографию, позволяющую не только выявлять количественные признаки церебральной гипоперфузии, но и определять реактивность церебральных сосудов при длительной пассивной ортопробе [40, 41]. Однако данные о взаимосвязи начальных депрессорных реакций при проведении активной ортостатической пробы с показателями мониторинга церебрального кровотока в первые 5–15 с ортостаза у больных АГ отсутствуют, что и явилось предметом нашего изучения.

Материалы и методы

Обследованы 83 больных гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии (степень артериальной гипертонии – АГ – I–II, умеренного и высокого риска), из них 21 мужчина и 62 женщины в возрасте 48–75 лет (57 ± 10 лет). В исследование не включали больных с нейрокардиогенными синкопе, нарушениями ритма сердца, проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада II–III, синдром слабости синусового узла), стенокардией III–IV функционального класса (ФК), сердечной недостаточностью II–IV ФК (NYHA), острым инфарктом миокарда, аортокоронарным шунтированием, перенесенными менее 6 мес назад; нейропатиями различного генеза; хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой; сахарным диабетом типа 1, типа 2 (в стадии декомпенсации). Критерием невключения являлось также лечение нитратами, трициклическими антидепрессантами, сердечными гликозидами, антиаритмическими препаратами.

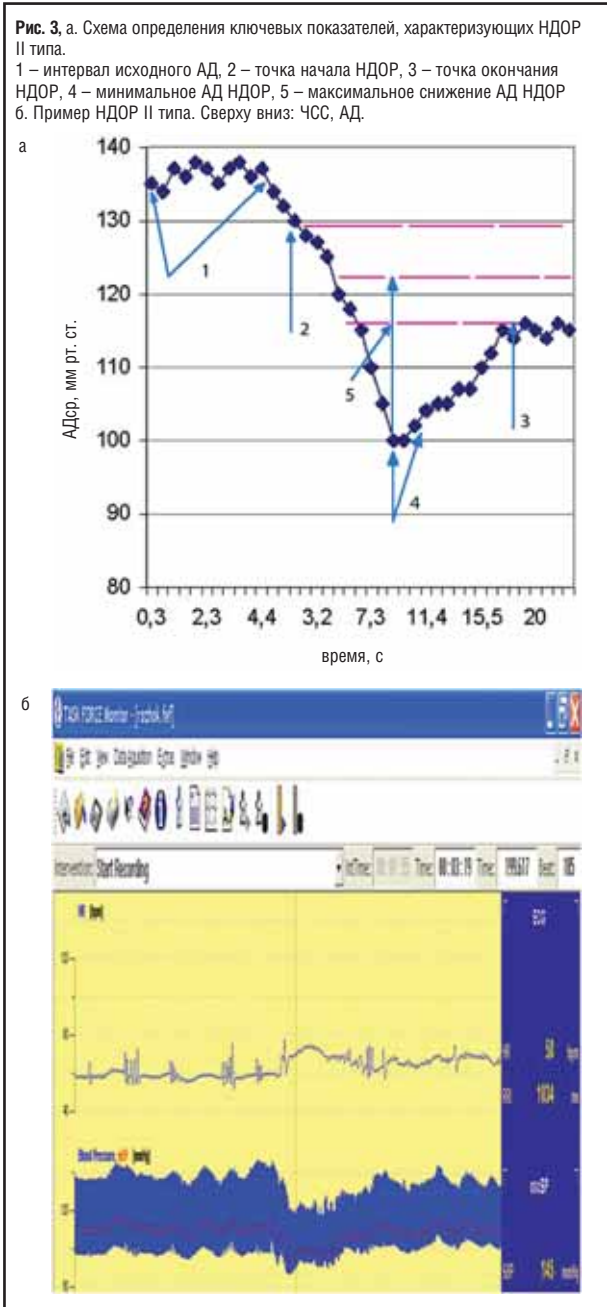
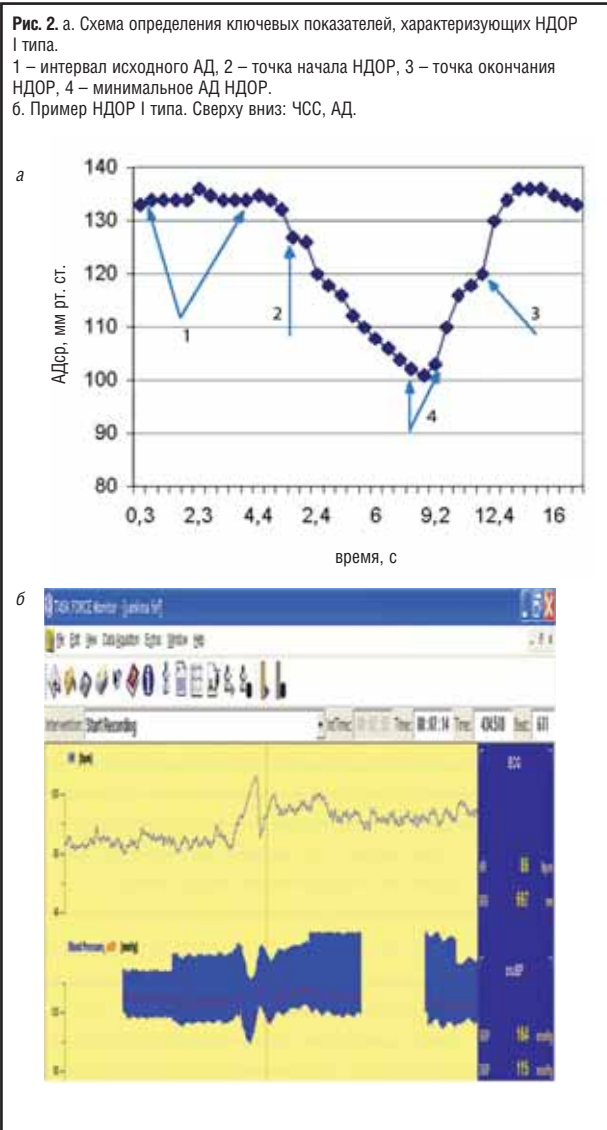
Всем больным выполняли общепринятое клинико-инструментальное обследование для исключения наличия вторичных форм АГ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) экстракраниальных артерий проводили в режиме дуплексного сканирования (прибор Acuson XP 128, США) с оценкой патологической извитости, наличия атеросклеротического поражения и измерением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. По данным ультразвуковой доплерографии экстракраниальных артерий, у большинства (58%) больных были выявлены множественные изменения артерий со стенозированием их просвета менее 50% и у 5% больных – со стенозированием просвета более 50%. Осмотр неврологом проведен у всех больных, после чего по показаниям выполняли многослойную спиральную компьютерную

Рис. 1. Исходное положение пациента при проведении модифицированной активной ортопробы.



томографию (МСКТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. По данным МРТ, у 2 больных был выявлен кальциноз внутренних сонных артерий, у 1 больной – сосудистые очаги в веществе мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии и у 3 – мелкие кисты, оцененные как следствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

С целью определения начальных ортостатических депрессорных реакций выполняли активную ортостатическую пробу по протоколу, разработанному в отделе новых методов диагностики РКНПК. Первоначально в течение 5 мин больной находился в положении сидя с комфортной поддержкой ног на уровне голени с помощью "мягкого упора" (рис. 1). Затем пациент быстро переходил в ортостаз продолжительностью 5 мин. Подобная модификация выполнения ортопробы [15] позволяет в отличие от обычного положения сидя снизить исходное депонирование крови в венах нижних конечностей, а в отличие от исходного положения лежа – исключить существенные изменения ориентации торса и головы, создающие артефакты на записях торакальной импедансографии и транскраниальной доплерографии. Кисть с датчиком пальцевого измерения АД обязательно располагается на уровне сердца пациента при помощи поддерживающей повязки (на рис. 1 не приведена), чтобы исключить влияние гидростатического давления. В течение всего периода исследования неинвазивно посекундно (beat-to-beat) измеряли САД и ДАД в пальцевой артерии фотокомпенсационным способом по методу Pen-jaz [42] – прибором Task Force Monitor фирмы "CNSystems" (Австрия) или прибором САКР фирмы "Интокс" (Россия). Определение ударного и минутного объемов сердца осуществляли по оригинальной кардиоимпедансной методике, верифицированной методом термодилуции – прибором Task Force Monitor фирмы "CNSystems" (Австрия). Одновременно УЗ-датчиками, закрепленными в фиксирующем шлеме, непрерывно проводили мониторинг церебрального кровотока на уровне средней мозговой артерии (СМА) прибором Ангиодин-2К фирмы "БИОСС" (Россия). Данные о показателях гемодинамики сохраняются в виде цифровых архивов с возможностью последующей обработки.



Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ "Statistica 6,0". При анализе рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (\pm SD). Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

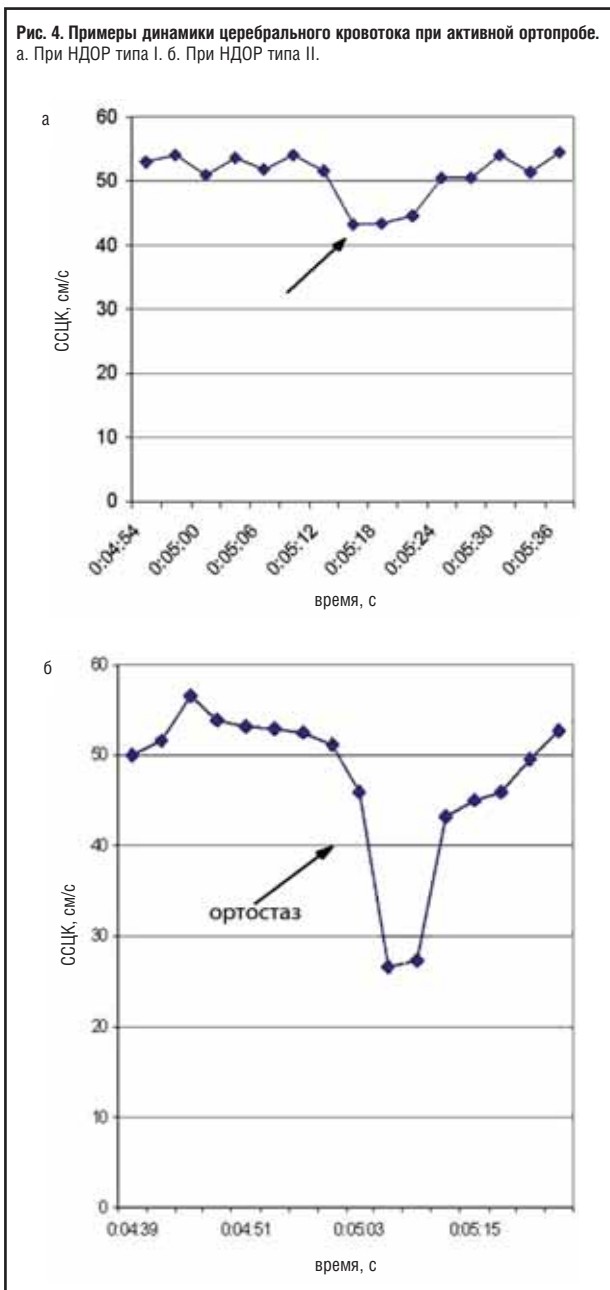
У всех больных ГБ в первые 15 с ортостаза регистрировали однонаправленные начальные депрессорные ортостатические реакции (НДОР), характеризующиеся снижением САД более чем на 10 мм рт. ст. и/или ДАД более 5 мм рт. ст. с одновременным приростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) более чем на 10 уд/мин от исходных значений. В некоторых наблюдениях НДОР сохранялась как устойчивое снижение АД продолжительностью до 3 мин (период динамического наблюдения в нашем исследовании). Для количественной оценки НДОР мы ориентировались на динамику среднего гемодинамического АД (АДср) и определяли следующие показатели:

1. *Исходное АД.* Анализируется участок кривой АД около 1 мин до перехода в ортостаз. Выбирается участок длительностью около 20 с, который характеризуется стабильным уровнем АД и макси-

мально близким расположением к моменту перехода в ортостаз. На данном участке проводится усреднение от 3 до 20 измерений АД для получения исходного АД.

2. *Точка начала НДОР.* Если НДОР предшествует период стабильного АД, то первая точка, после которой выявлено снижение АД ниже исходного, является началом НДОР. Однако в большинстве случаев перед началом НДОР регистрируется подъем АД, в этой ситуации экстраполируется период стабильного исходного АД до пересечения с кривой снижения АД. Полученная точка и будет являться началом НДОР.

3. *Точка окончания НДОР.* При анализе динамики АД к 15-й секунде ортостаза было выявлено два типа НДОР. Реакция I типа характеризуется достаточно полным завершением НДОР в течение 15 с. Критерий "завершения" НДОР – к 15-й секунде или ранее глубина снижения АД уменьшается до 25% от максимальной. Точка окончания НДОР определяется как момент достижения "глубины" снижения 25% от максимальной. При НДОР II ти-



па снижение АД не завершается к 15-й секунде, при этом условно точкой окончания считают 15-ю секунду после перехода в ортостаз.

4. **Длительность НДОР.** Время от точки начала до точки окончания НДОР. При реакции II типа длительность НДОР условно принимается равной 20 с.

5. **Минимальное АД во время НДОР.** Внутри НДОР выбирают 3 точки: 1-я – минимальный уровень АД, 2-я – АД за предшествующий сердечный цикл до первой точки, 3-я – АД за последующий сердечный цикл после первой точки. Среднее арифметическое полученных трех измерений определяется как минимальное АД НДОР.

6. **Максимальное снижение АД во время НДОР.** Рассчитывается как разница между исходным АД и минимальным АД во время НДОР.

7. **Среднее АД за время НДОР.** Вычисляется среднее значение АД от точки начала до точки окончания НДОР.

8. **Среднее снижение АД за время НДОР.** Рассчитывается как разница между исходным АД и средним АД за время пробы.

9. **Интегральный показатель гипотонии за время НДОР.** Определяется как произведение среднего снижения АД за время НДР на длительность НДОР (АД×Т).

С использованием приведенных выше показателей проводили оценку НДОР. На основании продолжительности и характера снижения среднего гемодинамического АД (форма кривой) все начальные депрессорные реакции были разделены на два типа: I тип – кратковременный (АД восстанавливается к 15-й секунде ортостаза на 75–100%) и II тип – пролонгированный (к 15-й секунде ортостаза АД восстанавливается менее чем на 75%), данные представлены на рис. 2, а, б и 3 а, б.

Динамику церебрального кровотока по СМА в пробе оценивали методом транскраниальной доплерографии по изменениям "средней за кардиоцикл" максимальной огибающей спектра скорости церебрального кровотока (ССЦК) во время ортостатической реакции. Количественную оценку снижения церебрального кровотока во время НДОР – эпизод начальной гипоперфузии (ЭНГ) – выполняли по следующим показателям:

1. **Исходная ССЦК.** Анализируется участок записи кривой ССЦК с относительно стабильными показателями церебрального кровотока длительностью около 1 мин до начала ортопробы. На участке записи выбирается интервал длительностью около 20 с, который характеризуется стабильным уровнем церебрального кровотока и максимально близким расположением к моменту перехода в ортостаз. Среднее значение ССЦК на этом участке определяет исходную ССЦК (в нашем исследовании она составила 54 ± 17 см/с).

2. **Точка начала ЭНГ.** В большинстве случаев ЭНГ предшествует подъему кривой ССЦК. В этом случае экстраполируют период стабильной исходной ССЦК до точки пересечения с кривой снижения ССЦК.

3. **Точка окончания ЭНГ.** Определяется как момент достижения "глубины" снижения ССЦК до 25% от максимального. Как правило, окончание ЭНГ наблюдается на 12–15-й секунде ортостаза независимо от типа ортостатической реакции.

4. **Длительность ЭНГ** – временной интервал между точкой начала и окончания ЭНГ.

5. **Минимальная ССЦК** – минимальное значение ССЦК за время ЭНГ.

6. **Максимальное снижение ССЦК** – максимальное снижение ССЦК за время ЭНГ.

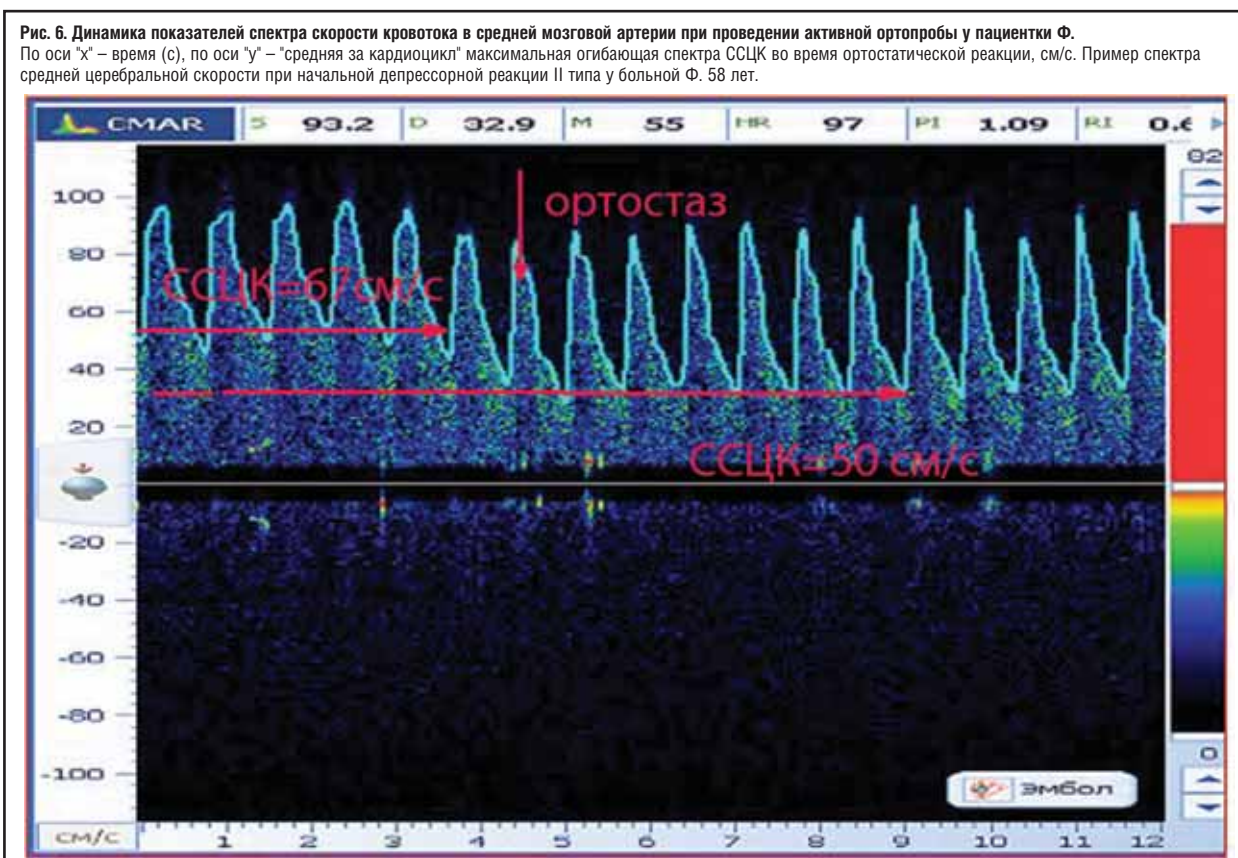
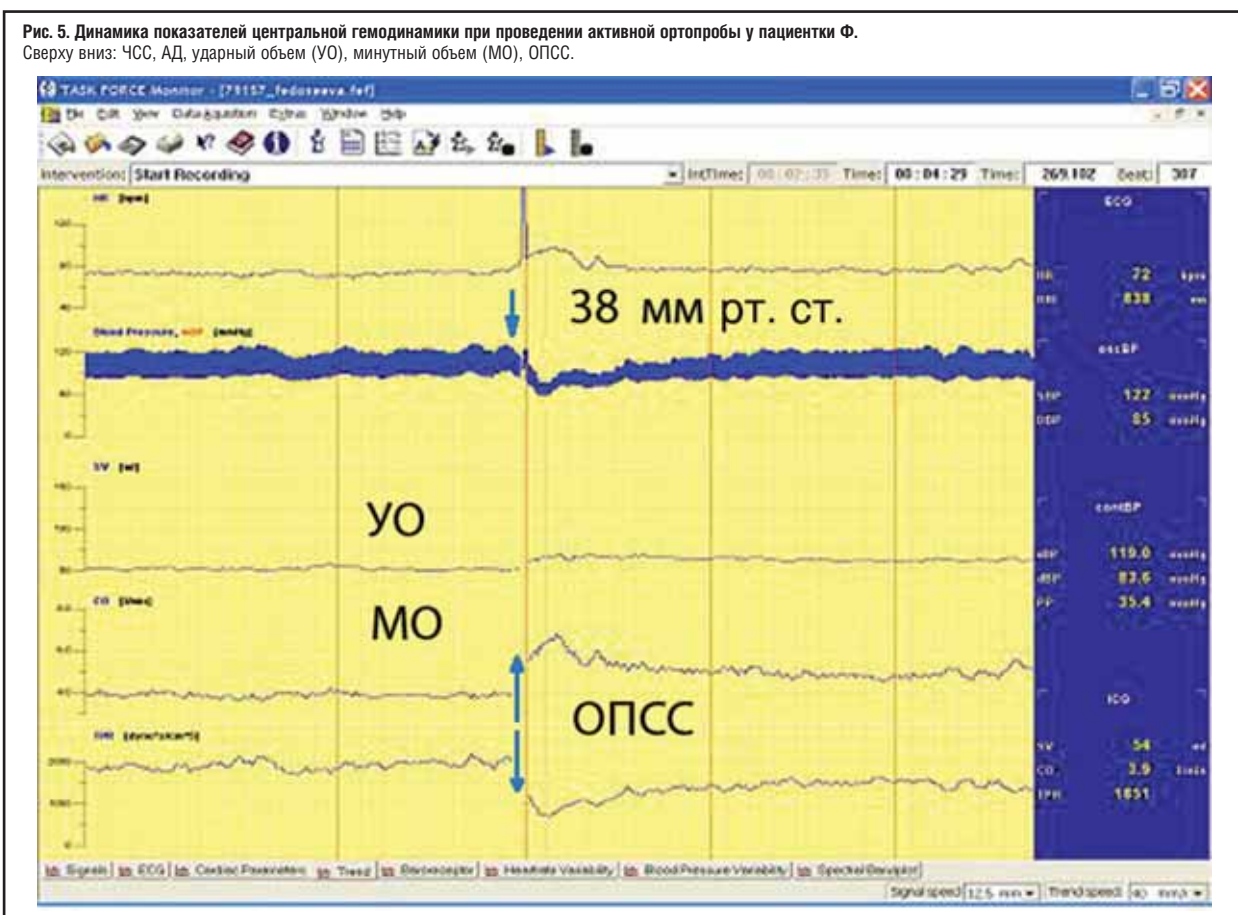
7. **Средняя ССЦК за время ЭНГ.** Вычисляется среднее значение ССЦК от точки начала до точки окончания ЭНГ.

8. **Среднее снижение ССЦК за время ЭНГ.** Рассчитывается как разница между исходной ССЦК и средней ССЦК за время пробы.

9. **Интегральный показатель гипоперфузии за время ЭНГ.** Определяется как произведение среднего снижения ССЦК за время ЭНГ на длительность ЭНГ (ССЦК×Т).

Примеры кривых ССЦК при двух типах начальных ортостатических реакций представлены на рис. 4, а, б.

Большим проводили анкетирование (по разработанному нами опроснику) с целью выявления ортостатических субъективных нарушений (головокружение, потемнение в глазах, дурнота при переходе в ортостаз) в анамнезе. В дальнейшем после выполнения активной ортостатической пробы сформировали 3 группы больных ГБ. В 1-ю группу вошли 32



больных без ортостатических жалоб и симптомов (предсинкопе и синкопе) в анамнезе и при выполнении пробы. Во 2-ю включили 25 человек с ортостатическими жалобами в анамнезе и отсутствием симптомов в пробе. Третью группу составили 26

больных с ортостатическими жалобами и симптомами в анамнезе и пробе. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности и степени АГ (табл. 1). Не выявлено достоверных различий между группами по величине макси-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных (M±SD)

Параметр	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=26)
НДОР I типа, %, n	63 (20/32)	80 (20/25)	19 (5/26)
НДОР II типа, %, n	37 (12/32)	20 (5/25)	81 (21/26)
Возраст, лет	59±9	56±17	60±9
Мужчины, % (n)	22 (7/32)	28 (7/25)	31 (8/26)
САД, мм рт. ст.	139±14	140±40	141±13
ДАД, мм рт. ст.	87±11	87±26	89±8
Длительность ГБ, годы	11±8	11±9	10±8
Частота выявления дисциркуляторной энцефалопатии II, % (n)	59 (19/32)	32 (8/25)	58 (15/26)
Максимальное снижение АДср во время НДОР, мм рт. ст.	20±8	19±10	20±9
Интегральный показатель гипотонии (АД×Т), мм рт. ст.×с	204±131	136±118	241±143*
Длительность НДОР, с	12±5	9±7	16±7*
Максимальное снижение ССЦК во время НДОР, см/с	13±7	11±7	12±5
Длительность ЭНГ, с	13±4	13±6	15±4
Интегральный показатель гипоперфузии за время ЭНГ, см/с×с	93±70	88±63	106±53

* – 1 против 2, # – 2 против 3, † – 1 против 3, * – $p < 0,0017$; # – $p < 0,0017$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с I и II типами начальных депрессорных реакций (M±SD)

Параметр	I тип НДР (n=45)	II тип НДР (n=38)	p
Возраст, лет	56±11	60±7	нд
Мужчины, % (n)	24 (11/45)	29 (11/38)	нд
САД, мм рт. ст.	135±13	146±12	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	87±10	92±9	<0,05
Длительность ГБ, годы	9±7	13±9	<0,05
Частота выявления дисциркуляторной энцефалопатии II, % (n)	35 (16/45)	68 (26/38)	p<0,05
Максимальное снижение АДср во время НДОР, мм рт. ст.	18±7	22±9	нд
Интегральный показатель гипотонии (АД×Т), мм рт. ст.×с	113±68	292±124	<0,05
Длительность НДОР, с	8±2	17±5	<0,05
Максимальное снижение ССЦК, см/с; % (n)	31 (10/32)	16 (4/25)	<0,05
Длительность ЭНГ, с	12±2	15±5	<0,05
Интегральный показатель гипоперфузии за время ЭНГ, см/с×с	73±37	122±69	<0,05
Частота выявления атеросклероза брахиоцефальных артерий; % (n)	55 (22/40)	73 (27/37)	нд

Примечание. нд – $p > 0,05$

Таблица 3. Спектральные показатели variability ритма сердца исходно и в активной ортопробе у пациентки Ф., 58 лет

Показатель	Исходно	Ортостаз	
		1-я минута	2-я минута
PSD-RR1, мс ²	263	466	254
LF/HF	1,6	4,5	3,2
VLF-RR1, мс ²	94	305	132
LF-RR1, мс ²	101	124	95
HF-RR1, мс ²	68	25	26

мального снижения АД в пробе и максимальному снижению церебрального кровотока. Вместе с тем интегральный показатель гипотонии (АД×Т) был достоверно выше в 3-й группе. В этой же группе отмечен рост среднего по группе интегрального показателя гипоперфузии (ССЦК×Т), но он не достиг статистически значимого уровня.

Достоверные различия были выявлены при сравнении групп больных по типу начальных ортостатических реакций. Достоверно большее число больных с НДОР I типа выявлено в 1 и 2-й группах, тогда как в 3-й группе преобладали больные с НДОР II типа.

Следующий этап анализа был проведен с целью изучения особенностей клинического статуса и дисрегуляторных изменений у пациентов с НДОР II типа. Сравнительные характеристики больных с различным типом НДОР представлены в табл. 2.

Полученные данные позволяют заключить, что у больных с НДОР II типа чаще встречается атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, для них характерно достоверно более продолжительное (17 ± 5 с против 8 ± 2 с) снижение ССЦК, более высокие величины интегрального показателя гипоперфузии (122 ± 69 мм рт. ст. против 73 ± 37 см/с×с) и интегрального показателя гипотонии в

ортостазе (292 ± 124 мм рт. ст.×с против 113 ± 68 мм рт. ст.×с, $p < 0,05$).

Церебральную симптоматику (легкое головокружение, "туман" или "пелена перед глазами", дурнота и т.п.) в первые секунды ортостаза наблюдали у 80% больных со II типом реакции. На основании полученных данных можно заключить, что к признакам НОГ, по-видимому, можно отнести не только количественные критерии (глубина снижения среднего гемодинамического АД в пробе), предложенные W.Wieling, но и качественную характеристику (форма кривой НДОР) дисрегуляторных изменений, проявляющуюся в виде описанной нами начальной депрессорной реакции II типа.

Клинический пример. Больная Ф., 58 лет. Диагноз: ГБ II стадии, степень АГ II, риск высокий. Атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия I степени. Алиментарное ожирение I степени. Гиперхолестеринемия II а типа. ОГ.

Больную в течение 3 лет периодически беспокоят подъемы АД, максимально до 160/100 мм рт.ст. В течение последнего года появлялось потемнение в глазах, легкое головокружение при резком вставании после ночного сна.

Больной провели стандартное клинико-инструментальное обследование, выполнили активную ортостатическую пробу по модифицированному протоколу. При измерении АД по Короткову исходно, на 1, 2 и 3-й минутах ортостаза уровни АД существенно не отличались от исходных, поэтому говорить о наличии у больной ОГ в классическом понимании нельзя. При анализе результатов модифицированной активной ортостатической с первых секунд ортостаза наблюдали НДОР II типа (рис. 5), регистрировали снижение САД более чем на 40 мм рт. ст. и ДАД более чем на 20 мм рт. ст., АДср более чем на 38 мм рт. ст., что свидетельствует о нали-

Аккупро и Аккузид

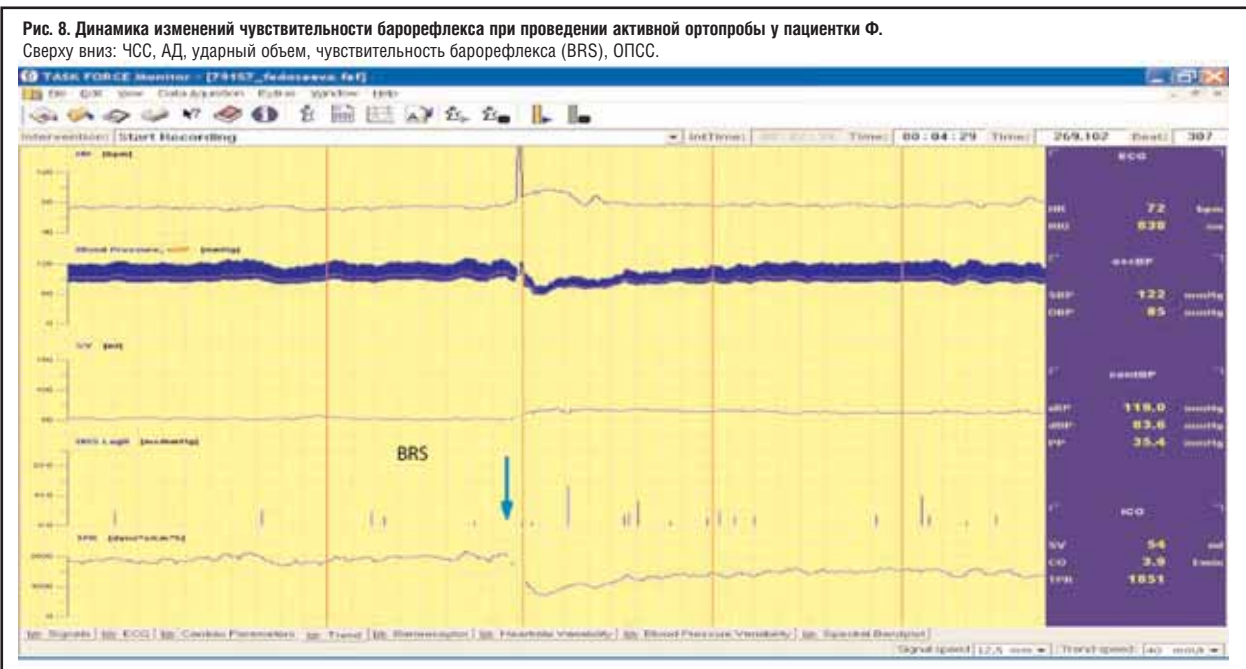
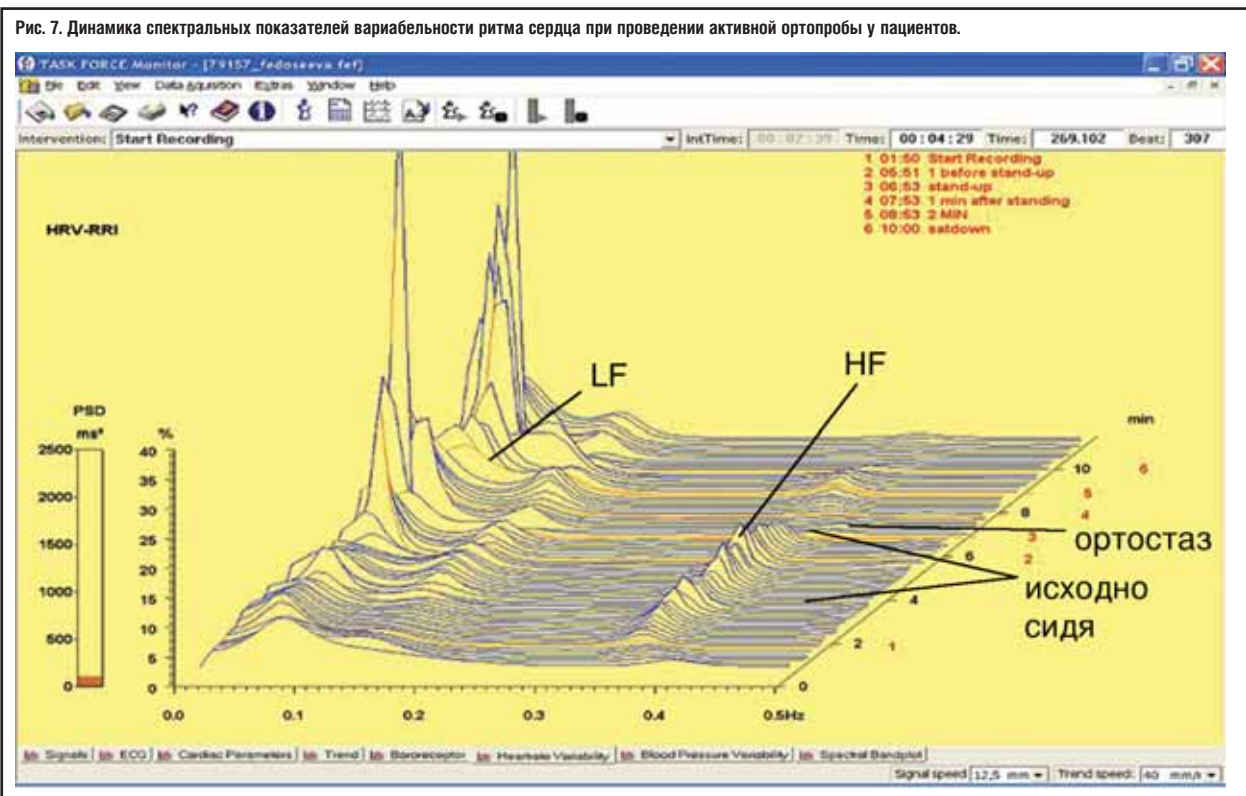
(хинаприл) (хинаприл и гидрохлоротиазид)

Отличная команда для победы над артериальной гипертензией



АККУПРО® – торговое название хинаприла гидрохлорида, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Хинаприл быстро метаболизируется с образованием хинаприлата, который является мощным ингибитором АПФ. Хинаприл ингибирует активность циркулирующего и тканевого АПФ и благодаря этому снижает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Максимальная концентрация хинаприлата в плазме достигается примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла. Хинаприлат выводится главным образом почками (60%). Антигипертензивное действие препарата в рекомендуемых дозах у большинства больных продолжается 24 ч и сохраняется на фоне длительной терапии. Примерно 97% хинаприла или хинаприлата циркулирует в плазме крови в связанном с белками виде. У больных почечной недостаточностью период полувыведения хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. **Показания:** Артериальная гипертензия. Хинаприл показан для лечения артериальной гипертензии. У больных артериальной гипертензией хинаприл эффективен в виде монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами. **Хроническая сердечная недостаточность.** Хинаприл в комбинации с диуретиком и/или сердечным гликозидом эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности. **Противопоказания:** Хинаприл противопоказан больным с повышенной чувствительностью к препарату и больным, у которых в анамнезе наблюдался ангионевротический отек, связанный с лечением ингибитором АПФ. **Применять с осторожностью при:** Ангионевротический отек в анамнезе, не связанный с применением ингибиторов АПФ; симптоматическая гипертензия у пациентов, ранее принимавших диуретики и соблюдающих диету с ограничением потребления соли или находящихся на гемодиализе; тяжелая сердечная недостаточность у пациентов с высоким риском выраженной гипертензии; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в т.ч. рвота и диарея); гиперкалиемия; угнетение костно-мозгового кровотока; аортальный стеноз; цереброваскулярные заболевания (резкое снижение АД на фоне терапии АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состояние после трансплантации почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; нарушение функции почек; тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани; нарушение функции печени (особенно при одновременном применении с диуретиком); комбинированная терапия с калийсберегающими диуретиками; сахарный диабет; обширные хирургические вмешательства и общая анестезия. **Дозировка и способ применения:** Артериальная гипертензия. **Монотерапия:** Рекомендуемая начальная доза хинаприла у больных, не получающих диуретики, составляет 10 или 20 мг один раз в сутки. В зависимости от клинического эффекта дозу можно титровать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 или 40 мг/сут, которую обычно назначают в один прием или делят на две части. Как правило, менять дозу следует с интервалами в 4 недели. **Сопутствующая терапия диуретиками:** У больных, продолжающих прием диуретиков, рекомендуемая начальная доза хинаприла составляет 5 мг; в последующем ее титруют (как указано выше) до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект. **Хроническая сердечная недостаточность.** Рекомендуемая начальная доза у больных хронической сердечной недостаточностью составляет 5 мг один или два раза в сутки. Если переносимость начальной дозы хинаприла хорошая, то ее можно титровать до эффективной дозы, которая обычно составляет 10-40 мг/сут в два равных приема в сочетании с сопутствующей терапией. При нарушении функции почек начальную дозу рекомендуется уменьшить. **Побочное действие:** В контролируемых исследованиях чаще всего встречались головная боль (7,2%), головокружение (5,5%), кашель (3,9%), утомление (3,5%), ринит (3,2%), тошнота и/или рвота (2,8%) и миалгии (2,2%). Беременным женщинам применять не рекомендуется. Кормящим женщинам применять препарат рекомендуется с осторожностью. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, по 5, 10, 20 и 40 мг по 30 шт. в упаковке. Перед применением препарата тщательно ознакомиться с инструкцией. Инструкция по медицинскому применению Аккупро® одобрена Росздравнадзором 03.02.2006 RUS/QUIN/03.2005 IPI 531 23.01.2004.

АККУЗИД® – торговое название комбинированного препарата, в состав которого входит ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – хинаприла гидрохлорид, и тиазидный диуретик – гидрохлоротиазид. Хинаприл быстро метаболизируется с образованием хинаприлата, который является мощным ингибитором АПФ. Хинаприл ингибирует активность циркулирующего и тканевого АПФ и благодаря этому снижает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Максимальная концентрация хинаприлата в плазме достигается примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла. Хинаприлат выводится главным образом почками (60%). Примерно 97% хинаприла и хинаприлата циркулирует в плазме крови в связанном с белками виде. У больных с почечной недостаточностью период полувыведения хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. Гидрохлоротиазид – диуретик, оказывающий прямое действие на почки, повышая выведение ионов натрия, хлоридов, воды, а также калия и бикарбонатных ионов и снижая выведение ионов кальция. При длительном применении диуретиков отмечается снижение периферического сосудистого сопротивления, которое, вероятно, связано с изменением обмена ионов натрия. Всасывание гидрохлоротиазида происходит в течение 1-2,5 ч на 50-80%. Гидрохлоротиазид не метаболизируется печенью и выводится в неизменном виде почками. Период полувыведения составляет от 4 до 15 ч. Около 61% от принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и грудное молоко, но не проходит через гематоэнцефалический барьер. Диуретическое действие гидрохлоротиазида начинается в течение 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и продолжается около 6-12 ч. **Показания:** Артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия хинаприлом и диуретиком). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ. Анурия или повышенная чувствительность к производным сульфаниламидов. Эффективность и безопасность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. **Дозировка и способ применения:** Для больных, не получающих диуретик (независимо от того, проводилась ли монотерапия хинаприлом или нет), рекомендуемая начальная доза Аккузида® составляет 10 мг + 12,5 мг 1 раз в сутки. В последующем доза может быть увеличена до 20 мг + 12,5 мг или до максимально рекомендуемой суточной дозы: 20 мг + 25 мг. У больных, принимавших диуретик, рекомендуемая начальная доза хинаприла составляет 5 мг, с последующим повышением дозы до необходимого гипотензивного эффекта. **Побочное действие:** в контролируемых исследованиях чаще всего встречались головная боль (6,7%), головокружение (4,8%), кашель (3,2%), повышенная утомляемость (2,9%). Беременным женщинам применять не рекомендуется. Кормящим женщинам применять препарат рекомендуется с осторожностью. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг + 12,5 мг; 20 мг + 12,5 мг; 20 мг + 25 мг – по 30 шт. в упаковке. Перед применением препарата тщательно ознакомиться с подробной инструкцией. Инструкция по медицинскому применению Аккузида® одобрена Росздравнадзором 16.09.2005 Rus/ACCUZ/1-01 10 October 2003 IPI № 532 January 23/2003.



чие НОГ по критериям W.Wieling. Падение АД в первые 5–30 с ортостаза сопровождалось появлением у больной клинической симптоматики в виде легкой постуральной неустойчивости и головокружения. По данным транскраниальной доплерографии, с первых секунд ортостаза наблюдали снижение ССЦК с 67 до 50 см/с (рис. 6). Эти явления практически полностью исчезли к 1-й минуте ортостаза. В дальнейшем показатели АД и ССЦК сохранялись на стабильном уровне в течение 2 мин.

Для выяснения причин НОГ у пациентки провели анализ особенностей гемодинамики и показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. В первые секунды ортостаза в момент максимального снижения АД, по данным импедансокардиографии, отмечен резкий прирост минутного объема (см. рис. 5).

Однако одновременно (с первых секунд) происходило быстрое снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое и могло вызвать столь значимое падение АД, т.е. имело место неадекватное регуляторное обеспечение сопряжения насосной функции сердца и состояния периферических артерий.

Возможный дефицит кардиохронотропного обеспечения в данной пробе оценивали по общепринятому показателю реактивности парасимпатической нервной системы (K30/15) и спектральным показателям вегетативного баланса. Величину K30/15 определяли в ортостазе как отношение максимального интервала R–R (от 20-го до 40-го интервала R–R после перехода в вертикальное положение) к минимальному интервалу (от 5-го до 20-го интервала R–R). Значение K30/15 у

большой Ф. составило 1,28, что соответствует возрастной норме, притом что только снижение этого показателя ниже 1,2 указывает на недостаточную реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [43].

Динамические спектры интервалов R–R с выделением значений низких (LF) и высоких (HF) частот, определяемые как исходно, так и при выполнении ортопробы, представлены на рис. 7. В состоянии покоя (положение сидя) у больной достаточно выражены высокие частоты в диапазоне 0,35–0,4 Гц, соответствующие дыхательным модуляциям, которые практически полностью подавлялись при переходе в ортостаз. Одновременно наблюдали увеличение мощности низких частот спектра. Спектральные характеристики вариабельности ритма сердца исходно, на 1 и 2-й минутах ортостаза у больной Ф. представлены в табл. 3.

На основании полученных данных можно заключить, что исходно в состоянии покоя отмечается резкое снижение суммарной мощности спектра (PSD-RR), что в сочетании с преобладанием низкочастотных колебаний в структуре спектра и отношением LF/HF > 1,5 свидетельствует о выраженном нарушении нейрогуморальной регуляции [44]. К 1-й минуте ортостаза существенно выросла суммарная мощность спектра и отношение LF/HF, причем за счет усиления низкочастотных вариаций интервалов R–R. Это может рассматриваться как демонстрация адекватного вегетативного обеспечения ортопробы, сформировавшегося по окончании НОГ.

Выраженное снижение ОПСС в первые секунды ортостаза могло быть следствием нарушения барорефлекторного обеспечения постуральных проб. В связи с этим мы провели анализ чувствительности барорефлекса (BRS) с помощью метода, в основе которого лежит выявление спонтанных вариаций АД и ЧСС. Эта возможность реализована в приборе Task Force Monitor и последних версиях прибора САКР. Динамика ЧСС, АД и чувствительности барорефлекса (BRS) представлена на рис. 8.

Полученные результаты подтвердили, что у пациентки Ф. действительно снижена чувствительность барорефлекса в покое (2,9 при норме BRS > 9,3 мс/мм рт. ст.), и это снижение усугублялось в первые 15 с после перехода в ортостаз. Не исключено, что причиной снижения BRS может быть выявленный у данной пациентки атеросклероз сонных артерий.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что возможными ключевыми механизмами, predisполагающими к развитию НОГ у больной Ф., являются:

- исходно сниженная нейрогуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы;
- сниженный BRS, не обеспечивающий компенсацию резкого снижения ОПСС в первые секунды ортостаза.

Заключение

Для выявления и количественной оценки начальной ОГ и анализа возможных механизмов ее развития необходимо проведение модифицированных постуральных проб с быстрым активным изменением положения тела (активная ортостатическая проба) и использованием адекватного аппаратного обеспечения с оперативным контролем показателей центральной (включая измерение АД beat-to-beat в пальцевой артерии) и церебральной гемодинамики, а также показателей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой

системы, в том числе чувствительности барорефлекса.

Литература

1. Grubb BP, Kosinski D. Tilt table testing: concepts and limitations. *PACE* 1997; 20: 781–7.
2. Ganzeboom KS, Mairubu G, Reitsma J et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: A study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1172–6.
3. Colman N, Nabm K, Ganzeboom KS et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14 (Suppl. 1): i9–i17.
4. Calkins H, Byrne M, El-Atassi R et al. The economic burden of unrecognised vasodepressor syncope. *Am J Med* 1993; 95: 473–9.
5. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878–85.
6. Linzer M, Pontinen M, Gold DT et al. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1037–43.
7. Rose MS, Kosbman ML, Spreng S et al. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1209–16.
8. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S et al. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 309: 197–204.
9. Linzer M, Yang EH, Estes NA III et al. Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. *Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Ann Intern Med* 1997; 127: 76–86.
10. Rose K, Eigenbrodt M, Biga R et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults/The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006; 114: 630–6.
11. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 35: 527–30.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
13. Treger I, Shajfir O, Keren O et al. Cerebral blood flow velocity during postural changes on tilt table in stroke patients. *Eura Medcophys* 2005; 41: 293–6.
14. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg DJ. The vasovagal response. *Clin Sci* 1991; 81: 575–86.
15. Каляев АВ, Жильев ЕВ. Ортостатическая гипотензия (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). *Методические рекомендации. М., 2000.*
16. Bradley JG, Davis KA. Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician* 2003; 68 (12): 2393–8.
17. Parry SW, Kenny RA. The role of tilt table testing in neurocardiovascular instability in older adults. *Eur Heart J* 2001; 22: 370–2.
18. Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996; 144: 218–9.
19. Labramma H, Cortellib P, Hilzc M et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13: 930–6.
20. Liebermeister C. Ueber eine besondere Ursache der Ohnmacht und uber die Regulierung der Blutvertheilung nach der Korperstellung. *Prager Vierteljahrschr. d. prakt. Heilk* 1864; 21: 31–47.
21. Tanaka H, Thulesius O, Yamaguchi H, Mino M. Circulatory responses in children with unexplained syncope evaluated by continuous non-invasive finger blood pressure monitoring. *Acta Paediatr* 1994; 83: 754–61.
22. Yamaguchi H, Tanaka H, Adachi K, Mino M. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to active standing in Japanese children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 577–83.
23. Tanaka H, Yamaguchi H, Matusbima R, Tamai H. Instantaneous orthostatic hypotension in children and adolescents: a new entity of orthostatic intolerance. *Pediatr Res* 1999; 46: 691–6.
24. Dambrink JH, Imbolz BP, Karemaker JM, Wieling W. Postural dizziness and transient hypotension in two healthy teenagers. *Clin Auton Res* 1991; 1: 281–7.
25. Tanaka H, Thulesius O, Borres M et al. Blood pressure responses in Japanese and Swedish children in the supine and standing position. *Eur Heart J* 1994; 15: 1011–9.
26. van Dijk N, Boer KR, Colman N et al. Diagnostic yield and accuracy of history in patients with syncope. *Cardiostim* 2006, 15th World

- Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques, June 14–17, 2006, Nice, France. Abstracts. *Eurpace* 2006; 8 (Suppl. 1): 45.
27. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A et al. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J* 2002; 23: 815–20.
28. Ammirati E, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000; 21: 935–40.
29. Wieling W et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci J* 2007; 11: 157–65.
30. Sprangers RL, Wesseling KH, Imbolz et al. Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J Appl Physiol* 1991; 70: 523–30.
31. Sprangers RL, Veerman DP, Karemaker JM, Wieling W. Initial circulatory responses to changes in posture: influence of the angle and speed of tilt. *Clin Physiol* 1991; 11: 211–20.
32. Sprangers RL, Karemaker JM, Wesseling KH, Wieling W. Circulatory responses to stand up: discrimination between the effects of respiration, orthostasis and exercise. *Clin Physiol* 1991; 11: 221–30.
33. Borst C, van Brederode JE, Wieling W et al. Mechanisms of initial blood pressure response to postural change. *Clin Sci* 1984; 67: 321–7.
34. Borst C, Wieling W, van Brederode JF et al. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol* 1982; 243: H676–81.
35. Wieling W, Ten Harkel AD, van Lieshout JJ. Spectrum of orthostatic disorders: classification based on an analysis of the short-term circulatory response upon standing. *Clin Sci* 1991; 81: 241–8.
36. Wieling W, Shephard JT. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance. *Int Angiol* 1992; 11: 69–82.
37. Латин В.В., Худоверкова И.А. Транскраниальная доплерография в комплексной диагностике ортостатической гипотензии. Материалы 4-й Научно-практической конференции "Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы". М., 2002; 339–41.
38. Jauregui-Renaud K, Hermosillo JAG, Jardon JL et al. Cerebral blood flow during supine rest and first minute of head-up tilt in patients with orthostatic intolerance. *Eurpace* 2005; 7: 460–4.
39. Hermosillo AG, Jordan JL, Vallejo M et al. Cerebrovascular blood flow during near the syncopal phase of head-up tilt: a comparative study in different types of neurally mediated syncope. *Eurpace* 2006; 8: 199–203.
40. Novak V, Novak P, Spies JM, Low Ph A. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke* 1998; 29: 104–11.
41. Novak V, Spies JM, Novak P et al. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance. *Stroke* 1998; 29: 1876–81.
42. Wieling W, Dambrink JH, Borst C. Cardiovascular effects of arising suddenly. *N Engl J Med* 1984; 310 (18): 1189.
43. Parati G, Omboni S, Frattola A et al. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subject. In: Blood pressure and heart rate variability, edited by di Rienzo et al. IOS Press, Milan, 1992; p. 123–37.
44. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново, 2002; 290 с.

В.В.Малахов, С.А.Габрусенко, И.В.Сергиенко, М.Е.Бугрий,
М.А.Саидова, В.Г.Наумов, В.В.Кухарчук, Ю.Н.Беленков

Метод наружной контрпульсации в лечении больных сердечной недостаточностью

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Цель работы. Оценка влияния программной наружной контрпульсации (НКП) на клинико-функциональный статус, качество жизни больных стабильной стенокардией II–IV функционального класса (ФК) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), рефрактерных к медикаментозной терапии.

Материалы и методы. 30 больным со стабильной стенокардией II–IV ФК (3 женщины и 27 мужчин, средний возраст $65,5 \pm 7,9$ года) проводили лечебный курс НКП, включавший 35 одночасовых процедур 5–6 раз в неделю. Признаки ХСН I–II ФК (NYHA) отмечались у 18, III–IV ФК – у 12 больных. У 8 пациентов фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не превышала 35%. До и после курса НКП больным проводили общеклиническое обследование и оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника, комплексное ЭхоКГ-исследование, ВЭМ-пробу и перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Кроме того, оценивали динамику содержания в плазме больных натрийуретических пептидов (про-ПНП и про-МНП), определяемых иммуноферментным методом.

Результаты. 90% больных отметили субъективное улучшение самочувствия при достоверном улучшении качества жизни. Не менее чем в 2 раза уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах. Достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке. У большинства пациентов отмечено улучшение перфузии миокарда (уменьшение глубины и распространенности дефектов перфузии). Положительная динамика функционального статуса, качества жизни и тяжести стенокардии была отмечена независимо от выраженности явлений сердечной недостаточности и степени угнетения сократительной функции ЛЖ. Достоверно улучшилась сократительная функция миокарда, преимущественно у больных с исходно сниженной ФВЛЖ. По данным суточного мониторирования ЭКГ, отмечено достоверное уменьшение средней частоты сердечных сокращений.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности НКП в комплексном лечении больных ХСН ишемической природы с резистентной к лекарственной терапии стенокардией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, наружная контрпульсация.

V.V.Malakhov, S.A.Gabrusenko, I.V.Sergienko, M.E.Bugriy, M.A.Saidova, V.G.Naumov,
V.V.Kukharchuk, Yu.N.Belenkov

EXTERNAL COUNTERPULSATION TECHNIQUE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Aim. To evaluate the impact of programmed external counterpulsation (ECP) on the clinical functional status, quality of life in patients with Functional Class (FC) II–IV stable angina pectoris concurrent with chronic heart failure (CHF), which are refractory to drug therapy.

Subjects and methods. Thirty patients (3 females and 27 males; mean age 65.57.9 years) received a therapeutic course of ECP that consisted of 35 one-hour procedures 5–6 times weekly. The signs of NYHA FC I–II and III–IV CHF were observed in 18 and 12 patients, respectively. Left ventricular (LV) ejection fraction (EF) was not greater than 35% in 8 patients. Before and after a course of ECP, physical examination and assessment of quality of life were made using the Minnesota questionnaire, complex Echo-CG study, bicycle ergometric test, and ^{99m}Tc-MIBI myocardial perfusion scintigraphy, and 24-hour Holter ECG monitoring. Moreover, the time course of changes in the plasma levels of natriuretic peptides (pro-ANP and pro-BNP) detectable by enzyme immunoassay was estimated.

Results. 90% of the patients reported their health improvement with the significantly better quality of life. The frequency of anginal attacks and a need for nitrates at least halved. Exercise tolerance significantly increased. Most patients were observed to have improved myocardial perfusion (reductions in the depth and extent of perfusion defects). There were positive changes in functional status, quality of life, and severity of angina irrespective of the degree of the signs of heart failure and the magnitude of suppressed LV contractility. Myocardial contractility significantly improved mainly in patients with baseline decreased LVEF. A significant reduction in the mean heart rate was evidenced by 24-hour Holter ECG monitoring.

Conclusion. The findings suggest that ECP is highly effective and safe in the complex treatment of patients with CHF of ischemic origin concurrent with drug-resistant angina.

Key words: chronic heart failure, coronary heart disease, stable angina, external counterpulsation.

Предупреждение, эффективное лечение, улучшение прогноза и качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – одна из наиболее важных социально значимых и, к сожалению, трудно решаемых проблем современной кардиологии. В США не менее 5 млн больных с ХСН, почти 500 тыс. смертей от ХСН ежегодно; при этом за 1 год регистрируется около 550 тыс. новых случаев ХСН [1, 2]. В России, где общая смертность значительно выше, чем в других экономически развитых странах, согласно результатам исследований ЭПОХА-(О)-ХСН распространенность клинически выраженной ХСН – 5,5%, а включая пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) ~11,7% (16 млн) [3]. При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин развития ХСН.

Хотя стандартные способы лечения, включая медикаментозные, эндоваскулярную и хирургическую реваскуляризацию, значительно снижают смертность от ИБС и частоту госпитализаций, все они имеют известные ограничения. Особенно проблематичным остается лечение рефрактерной стенокардии и ХСН. В этой ситуации крайне важной задачей является разработка и внедрение в широкую практику современных немедикаментозных и неинвазивных методов лечения, которые существенно различаются по клинической эффективности, безопасности, лечебной и экономической целесообразности и доступности.

Наружная контрпульсация (НКП) – современный неинвазивный лечебный метод, позволяющий добиваться повышения перфузионного давления в коронарных артериях во время диастолы и снижения сопротивления сердечному выбросу во время систолы. При этом непосредственный гемодинамический эффект НКП не уступает таковому, достигаемому при проведении внутриартериальной баллонной контрпульсации [4, 5].

Приоритет и наибольший опыт в использовании нового метода принадлежат американским и китайским исследователям. В течение последних 10 лет НКП используют во многих крупных медицинских центрах США, Европы и Азии. С 1998 г. в медицинском центре Питтсбургского университета организован международный регистр пациентов. К настоящему времени в США прошли лечение с помощью НКП более 20 тыс. больных ИБС и ХСН [6, 7].

НКП одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарств (FDA, США) как потенциальный метод лечения больных со стабильной и нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и кардиогенным шоком, а в 2003 г. был рекомендован Американской ассоциацией кардиологов в качестве метода лечения стабильной стенокардии [7].

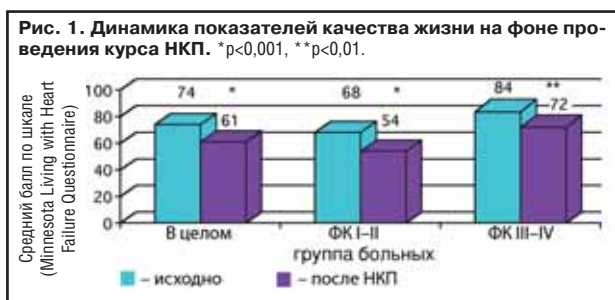
В мае 2006 г. состоялся I Международный симпозиум по наружной контрпульсации. В декабре того же года на эту тему в Москве прошел с участием американских коллег I Сателлитный симпозиум в рамках 1-го Общероссийского конгресса ОССН.

В России НКП применяется в течение 3 лет лишь в четырех медицинских центрах: в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК, НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Томском кардиологическом научном центре и Лечебно-реабилитационном центре Росздрава. Наибольший опыт применения методики лечения больных ХСН накоплен в нашей клинике.

Цель исследования – оценка влияния программной НКП на клинико-функциональный статус, качество жизни больных ХСН ишемической этиологии (стабильной стенокардией II–IV функционального класса – ФК), рефрактерных к медикаментозной терапии.

Материалы и методы

30 больным ИБС (3 женщины и 27 мужчин, средний возраст 65,5±7,9 года) проводили лечеб-



ный курс НКП, включавший 35 одночасовых процедур 5–6 раз в неделю в течение 7 нед. У всех пациентов были явления ХСН: I–II ФК (по NYHA) – у 18, III–IV ФК – у 12. Исходно, несмотря на оптимальную проводимую лекарственную терапию и ранее примененные методы прямой реваскуляризации миокарда, у больных сохранялись явления ХСН, а также стабильная стенокардия II–IV ФК. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Некоторая неоднородность по тяжести ХСН включенных в исследование больных объясняется его "пилотным" характером, а также попыткой сформировать собственное мнение по поводу эффективности, безопасности и показаний к применению метода. При этом мы строго учитывали известные требования, касающиеся противопоказаний к проведению НКП [8, 9]. Перед началом процедур у всех больных проводили ультразвуковую доплерографию вен нижних конечностей или радионуклидную сцинтиграфию этих вен для исключения наличия тромбозов. Больные получали исчерпывающую информацию по поводу своего состояния и предлагаемого лечебного метода, оформлялось специальное информированное согласие.

Использовали кардиотерапевтический комплекс EECР® Therapy System Model TS3 ("Vasomedical Inc.", USA). Лечение начинали в условиях стационара (1–2 нед), далее процедуры выполняли в амбулаторном режиме; у больных с тяжелой ХСН весь курс проводили в стационарном режиме.

До и после курса НКП больным проводили общеклиническое обследование с оценкой качества жизни (с использованием Миннесотского опросника), комплексное эхокардиографическое исследование, велоэргометрическую пробу (ВЭМП) и перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (4, 2-метокси-изобутил-изонитрилом), суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Из-за тяжести состояния 8 больным нагрузочную пробу не проводили. Кроме того, оценивали динамику содержания в плазме больных мозгового и предсердного натрийуретических пропептидов (про-ПНП и про-МНП), определяемых иммуноферментным методом (Kit, Biomedica pro-ANP-BNP, Австрия). Ма-

тематическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики.

Результаты

Все включенные в исследование больные ИБС прошли полный курс лечебной НКП. Продолжительность курса в среднем составила 453 дня. В ходе проведения процедур не отмечено серьезных побочных эффектов. У 4 пациентов наблюдалась умеренная мацерация кожных покровов, не потребовавшая существенного изменения лечебной программы.

После курсового лечения НКП 90% больных отметили субъективное улучшение самочувствия при достоверном улучшении качества жизни как с умеренной, так и с тяжелой ХСН (рис. 1). Не менее чем в 2 раза уменьшилось количество приступов стенокардии и потребность в нитратах, достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке (табл. 2). Повторная ВЭМП осталась положительной у 8 больных, у остальных причинами прекращения пробы были достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и усталость.

Положительная динамика функционального статуса, качества жизни и снижения тяжести стенокардии отмечена независимо от выраженности явлений ХСН и степени угнетения сократительной функции ЛЖ.

Курсовое лечение НКП не привело к достоверным изменениям основных эхокардиографических показателей, имелась лишь умеренная их положительная динамика. При этом отмечено достоверное улучшение сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии, преимущественно у больных с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 35% (рис. 2).

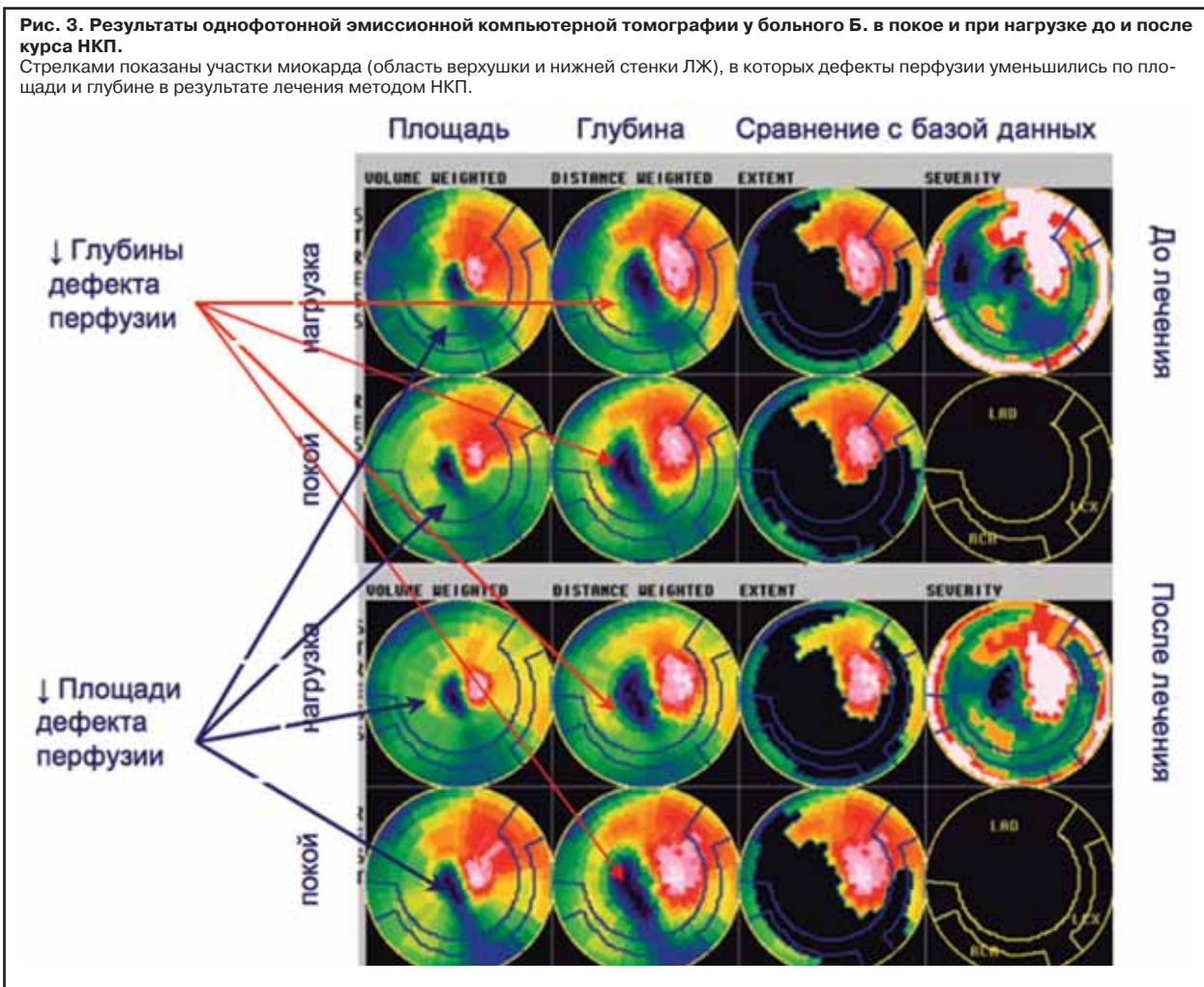
Улучшение функционального состояния у большинства пациентов сопровождалось положительной динамикой показателей перфузии миокарда: достоверным уменьшением площади и/или глубины гипоперфузируемых участков как в покое, так и при нагрузке (табл. 3).

В качестве иллюстрации представляем результаты исходной и контрольной (после курса НКП) сцинтиграфии миокарда в покое и при физической нагрузке одного из самых тяжелобольных среди прошедших лечение (рис. 3).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, до и после проведения курса НКП отмечена достоверная тенденция к снижению средней ЧСС, а у 4 пациентов отмечен отчетливый антиаритмический эффект. На фоне проведенного немедикаментозного лечения наблюдалось достигающее уровня достоверности снижение повышенных уровней мозгового (с $832,8 \pm 428,5$ до $641,3 \pm 558,7$ фмоль/л) и предсердного (с $3437,0 \pm 1971,2$ до $22792,2 \pm 1546,0$ фмоль/л) натрийуретических пептидов, являющихся надежным маркером миокардиальной дисфункции и предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда.

Следует особо отметить, что больные хорошо переносили процедуры, в ходе и после проведения лечения не отмечено серьезных побочных и нежелательных эффектов.

Период наблюдения за больными, прошедшими лечение методом НКП, составляет 1–2 года, все больные к настоящему времени живы. По результа-



там контрольного обследования через 1 год после курса НКП у большинства пациентов сохранялись ранее достигнутые клиничко-гемодинамический эффект и функциональный статус. У 2 больных в связи с недостаточным эффектом было принято решение о проведении повторного курса процедур НКП.

Обсуждение

К настоящему времени с целью определения клинической эффективности и безопасности применения НКП у пациентов со стабильной стенокардией успешно завершено несколько многоцентровых исследований, наиболее крупным из которых является MUST-ЕЕСР (Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation), проводившееся в 7 университетских медицинских центрах [10, 11]. Убедительно показано, что программное (35-часовое) применение метода НКП приводит к достоверному уменьшению частоты эпизодов стенокардии и потребности в нитратах, увеличению времени до возникновения признаков ишемии миокарда, индуцированной нагрузкой [10–13], улучшению прогноза и качества жизни у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [14–16]. При этом эффекты проведенного лечения сохранялись не менее 12 мес [17] и 2 лет [18]. Длительность наблюдения за больными превышает 5 лет [19]. Результаты самых современных методов исследования (позитронной эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) показали положительное влияние ле-

чения НКП на перфузию миокарда и коронарный резерв у больных ИБС [20, 21].

Более детальный анализ результатов исследования MUST-ЕЕСР и международного регистра [22] позволил предположить, что метод НКП может оказаться весьма перспективным при комплексном лечении больных с нарушением функции ЛЖ. Итоги одного из первых исследований показали, что НКП при незначительных побочных эффектах может улучшить переносимость физической нагрузки, качество жизни и функциональный статус пациентов с ХСН II–III ФК (независимо от ее этиологии), как кратковременно, так и на период до 6 мес [23]. К настоящему времени существуют доказательства возможного положительного влияния как на систолическую, так и диастолическую функцию ЛЖ [24–26]. Убедительные данные могут быть получены в ходе завершающегося в настоящее время многоцентрового рандомизированного, проспективного исследования РЕЕСН (Prospective Evaluation of ЕЕСР in Congestive Heart Failure), предварительные результаты которого показали высокую эффективность и безопасность использования метода при комплексном лечении ХСН [27, 28]. Основной вывод сводится к следующему: НКП на фоне оптимальной медикаментозной терапии увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни и ФК сердечной недостаточности, хорошо переносится больными с ХСН. НКП рекомендуется к применению в комплексной терапии больных с компенсированной с помощью медикамен-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Значение	
	абс.	%
Средний возраст, годы	65,5±7,9	
Пол (мужчины/женщины)	27/3	90/10
ФК СН (по NYHA)		
I-II	18	60
III-IV	12	40
Фракция выброса ЛЖ		
<35%	8	26,6
>35%	22	73,3
ФК стенокардии (CCS)		
II	18	60
III-IV	12	40
Поражение коронарного русла:		
2-сосудистое	5	16,7
3-сосудистое	25	83,3
Инфаркт миокарда в анамнезе		
да	19	63,3
нет	11	27,7
Аортокоронарное шунтирование		
да	16	53,3
нет	14	46,7
Ангиопластика со стентированием		
да	5	16,7
нет	25	83,3
Дислипидемия		
да	27	90
нет	3	10
Артериальная гипертензия		
да	27	90
нет	3	10
Сахарный диабет		
да	3	10
нет	27	90
Курение		
да	16	53,3
нет	14	46,7
Лекарственная терапия		
ингибиторы АПФ	24	80
бета-блокаторы	24	80
нитраты	20	66,6
антагонисты кальциевых каналов	7	13,3
статины	27	90
аспирин	25	83,3
диуретики	13	18,6
блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов	6	20
дигоксин	2	6,7
антикоагулянты	1	3,3

тов ХСН II–III ФК как ишемической, так и некоронарогенной природы.

В целом полученные нами результаты в полной мере соответствуют данным других исследователей по опыту применения НКП у больных с ХСН ишемической природы.

Напомним, что прошедшие лечение пациенты принадлежали к категории тяжелобольных с рефрактерной ХСН и устойчивой стенокардией на фоне оптимального медикаментозного лечения, в большинстве случаев перенесших реваскуляризирующие вмешательства (аортокоронарное шун-

тирование и/или транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий). У 1/3 больных ФВ ЛЖ не превышала 35%. Несмотря на это, у подавляющего большинства больных НКП оказалась эффективной при отсутствии серьезных осложнений. Антиангинальный и антиишемический эффекты, положительное влияние на функциональное состояние и качество жизни оказались сопоставимы в группах больных с разной степенью выраженности ХСН и угнетения сократительной функции ЛЖ, а наиболее заметный прирост ФВ ЛЖ отмечался при исходно сниженных (<35%) значениях. Наши результаты совпадают с данными, имеющимися к настоящему времени в США, по применению методики НКП у больных с ХСН [26–28].

Проведенный в рамках исследования РЕЕСН подгрупповой анализ [29] позволил документировать сохраняющийся не менее чем через 6 мес после проведения процедур положительный эффект НКП у 40 пожилых (старше 70 лет) пациентов с ХСН [29]. Включенные в наш проект пациенты по основным показателям и ответу на лечение методом НКП не отличались от этой группы американских пациентов, но принадлежали к промежуточной возрастной категории (средний возраст 65,5±7,9 года). При этом подчеркивается, что новая неинвазивная лечебная методика может быть особенно показанной больным с ХСН и другими сочетанными состояниями, увеличивающими риск для жизни (сахарный диабет, заболевания легких) [29].

В настоящее время все более убедительное подтверждение находят основные гипотезы, объясняющие механизм действия метода НКП [9, 30–32].

Потенциально полезными при ИБС и ХСН эффектами НКП являются:

- уменьшение выраженности связанной с ишемией миокарда дисфункции ЛЖ в связи с активацией процессов ангиогенеза, развитием коллатеральной сети [33–35];
- улучшение эндотелиальной функции и нормализация вазомоторного тонуса [36–38];
- уменьшение нейрогуморальной активации [39, 40];
- прямое гемодинамическое влияние на после- и преднагрузку, коронарный кровоток и сердечный выброс, систолическая разгрузка сердца [30–32].

Кроме того, использование метода НКП способно оказать положительное влияние на перфузию не только миокарда, но и других органов [41–43], может приводить к улучшению функции печени и

Таблица 2. Динамика основных показателей нагрузочного теста и выраженности стенокардии в результате проведения курса НКП (MSD)

Показатель	Пороговая мощность, Вт	Продолжительность нагрузки, с	Выраженность стенокардии	
			Число приступов стенокардии в неделю	Число таблеток НТГ в неделю
Исходно	75,0±27,8	424,1±190,9	7,3±6,3 (от 2 до 25)	5,9±6,7 (от 0 до 30)
После НКП	96,6±25,9*	583,5±202,5*	5,9±6,7* (от 2 до 30)	2,2±2,3* (от 1 до 7)

Примечание. * $p<0,001$.

Таблица 3. Динамика показателей перфузии миокарда на фоне проведения курса НКП (MSD)

Показатель	Покой		Нагрузка	
	исходно	после курса НКП	исходно	после курса НКП
Площадь дефектов перфузии, %	28,4±17,2	22,9±17,2*	+21,5±13,5	+18,2±16,2**
Глубина дефектов перфузии, ед	502,7±403,4	413,7±293,9*	+377,8±271,9	+316,8±259,9*

Примечание. * $p<0,01$, ** $p<0,04$.

почек [44], что, несомненно, важно с точки зрения комплексного лечения больных ХСН.

Заключение

Собственный опыт применения НКП свидетельствует о высокой эффективности и безопасности метода при комплексном лечении больных с ХСН ишемической природы и резистентной к лекарственной терапии стенокардией, особенно в случаях использования, в том числе повторных, методов реваскуляризации миокарда. Эффект НКП выражается в достоверном уменьшении выраженности явлений ХСН, стенокардии и потребности в нитратах, увеличении толерантности к физической нагрузке и качества жизни, улучшении перфузии миокарда и гемодинамических показателей, что существенно не зависит от тяжести ХСН и угнетения сократительной функции ЛЖ*.

Литература

- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2004 Update. Dallas (TX): American Heart Association, 2003.
- American Heart Association. 2003 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 2002.
- Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1). Журн. сер. дечн. недостаточн. 2004; 1 (23): 25–31.
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during external counterpulsation. Circulation 2002; 106: 1237–42.
- Taguchi I, Ogawa K, Oida A et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2000; 86: 1139–41.
- Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr et al. The International EECPPatient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. Clin Cardiol 2001; 24: 435–42.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159–68.
- Singh M, Holmes DR, Jamb A et al. Noninvasive revascularization by enhanced external counterpulsation: A case study and literature review. Mayo Clin Proc 2000; 75: 961–5.
- Усиленная наружная контрпульсация. Сб. статей. Т. 1. Мед. компания "Алмтекс", 2003.
- Lawson WE, Hui JCK, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. Cardiology 2000; 94: 31–5.
- Arora RR, Chou TM, Jain D et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP); Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1833–40.
- Mannheimer C, Camici P, Chester VR et al. The Problem of chronic refractory angina: report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002; 23: 355–70.
- Stys T, Lawson WE, Lang G et al. Acute hemodynamic effects and angina improvements with enhanced external counterpulsation. Angiology 2001; 52: 653–8.
- Springer S, Fife A, Lawson WE et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patients: a second study. Psychosomatics 2001; 42: 124–32.
- Arora RR, Chou TM, Jain D et al. Results of the multicenter Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: Quality of the life benefits sustained six months after treatment. Circulation 1998; 98: 1–350.
- Arora RR, Chou TM, Jain D et al. Results of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: Quality of the life benefits sustained twelve months after treatment. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 339A.
- Arora RR, Chou TM, Jain D et al. Effects of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: A Substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. J Invest Med 2002; 50 (1): 25–32.
- Michaels AD, Linnemeier G, Soran O et al. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECPPatients Registry [IEPR]). Am J Cardiol 2004; 93: 461–4.
- Lowson WE, Hui JCK, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. Clin Cardiol 2000; 23: 254–8.
- Masuda D, Nobara R, Hirai T et al. Enhanced External counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2001; 22: 1451–8.
- Urano H, Ikeda H, Ueno T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduced exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (1): 93–9.
- Soran O, Kennard ED, Kelsey SF et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECPPatients Registry (IEPR). Congestive Heart Failure 2002; 8: 297–302.
- Soran O, Fleishman B, Demarco T et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: A multicenter feasibility study. Congestive Heart Failure 2002; 8: 204–8.
- Strobeck JE, Reade R, Kennard ED et al. EECP is a safe and effective treatment for angina in patients with severe left ventricular dysfunction. J Card Fail 1999; 5 (3): 72. Abstr. 268.
- Soran O. A new treatment modality in heart failure enhanced external counterpulsation (EECP). Cardiol Rev 2004; 12 (1): 15–20.
- Lawson WE, Silver MA, Hui JC et al. Angina patients with diastolic versus systolic heart failure demonstrate comparable immediate and one-year benefit from enhanced external counterpulsation. J Card Fail 2005; 11: 61–6.
- Feldman AM, Silver MA, Francis GS et al. Treating Heart Failure With Enhanced External Counterpulsation (EECP): Design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) Trial. J Card Fail 2005; 11 (3): 240–5.
- Soran O, Kennard ED, Kfoury S et al. Two-year clinical outcomes, after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina/pectoris and left ventricular dysfunction. (Report from the International EECPPatients Registry [IEPR]). Am J Cardiol 2006; 97: 17–20.
- Abbott-Smith CW, Chung ES, Varricchio T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise duration and peak oxygen consumption in older patients with heart failure: A subgroup analysis of the PEECH Trial. Congestive Heart Failure 2006; 12: 307–11.
- Feldman AM. External enhanced counterpulsation: mechanism of action. Clin Cardiol 2002; 25 (Suppl. 2): 11–5.
- Усиленная наружная контрпульсация. Сб. статей. Т. 2. Мед. компания "Алмтекс", 2005.
- Габрусенко СА, Малахов В.В., Сергиенко И.В. и др. Первый опыт применения в России лечебного метода наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца. Тер. арх. 2006; 9: 33–8.
- Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 2002; 136: 54–71.
- Masuda D, Nobara R, Kataoka K et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. Circulation 2001; 104 (suppl. 11): 444.
- Silver MA. Mechanisms and evidence for the role of enhanced external counterpulsation in heart failure management. Curr Heart Failure Rep 2006; 3: 25–32.
- Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. External enhanced counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (10): 1761–8.
- Qian X, Wu W, Zheng ZS et al. Effect of enhanced external counter-

* На основании данных проведенных, в частности в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, клинических исследований, а также необходимых экспертиз, Министерство здравоохранения РФ зарегистрировало кардиотерапевтический комплекс EECP® Therapy System Model TS3 ("Vasomedical inc.", USA), регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2003/1504 от 27.11.2003 г. и рекомендовало к внедрению в широкую практику лечебного метода НКП у больных ИБС и ХСН.

- pulsation on nitric oxide production in coronary disease. *J Heart Dis* 1999; 1 (1): 193(769).
38. Bonetti PO, Gadasalli SN, Lerman A, Barsness GW. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79 (5): 690–2.
39. Wu OF, Zbeng QS, Zhang MQ et al. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of EECp. *Circulation* 1999; 100 (18): 1-832. Abst. 4390.
40. Kbo S, Liuzo J, Suresh K et al. Vascular endothelial growth factor and atrial natriuretic peptide in enhanced external counterpulsation. 82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society. 2000. Toronto, June 21–24; Abstr. 561.
41. Werner D, Schneider M, Weise M et al. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999; 84: 950–2.
42. Hilz MJ, Werner D, Marthol H et al. Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 (6): 385–91.
43. Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED et al. Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina pectoris patients with erectile dysfunction. *J Clin Pract* 2007; 61 (5): 757–62.
44. Werner D, Tragner P, Wauer A et al. Enhanced external counterpulsation: a new technique to augment renal function in liver cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (5): 920–6.

А.В.Созыкин, Г.В.Рябыкина, Я.С.Смирнова, А.Н.Самко

Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Цель исследования. Оценить динамику электрокардиографии (ЭКГ) для сравнения непосредственных госпитальных результатов реваскуляризации миокарда путем первичной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКАП) со стентированием или без него в зависимости от сроков развития болевого синдрома до начала интервенционного лечения.

Материалы и методы. Обследовали 60 пациентов с острым коронарным синдромом, которым была проведена ПТКАП в различные сроки от начала болевого синдрома. У 49 больных были признаки острого инфаркта миокарда (ИМ) – инфаркт с зубцом Q и подъемом ST, и у 11 – нестабильная стенокардия без признаков некроза миокарда. Данные по локализации тромбозов коронарного русла сопоставляли с ЭКГ-локализацией ИМ. Размеры ИМ оценивали на основании динамики показателей ЭКГ по методу, используемому при определении размера некротической и перинфарктной зон по данным 35 прекардиальных отведений: по суммарным показателям глубины Q (ΣQ , ΣQS), изменениям амплитуды R (ΣR) определяли зону некроза, размер перинфарктной зоны определяли по динамике суммарного показателя подъема сегмента ST (ΣST).

Результаты. Раннее проведение ПТКАП (в период до 3 ч от начала заболевания) могло предотвратить развитие ИМ. Проведение ПТКАП в течение первых 6 ч от начала заболевания было способно ограничить размеры ИМ. Проведение ангиопластики в течение 6–12 ч также способно уменьшить зону некроза. Проведение ПТКАП позже 12 ч от начала заболевания, по-видимому, не показано, так как не влияет на естественный ход событий эволюции ЭКГ-кривой.

Ключевые слова: электрокардиография, первичная коронарная ангиопластика, острый коронарный синдром.

A.V.Sozykin, G.V.Ryabikina, Ya.S.Smirnova, A.N.Samko

ECG CHANGES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PRIMARY ANGIOPLASTY IN RELATION TO THE TIME OF ITS PERFORMANCE

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Aim. To assess ECG changes for the comparison of immediate hospital results of myocardial revascularization via primary transluminal coronary angioplasty (PTCAP) with and without stenting in relation to the interval from the onset of pain syndrome to the initiation of interventional treatment.

Subjects and materials. Sixty patients with acute coronary syndrome (ACS) who had undergone PCAP in different periods after the onset of pain syndrome were examined. Forty-nine patients had signs of acute myocardial infarction (AMI) – Q-wave infarction and ST-segment elevation while 11 patients had unstable angina without signs of myocardial necrosis. The data on the site of coronary bed thromboses were compared with the electrocardiographic site of MI. The extent of MI was estimated from the ECG changes by the method used in the determination of the dimension of necrotic and periinfarction areas from the data of 35-precordial leads: the total values of Q depth (ΣQ , ΣQS) and R amplitude changes (ΣR) were used to define a necrotic area; the size of a periinfarction was estimated from the changes in the total value of ST-segment elevation ST (ΣST).

Results. *Early PTCAP (within 3 hours after the onset of the disease) may prevent the development of MI. PTCAP made within the first 6 hours after the onset of the disease can limit the necrotic area. That performed within 6–12 hours can also decrease the area. PTCAP carried out later than 12 hours after the onset of the disease seems to be not indicated since it does not affect the natural course of electrocardiographic curve evolution.*

Key words: *ECG, primary coronary angioplasty, acute coronary syndrome.*

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) коронароангиография (КАГ) у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) оценивается как метод стратификации риска внезапной сердечно-сосудистой смерти, так как по данным КАГ формируются группы вероятности успешной и неуспешной ангиопластики, что определяет тактику лечения [1]. В то время как ЧКВ является стандартом во многих развитых странах мира, в нашей стране наблюдается определенное отставание в частоте его применения. В 2005 г. на 1 млн жителей России КАГ проведена у 171 пациента [2]. Принятие решения о проведении первичной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКАП) зависит прежде всего от результатов КАГ. При ИМ с подъемом сегмента *ST* показания к проведению ПТКАП складываются из нескольких составляющих. Основное условие – время от появления болевого синдрома до ПТКАП не должно превышать 12 ч. ПТКАП становится наиболее актуальной и стоит на первом плане медицинских мероприятий в случаях острого коронарного синдрома (ОКС), когда время от начала болевого приступа до вмешательства не превышает 3 ч. Результаты рандомизированных исследований, проведенных в центрах интервенционной кардиологии (практически не имеющих пациентов с длительным временем транспортировки), показывают, что ПТКАП со стентированием или без него является наилучшей стратегией реперфузии у большинства пациентов с ИМ [3]. Некоторые авторы считают, что открытие просвета коронарных артерий (КА) с помощью ЧКВ не зависит от времени ее проведения, по крайней мере в течение первых 12 ч [4]. Вместе с тем время переживания миокарда в условиях ишемии определено – 3–12 ч от развития ОКС, в течение этого времени могут быть условия либо обратного развития процесса, либо его ограничения за счет еще лабильного функционального состояния периинфарктной зоны. В связи с этим непосредственные результаты ПТКАП зависят от времени начала лечения: можно предположить, что чем раньше проведена ПТКАП, тем больше вероятность успеха вмешательства. Электрокардиография (ЭКГ) – один из методов, который позволяет не только осуществлять отбор пациентов на ЧКВ, но и оценить ее эффективность.

Цель исследования – изучение динамики ЭКГ для сравнения непосредственных госпитальных результатов реваскуляризации миокарда путем ПТКАП со стентированием коронарной артерии или без него у больных с острым ИМ и подъемом сегмента *ST* и у больных нестабильной стенокардией (НС) в зависимости от сроков развития болевого синдрома до начала интервенционного лечения.

Материалы и методы

В исследование включили 60 больных с ОКС – 13 женщин в возрасте 54–87 лет (64,7±8,8 года) и 47 мужчин в возрасте 41–80 лет (56±9,9 года), ко-

торым была проведена ПТКАП в различные сроки от начала болевого синдрома.

Решение об экстренном первичном ЧКВ принимали в ходе КАГ. Показаниями к ЧКВ являлись признаки свежей тромботической окклюзии КА при наличии ЭКГ-признаков ОКС, в том числе ОКС, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью (кардиогенный шок, отек легких), при времени от начала болевого синдрома не более 24 ч. Из исследования исключали больных, у которых по данным КАГ были ограничивающие проведение ЧКВ признаки: 1) диаметр КА < 2,5 мм; 2) поражение КА на протяжении более 32 мм; 3) устьевые поражения передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА); 4) тромбоз на бифуркационном стенозе; 5) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

При поступлении в клинику у 49 больных были признаки острого ИМ (инфаркт с зубцом *Q* и подъемом сегмента *ST*) и у 11 – НС без признаков некроза миокарда. На момент проведения ЧКВ у 6 больных с ОКС отмечена клиническая картина острой либо хронической левожелудочковой недостаточности (1 больной с кардиогенным шоком, 3 – с интерстициальным отеком легких, 2 больных с постинфарктной аневризмой). У 10 больных наблюдали нарушения сердечного ритма: у 2 – фибрилляция предсердий, у 1 – желудочковая экстрасистолия, у 3 – атриовентрикулярные блокады 1–2-й степени и у 4 – нарушения внутрижелудочковой проводимости.

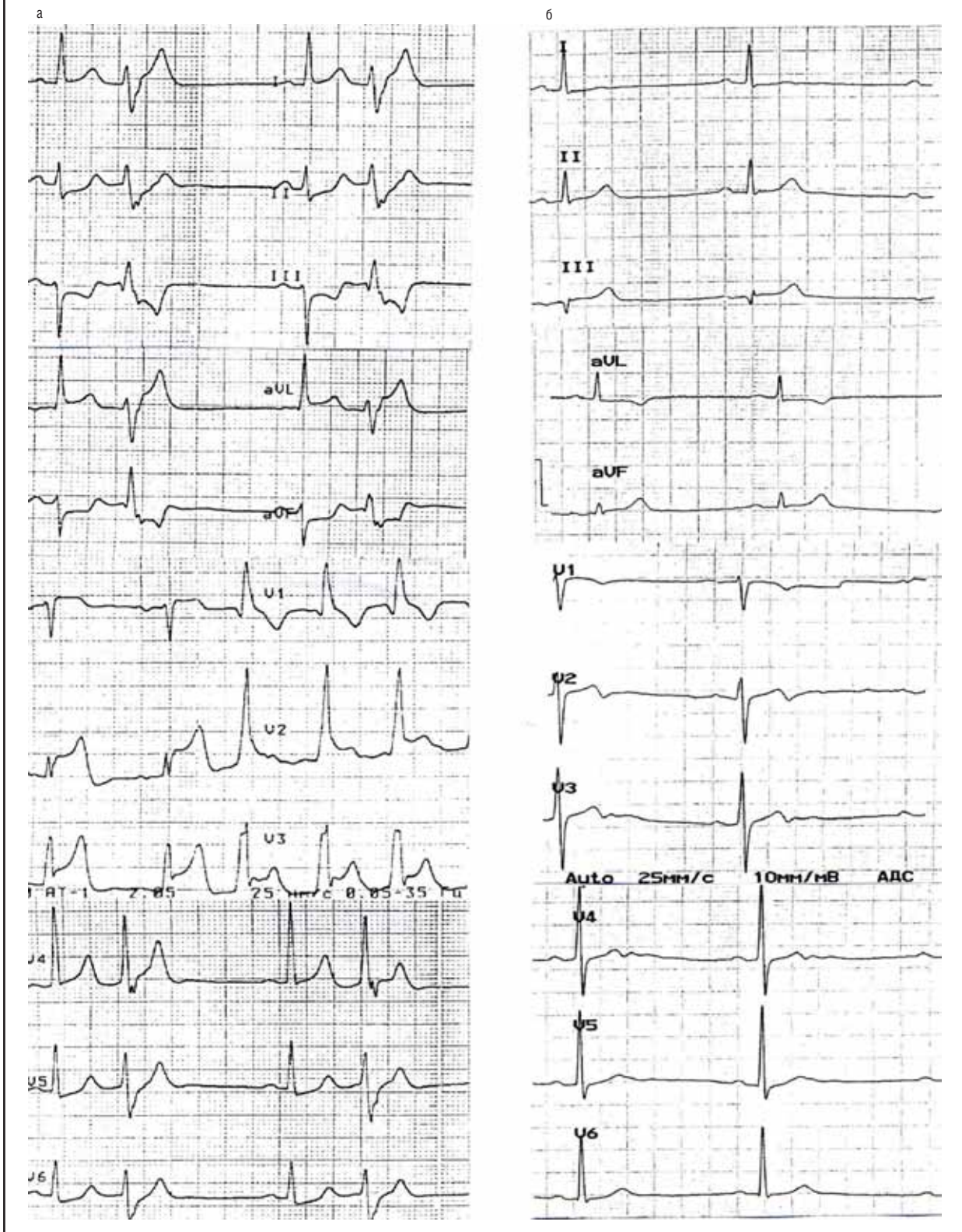
В анамнезе у 13 больных были указания на ранее перенесенные ИМ. До настоящей госпитализации стентирование КА проводилось у 4 больных, в том числе у 1 по поводу ОКС.

Чаще всего острый тромбоз наблюдался в ПНА – у 32 больных, в 2 раза реже в правой КА (ПКА) – 12 больных, поражения других артерий были в единичных случаях. При поражении ПНА чаще всего (20 больных) формировался распространенный передний инфаркт, значительно реже (4 больных) – переднебоковой инфаркт (2 больных), боковой либо передневерхушечный инфаркт, и у 2 больных развился мелкоочаговый процесс в передней стенке. У 6 больных с поражением КА, обусловившим развитие симптомов стенокардии, на КАГ выявлены неполные окклюзии ПНА, суживающие просвет сосуда до 90%. На ЭКГ у 2 больных определен подъем и еще у 2 больных – снижение сегмента *ST*.

При поражении ПКА развивались инфаркты нижней стенки (9 больных), в том числе у 3 больных с поражением правого желудочка. У 3 больных с НС на ЭКГ определен подъем сегмента *ST* в отведениях II, III, aVF и V₅–V₆. При поражении ОА на ЭКГ были признаки нижнего инфаркта (2 больных), нижнебокового (1 больной), переднего (2) и заднебокового (1).

При тромботической окклюзии ДА развились у 1 больного высокий боковой и у другого боковой инфаркты. Окклюзии интермедиарной артерии (ИМА) и артерии тупого края (АТК) были неполными и обуславливали только симптомы стенокардии (без формирования зубца *Q* и без повышения уров-

Рис. 1. Пример динамики ЭКГ при проведении ЧКВ не позднее 3 ч от начала болевого приступа. Больной Б., 49 лет. НС. От начала болевого приступа прошло 2 ч. а – ЭКГ до проведения ПАП ($\Sigma R=98$ мм, $\Sigma Q=11,4$ мм, $\Sigma ST=4,2$ мм); б – 1-е сутки после ангиопластики ($\Sigma R=95$ мм, $\Sigma Q=2,2$ мм, $\Sigma ST=1,2$ мм). В данном случае ИМ не формируется.



ня тропонина, но с подъемом сегмента *ST*). У обоих больных в анамнезе были нижние ИМ.

У двух больных в одну и ту же артерию имплантировали несколько стентов: у одного больного 2 в ПНА и у другого больного 3 в ПКА.

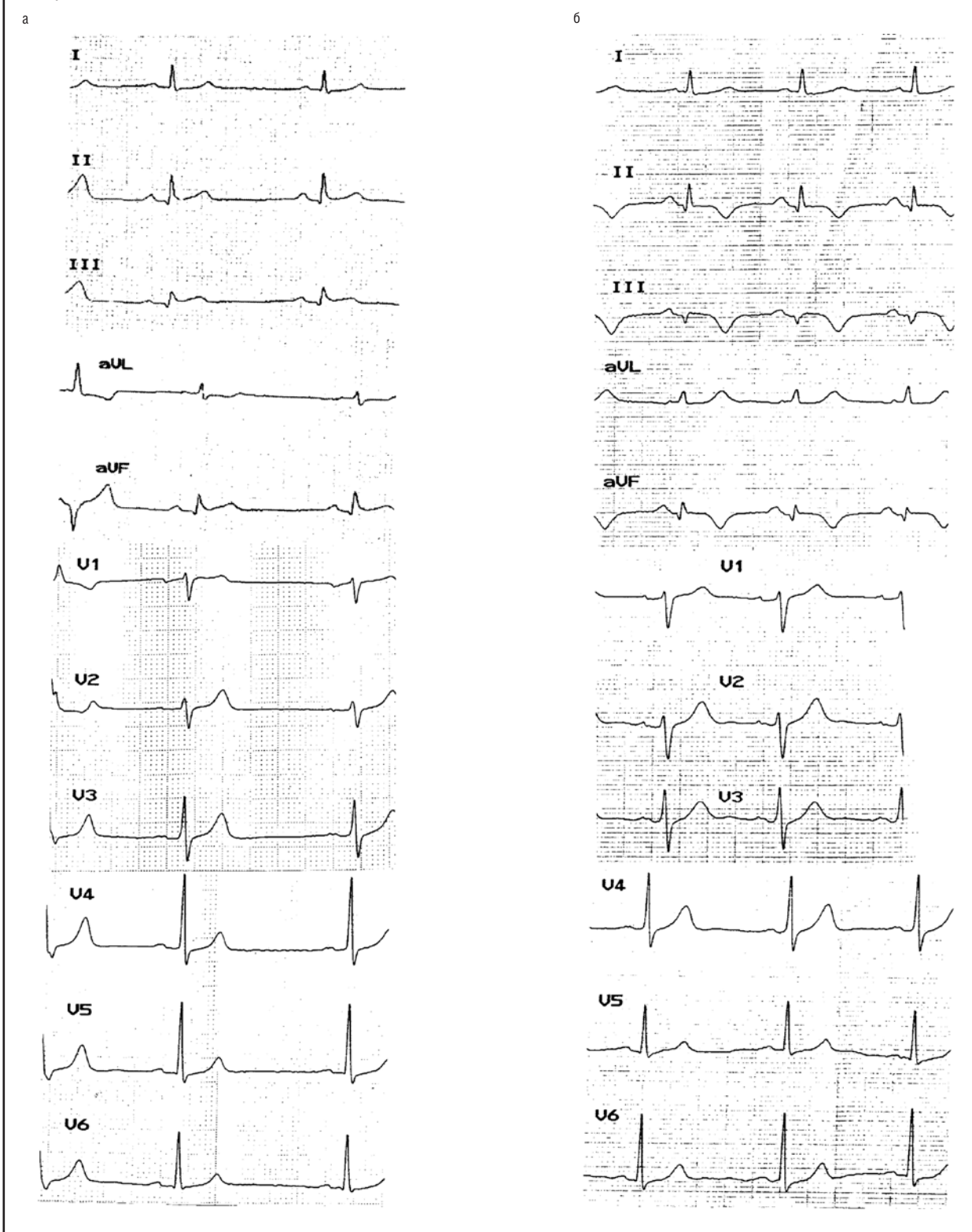
Размеры ИМ оценивали на основании динамики показателей ЭКГ по методу, используемому при определении размера некротической и перинфарктной зон по данным 35 прекардиальных

отведений: по суммарным показателям глубины *Q* (ΣQ , ΣQS), изменениям амплитуды *R* (ΣR) определяли зону некроза, размер перинфарктной зоны определяли по динамике суммарного показателя подъема сегмента *ST* (ΣST) [5, 6].

Результаты

Всех пациентов разделили на три основные группы по локализации ИМ и наличию НС: группа

Рис. 2. Пример динамики ЭКГ при ангиопластике в течение 6 ч от начала боли. Больной Ш., 53 г. ИМ нижней локализации. С момента болевого приступа прошло не более 6 ч. а – ЭКГ до ангиопластики ($\Sigma R=71,8$ мм, $\Sigma Q=1,8$ мм, $\Sigma ST=1,8$ мм); б – ЭКГ на 2-е – 3-и сутки после ПТКАП ($\Sigma R=65$ мм, $\Sigma Q=4$ мм, $\Sigma ST=1,5$ мм). Изменения ЭКГ указывают на наличие ИМ, размер которого ограничен. Сохраняется вольтаж R, быстрая положительная динамика ST, раннее формирование отрицательного зубца T.



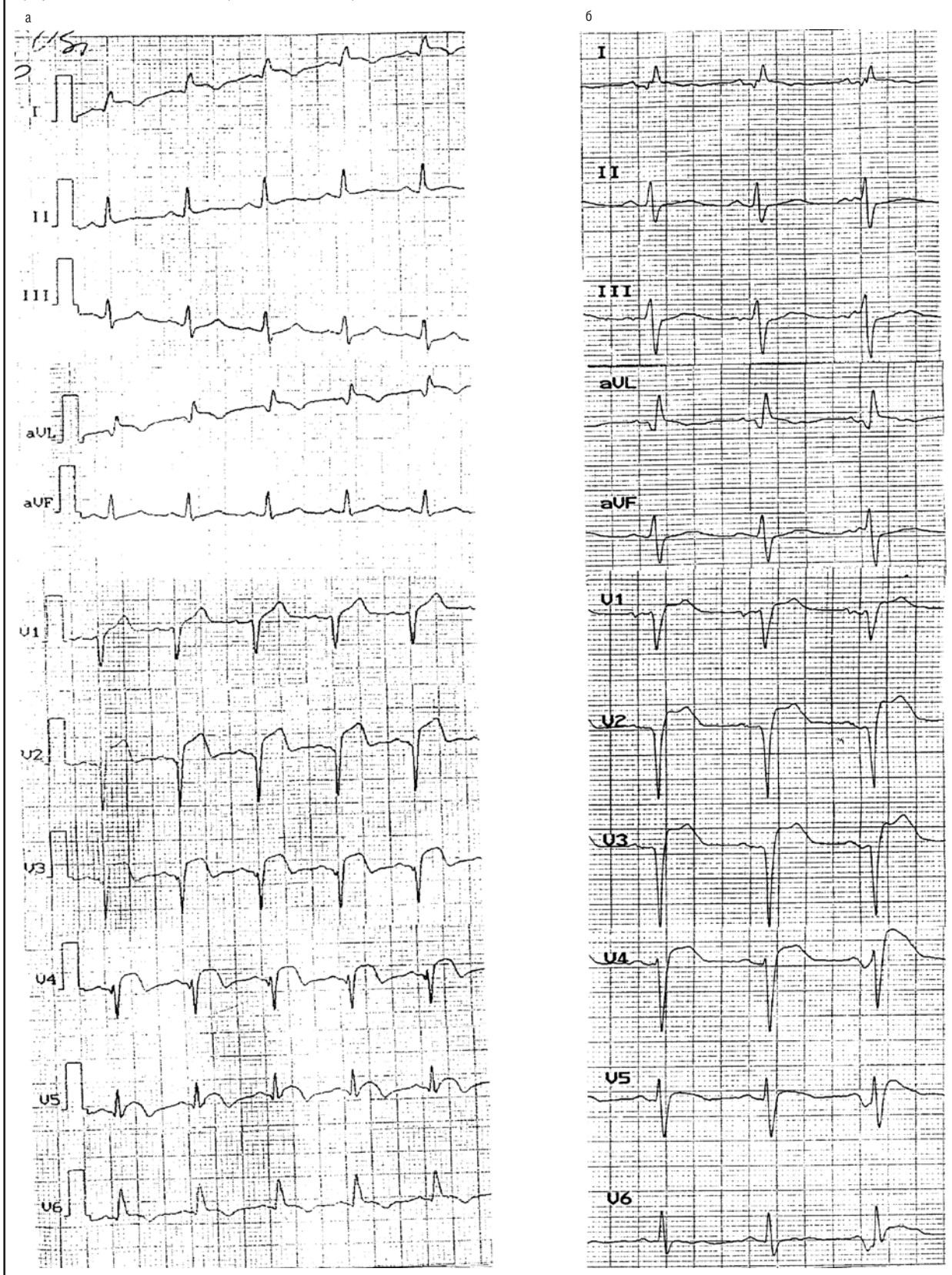
1 – 33 больных с преимущественно передним ИМ, группа 2 – 16 больных с нижней локализацией ИМ, группа 3 – 11 больных с НС. У каждой из этих групп больных изучали динамику ЭКГ в зависимости от времени, прошедшего от начала болевого синдрома до первичной ангиопластики (ПАП) (табл. 1).

В группе с передними ИМ в течение 1-й недели наблюдения достоверно снижался показатель ΣR

и плавно достоверно снижался суммарный показатель подъема ST – ΣST . Увеличение показателя ΣQ наблюдали в 1-е сутки заболевания. Сразу после ЧКВ достоверно снижался показатель ΣST и показатель ΣR , при этом показатель ΣQ практически не менялся.

В группе с нижними ИМ в течение 1-й недели наблюдения ΣR оставался высоким и практически не изменялся, а ΣQ увеличивался в первые 3 дня и

Рис. 3. Отсутствие динамики ЭКГ при ЧКВ, проведенной позднее 12 ч от начала болевого синдрома.
 Больной И., 69 лет. ИМ переднебоковой локализации. С момента болевого приступа прошло более 20 ч. а – ЭКГ перед ангиопластикой ($\Sigma R=40,8$ мм, $\Sigma Q=15,3$ мм, $\Sigma ST=11,4$ мм); б – ЭКГ на 5-е сутки после проведения ангиопластики ($\Sigma R=34,9$ мм, $\Sigma Q=16,5$ мм, $\Sigma ST=13,5$ мм). Снизился показатель ΣR , динамика ΣST сразу после ангиопластики слабо выражена, ΣQ остался практически без изменений.



далее снижился к концу 6-х суток, но недостоверно. Достоверно снижались показатели ΣST к 3-м суткам. Сразу после ЧКВ показатели ΣST , ΣR и ΣQ практически не менялись.

При преимущественно нижней локализации ИМ достоверно выше был показатель ΣR незави-

симо от срока наблюдения и достоверно ниже показатели ΣST на 3-и сутки.

У больных с НС показатели ΣQ и ΣST были достоверно ниже, чем у больных с передним ИМ, и более высокий ΣR . В течение недели наблюдения показатель ΣR недостоверно возрастал, ΣQ досто-

Таблица 1. Динамика ЭКГ при переднем, нижнем ИМ и НС в течение раннего госпитального периода

Группа		До ЧКВ			После ЧКВ			1 сут			2-3 сут			6-7 сут		
		ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST
1 (n=33)	M	59,2	17,7	11,9	**50,5	20,4	**7,9	**43,1	**28,3	**7,05	**40,5	21,6	**6,49	**39,7	23,7	**5,9
	±σ	25,1	15	9,64	25,4	16,4	7,5	25,8	23,4	4,78	22,1	14,7	5,36	20,2	16	4,6
2 (n=16)	M	*75	14,7	*4,8	*75,8	15,1	*4,1	*74,2	19	4,54	*74,3	18,7	***2,32	*76,4	14,5	2,3
	±σ	30,9	27,9	4,25	32,8	26,1	3,6	33,5	27,1	3,34	34,9	21,7	1,83	43,6	20,1	1,5
3 (n=11)	M	*88,6	*4,35	*3,95	*91,9	*4,07	*2,4	*81	*2,03	*3,43	*99	*2,63	2,73	102	5,2	0,7
	±σ	26,8	4,1	3,35	20,3	4,45	2,4	26,5	1,7	2,13	22,9	2,5	2,41			
Всего (n=60)	M	68,5	14,4	8,74	64,2	16,2	5,9	57,7	21,6	5,78	57,8	18,4	4,77	52	20,4	4,8
	±σ	28,9	18	8,54	31,1	18,8	6,4	32,3	24,2	4,29	33,8	17,1	4,67	32,4	16,8	4,3

Примечание. *p<0,05 между группами, **p<0,05 достоверность различий показателей ЭКГ до и после ПАП в соответствующие сроки наблюдения.

Таблица 2. Изменения ЭКГ в зависимости времени от начала болевого приступа до ЧКВ

Время, ч		До ЧКВ (n=8)			После ЧКВ (n=8)			1 сут (n=4)			2-3 сут (n=4)			6-7 сут		
		ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST	ΣR	ΣQ	ΣST
<3 (n=8)	M	80,2	3,07	3,11	82,1	3,31	2,36	78,5	0,65	2,07	81,6	2,45	1,1	102	5,2	0,7
	±σ	18,8	3,85	3,39	12,8	3,89	2,3	15,5	1,05	1,39	6,39	1,62	0,84			
<6 (n=20)	M	66	*11,8	*14	***57,4	***19,7	***8,63	*48,7	***26,4	***7,21	**50,3	*20,6	*5,7	53,7	25,2	4,63
	±σ	26,4	9,17	11,2	32,4	16,7	7,52	28,6	23,5	3,62	30,1	13	4,74	33,91	18,2	3,37
<12 (n=6)	M	65,1	°17,7	6,74	72,4	°11,3	4,23	72,6	°15,7	4,63	70,3	°17,8	3,5	°110,2	5,5	4
	±σ	20,3	10,9	5,74	27,4	11,8	2,34	34,8	12,9	2,44	27,4	14	2			
>12 (n=13)	M	68,9	10,2	°6,63	°63,6	10	5,2	69,6	5,78	°3,98	68,6	°9,53	3,93	40,4	12,9	5,2
	±σ	35	16,4	6,21	30,1	15,1	6,36	35,3	9,47	4,7	45	11,7	4,26	17,82	11,9	5,6

Примечание. *p<0,05 между группами 1 и 2; ° – p<0,05 между группами 2 и 3; °° – p<0,05 между группами 2 и 4; ** – p<0,05 внутри групп по сравнению с состоянием до ПАП; ° – p<0,05 между 1 и 3 группами; ° – p<0,05 между группами 1 и 4.

Таблица 3. Данные по локализации ИМ у 4 групп больных

	0-3 ч			3-6 ч			6-12 ч			>12 ч		
	передний ИМ	нижний ИМ	НС	передний ИМ	нижний ИМ	НС	передний ИМ	нижний ИМ	НС	передний ИМ	нижний ИМ	НС
	4	2	3	12	6	2	3	3	0	7	3	2

верно не менялся. Показатель подъема ΣST был самым низким, он не менялся сразу после ЧКВ, а к концу 6-х суток подъем ST практически не определялся.

ЭКГ-показатели всей группы из 60 пациентов, вошедших в исследование, менялись следующим образом: показатели ΣR и ΣQ после ЧКВ достоверно не изменялись, хотя отмечена тенденция к снижению ΣR и увеличению ΣQ, а ΣST снижался. Подобная динамика наиболее отчетливо выявлялась при переднем ИМ; при нижнем ИМ отличительной особенностью являлось незначительное увеличение или сохранность амплитуды зубца R, что при данной локализации может свидетельствовать о распространении процесса на заднюю стенку. В дальнейшем анализ изменений ЭКГ после ЧКВ проводился по всей группе с учетом указанных особенностей. При оценке динамики ЭКГ в зависимости от времени от начала болевого приступа до процедуры ЧКВ с целью исключения влияния постинфарктного кардиосклероза на картину свежего ИМ из дальнейшего анализа исключили данные 13 больных с признаками постинфарктного кардиосклероза. У остальных 47 больных изменения ЭКГ рассматривали в зависимости от времени начала болевого приступа до процедуры ЧКВ. У 9 больных ЧКВ проведено в период до 3 ч от начала болевого приступа, от 3 до 6 ч – у 20, от 6 до 12 ч – у 6 больных, более 12 ч – у 12 больных.

В табл. 2 представлены данные по изменениям ЭКГ в зависимости от времени проведения ЧКВ.

В 1-й группе при ранней ПАП признаки ИМ были выражены незначительно: ΣQ_{исходный}=3,07 мм, на 2-е – 3-и сутки ΣQ=2,45 мм. Подъем ST был также слабо выражен, к 6-м суткам подъем совсем не определялся. ΣR в этой группе был самый боль-

шой, достоверного снижения амплитуды зубца R в течение всего наблюдения не было. Пример подобной динамики представлен на рис. 1.

Во 2-й группе при проведении ЧКВ в течение первых 6 ч от начала заболевания динамика ΣR была незначительной, хотя этот показатель сразу после ЧКВ достоверно уменьшался, далее незначительно недостоверно увеличивался, оставаясь несколько ниже исходного уровня. Показатель ΣR был чуть ниже, чем в первой группе. Зубцы Q к 6-м суткам наблюдения увеличивались в 2 раза (ΣQ_{исходный}=11,8 мм, на 6-е сутки ΣQ=25,2 мм). Состояние перинфарктной зоны, которое можно оценить по подъему сегмента ST, явно улучшалось: сразу после ПАП подъем достоверно уменьшался в 1,5 раза. К 6-м суткам наблюдения подъем ST становится незначительным (ΣST=4,63 мм). На рис. 2 представлен пример ЭКГ при ПАП в течение 6 ч от начала боли.

В 3-й группе при проведении ЧКВ в течение первых 12 ч от начала заболевания показатель ΣR был незначительно и недостоверно ниже, чем в 1-й группе. Динамика ΣR была незначительной, этот показатель сразу после ЧКВ недостоверно увеличивался, сохраняясь таким до конца наблюдения. Показатель ΣQ в этой группе был самым большим. После ЧКВ ΣQ уменьшилась на 6,4 мм, далее вновь незначительно увеличилась, вернувшись к исходной величине на 3-и сутки наблюдения, и уменьшилась в 3 раза к концу 6-х суток. Подъем сегмента ST в этой группе (ΣST=6,7 мм) исходно был недостоверно ниже, чем во 2-й группе, сразу после ангиопластики ΣST=4,2 мм и сохранялся на том же уровне до конца наблюдения.

В 4-й группе при проведении ЧКВ позже 12 ч от начала заболевания из-за ее малочисленности можно лишь обсуждать тенденции изменений

ЭКГ, которые не подтверждаются статистикой. Наиболее значимой была динамика показателя ΣR , который к 6-м суткам снизился на 28,5 мм, почти в 1,5 раза. Такой динамики не было ни в одной из трех других групп. Показатель ΣQ оставался без изменений. Динамика ΣST сразу после ангиопластики была слабо выражена, сохраняясь на одном и том же уровне до конца наблюдения, что хорошо иллюстрируется на рис. 3. При этом подъем ST был достоверно меньше, чем во второй группе больных (при проведении ПАП до 6 ч от начала заболевания).

Для более точной интерпретации полученных данных мы провели сопоставление с локализацией ИМ в различных по времени начала лечения группах больных. Эти данные представлены в табл. 3.

В первую временную группу вошли 4 больных с передней локализацией ИМ (подъем ST в передних отведениях, нарушение локальной сократимости передней стенки), 2 – с признаками нижнего ИМ (подъем ST в нижних отведениях, нарушение локальной сократимости нижней стенки), 3 больных с НС (подъем ST в передних отведениях, нарушение локальной сократимости). Учитывая, что на 6-е сутки было лишь по одному наблюдению с высокими зубцами R в 1-й и 3-й временных группах и обнаруживались они у больных с НС (1-я группа) и нижним инфарктом (3-я группа), то выводы, сделанные по динамике ЭКГ в 1-й группе, являются отражением действительно положительной эволюции кривой. Увеличение амплитуды зубца R в 3-й группе на 6-е сутки после ПАП наблюдается вне зоны правых грудных отведений, т.е. оно не связано с развитием заднего ИМ, а является также истинно положительной динамикой.

Обсуждение

Известно, что чем позже от начала ИМ (ангинозного приступа или других симптомов заболевания) проводится КАГ, тем чаще обнаруживается полная окклюзия коронарного русла [4]. При этом размер и локализация ИМ зависят прежде всего от места коронарной окклюзии. Проксимальное поражение КА приводит к развитию более крупного ИМ, чем дистальное поражение [7]. Наши данные подтверждают это основное положение. Судить о наличии соответствующего тромбоза КА чаще всего можно на основании данных ЭКГ.

Главным в лечении ОКС является восстановление коронарного кровотока (ККТ) в пораженной артерии. Методами выбора являются операция коронарного шунтирования, тромболитическая терапия и ПТКАП. Мы оценивали эффективность ПТКАП в зависимости от времени ее проведения от начала заболевания. Некоторые авторы считают, что при ПТКАП частота восстановления ККТ практически одинакова по крайней мере в первые 12 ч ее проведения от начала заболевания [4]. Однако развитие ишемического некроза лимитировано определенными временными рамками. После тромботической окклюзии КА при условии постоянного нарушения кровотока через 20–30 мин ишемическое поражение становится необратимым, т.е. переходит в некроз. Однако наличие коллатерального кровотока во многих случаях продлевает процесс формирования некроза до 3–12 ч [8]. В этих случаях более раннее восстановление ККТ может значительно ограничить размеры ИМ,

а в некоторых случаях предотвратить его вообще. По нашим данным анализа динамики ЭКГ (показатели ΣR , ΣQ , ΣST), время проведения ПТКАП значительно влияет на скорость формирования некроза миокарда. Наиболее благоприятное время для проведения ЧКВ – 3 ч от начала болевого синдрома. ПТКАП в эти сроки может предотвратить развитие ИМ. Проведение ЧКВ в период 3–6 ч от начала заболевания способно ограничить размеры ИМ. Проведение ЧКВ позже 12 ч от начала болевого синдрома не влияет на эволюцию ЭКГ-кривой.

Заключение

На группе больных с острым ИМ и НС проведено сравнительное изучение ангиографической картины тромбоза коронарного русла при ПАП с данными о локализации поражения миокарда при анализе ЭКГ. По динамике ЭКГ оценена эффективность транслюминальной коронароангиопластики в зависимости от времени начала реперфузионного лечения.

Анализ анатомических особенностей поражения коронарного русла в сопоставлении с ЭКГ-локализацией ИМ подтвердил, что наиболее часто тромбоз развивается в ПНА, причем проксимальные тромбозы приводят к крупноочаговым поражениям миокарда, а средние и дистальные – к мелкоочаговым. Наиболее полиморфные изменения наблюдаются при окклюзиях ОА, ИМА и АТК. По нашим данным, поражения этих артерий реже приводят к развитию ИМ.

В работе показано, что раннее (до 3 ч) проведение ЧКВ может предотвратить развитие ИМ. Проведение ЧКВ в течение первых 6 ч от начала заболевания способно ограничить размеры ИМ. Проведение ЧКВ в течение 6–12 ч также способно уменьшить зону некроза. Проведение ЧКВ позже 12 ч от начала заболевания, по-видимому, не показано, так как не влияет на естественный ход событий эволюции ЭКГ-кривой.

Литература

1. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.
2. Чазов Е.И. Атеросклероз. Введение. В кн.: *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца под ред. Е.И.Чазова, В.В.Кухарчука, С.А.Бойцова*. М.: MEDIA MEDICA, 2007; с. 10–28.
3. Hochman JS, Lamas GA, Buller et al. for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2006; 355: 2395–407.
4. Руда М.Я. Инфаркт миокарда (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST). В кн.: *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. Под ред. Е.И.Чазова, В.В.Кухарчука, С.А.Бойцова. М.: MEDIA MEDICA, 2007; с. 626–735.
5. Maroko PP, Libby P, Covell JW. Precordial ST-segment elevation mapping: an atraumatic method for assessing alterations in the size of myocardial injury. *Am J Cardiol* 1972; 29: 223–30.
6. Рябыкина Г.В., Дорофеева З.З. Оценка состояния перинфарктной зоны у больных острым инфарктом миокарда по данным 35 прекардиальных отведений. *Кардиология*. 1977; 8: 89–96.
7. Шевченко В.П., Мишнев О.Д. Острый коронарный синдром. В кн.: *Ишемическая болезнь сердца*. М.: Реафарм, 2005; 197–206.
8. Gersh DJ, Fintman EM. Selection of the optimal reperfusion strategy for STEMI does time matter? *Eur Heart J* 2006; 27: 761–3.

Ю.Г.Матчин, А.Б.Басинкевич, Я.А.Орлова, А.Е.Кузьмина, Ф.Т.Агеев

Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Цель исследования. Оценка возможности и безопасности проведения коронароангиографии (КАГ) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В исследование включили 133 амбулаторных пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте $53 \pm 1,9$ года. Для сравнения ряда исследуемых показателей использовали данные о 187 пациентах с ИБС в возрасте $58,8 \pm 10,1$ года, которым в рамках краткосрочной госпитализации проводили стандартное клиническое обследование и ультразвуковое исследование лучевых и подключичных артерий с обеих сторон. КАГ проводили после катетеризации правой лучевой артерии.

Результаты. У 130 больных КАГ была успешно проведена при правостороннем доступе. У 2 больных пришлось использовать левосторонний доступ, у 1 – правосторонний бедренный доступ. Длительность КАГ у амбулаторных больных была несколько меньше, чем у госпитальных больных (20,8 мин против 22,2 мин, $p=0,02$), а время пребывания в лечебном учреждении значительно меньше ($4,2 \pm 1,2$ ч против $76,8 \pm 27,3$ ч). Серьезных осложнений в обеих группах не возникало.

Заключение. Проведение КАГ в амбулаторных условиях с использованием лучевого артериального доступа безопасно, эффективно и позволяет избежать затрат, связанных с госпитализацией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, амбулаторные условия, коронароангиография, эффективность, безопасность.

Yu. G. Matchin, A. B. Basinkevich, Ya. A. Orlova, A. E. Kuzmina, F. T. Ageev

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF DIAGNOSTIC CORONAROGRAPHY IN THE OUTPATIENT SETTING

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Aim. To assess the possibilities and safety of coronary angiography (CAG) in the outpatient setting.

Subjects and methods. The study enrolled 133 outpatients aged 53 ± 1.9 years who had coronary heart disease (CHD). The data on 187 CHD patients aged 58.8 ± 10.1 years who had undergone conventional clinical examination and ultrasound studies of the radial and clavicular arteries on both sides within short-term inpatient CAG were used to compare a number of parameters being examined. CAG was carried out after right radial arterial catheterization.

Results. CAG was successfully performed in 130 patients, by applying the right-sided access. The left-sided access had to be employed in 2 patients and the right-sided femoral access had to be applied to 1 patient. The duration of a coronary angiographic study in the outpatients was slightly less than that in the inpatients (20.8 min versus 22.2 min; $p = 0.02$) while the length of clinical stay was much less than hospital stay (4.2 ± 1.2 versus 76.8 ± 27.3 ours). There were no serious events in both groups.

Conclusion. Outpatient CAG via radial arterial access is safe and effective and avoids hospitalization expenses.

Key words: coronary heart disease, outpatient setting, coronary angiography, effectiveness, safety.

Количество выполняемых инвазивных исследований сердца и сосудов в мире постоянно растет. В 2003 г. по сравнению с 1992 г. общее количество коронароангиографий (КАГ) в Европе увеличилось в 3 раза [1]. В настоящее время в Европе выполняется более 2 млн КАГ. Наибольшее количество КАГ как в абсолютных, так и в относительных цифрах выполнялось в Германии (общее количество 652 781, или 7780 на 1 млн населения, по данным 2003 г.). Количество КАГ, выполненных в России, значительно меньше. Так, в 2005 г. в нашей стране было проведено 57 489 КАГ, или 404 КАГ на 1 млн населения, что почти в 20 раз меньше, чем в Германии [2]. Это в значительной степени обусловлено отсутствием материально-технической базы и ангиографических установок во многих лечеб-

ных учреждениях, имеющих кардиологические и инфарктные отделения, а также длительными сроками ожидания проведения КАГ в специализированных кардиологических клиниках.

В последнее время в связи с усовершенствованием катетерных технологий, введением в клиническую практику методики проведения катетеров через лучевой артериальный доступ [3] стало возможным проведение диагностической КАГ в амбулаторных условиях. Это позволяет значительно увеличить количество выполняемых КАГ и более интенсивно использовать имеющиеся ангиографические установки, а также снизить стоимость исследования.

Целью нашего исследования было оценка возможности и безопасности проведения КАГ в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В исследование включили 133 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым с апреля 2004 по август 2007 г. на базе поликлиники научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова амбулаторно проводили КАГ. В группу сравнения вошли 187 больных ИБС, которым КАГ проводили в стационарных условиях в рамках программы РКНПК по краткосрочной госпитализации. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В обеих группах большинство составляли мужчины. Средний возраст больных в амбулаторной группе был достоверно меньше – $53 \pm 1,9$ года, в стационарной группе – $58,8 \pm 10$ лет ($p < 0,0001$). Распределение основных факторов риска ИБС было одинаковым по группам. Показаниями к проведению КАГ в обеих группах были наличие положительной пробы с дозированной физической нагрузкой и наличие болей в груди по типу типичной или вероятной стенокардии (см. табл. 1).

Определение показаний для выполнения КАГ проводилось врачами-кардиологами поликлиники после клинического осмотра и проведения в амбулаторных условиях стандартного обследования, включавшего ЭКГ и ЭхоКГ, пробу с дозированной физической нагрузкой или холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) лучевых и подключичных артерий с обеих сторон, клиническое и биохимическое исследование крови. В исследование не включали больных с явлениями выраженной сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка менее 40%), нестабильной стенокардией, со сложными нарушениями ритма и проводимости сердца. Всем больным для оценки степени развития коллатерального кровообращения между лучевой и локтевой артериями на обеих руках проводили пробу Аллена [4]. Утром в день исследования больных осматривал лечащий врач, перед переводом в ангиографическую лабораторию у них регистрировали ЭКГ, в левую руку устанавливали катетер для внутривенных вливаний.

КАГ проводили в лаборатории рентгеноангиографии с использованием лучевого артериального доступа. Исследование выполняли специальными наборами для пункции лучевой артерии "Radial kit" фирмы "Кордис Джонсон и Джонсон" (США). После местной анестезии 2–3 мл 1% раствора лидокаина производили пункцию и катетеризацию правой лучевой артерии, в нее устанавливали интродьюсер длиной 23 см. В интродьюсер для профилактики спазма артерии внутриартериально медленно вводили смесь из 3 мг изоке-та и 2,5 мг изоптина. Внутривенно вводили гепарин в дозе 5000 ЕД. КАГ проводили катетерами 4 F фирмы "Кордис Джонсон и Джонсон". Стандартно для проведения левой КАГ использовали левый катетер Джадкинса JL 3,5, для проведения правой КАГ использовали правый катетер Джадкинса JR5. После исследования накладывали давящую повязку на 12–14 ч.

После окончания исследования больного на сидучей каталке переводили в палату наблюдения на базе поликлиники РКНПК, где в течение 2–4 ч проводили контроль клинического состояния, показателей гемодинамики, диуреза. Больные получали обильное питье. Им сразу разрешали хо-

дить самостоятельно в пределах комнаты наблюдения. По истечении этого времени больные отправлялись домой, а на второй день утром они приходили на прием к врачу поликлиники, где проводили повторный клинический осмотр и оценку пульсации лучевой артерии.

В группе стационарной КАГ исследование проводили по стандартной методике феморальным доступом набором катетеров "CorPack" 4 F фирмы "Кордис Джонсон и Джонсон". После исследования в течение 10–20 мин проводили гемостаз мануальным способом, на место пункции накладывали давящую повязку на 18–24 ч. Больным назначали строгий постельный режим до утра следующего дня.

Результаты

Исследование было успешным у 130 (98%) больных в группе амбулаторной КАГ. У 3 (2%) больных в связи с безуспешной пункцией правой лучевой артерии процедура была завершена после перехода к альтернативному артериальному доступу: у 2 больных исследование проводили после пункции левой лучевой артерии, у 1 больного исследование проводилось правым бедренным доступом. Осложнений у этих больных не было. В группе сравнения исследование проводили через бедренный доступ, оно было успешным у всех больных. При проведении КАГ в амбулаторных условиях серьезных осложнений у больных не наблюдали. Окклюзия лучевой артерии на второй день после исследования была отмечена у 3 (2%) больных и не сопровождалась значимыми клиническими проявлениями. У 2 (1,5%) больных во время пункции лучевой артерии наблюдалась ваготоническая реакция в виде снижения частоты сердечных сокращений (менее 45 уд/мин) и артериальной гипотонии. Она полностью была устранена после внутривенного введения атропина и инфузии физиологического раствора. Необходимости в госпитализации больных в связи с проведением исследования в амбулаторных условиях не было. В группе амбулаторной КАГ общая продолжительность коронарографического исследования (табл. 2) была достоверно меньше, чем в группе сравнения (20,8 мин против 22,2 мин; $p=0,02$), при этом среднее время флюороскопии было несколько выше в группе амбулаторной КАГ (4,3 мин против 3,8 мин, $p=0,03$).

При анализе ангиограмм в группе больных с амбулаторной КАГ гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии на-



Всегда
есть выход!



Фозикард® фозиноприл

- Двойной компенсаторный путь выведения
- Высокая органопротекция
- Уникальный профиль безопасности
- Уменьшение риска смерти при артериальной гипертонии
- Замедление прогрессирования сердечной недостаточности



127018, г.Москва,
ул.Суцеский вал, д.18

т. (495) 644-44-14
ф. (495) 644-44-24

@ marketing@actavis.ru
www.actavis.ru

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

Регистрационное удостоверение от 21.10.2005 № ЛС-000893

блюдали значительно реже, чем в группе стационарной КАГ (3% против 12%, $p=0,007$), поскольку при обследовании в амбулаторных условиях больных с более тяжелым течением ИБС было значительно меньше. Количество пораженных магистральных коронарных артерий было одинаковым в обеих группах (табл. 3). По результатам КАГ больным в группе амбулаторного исследования несколько чаще проводили эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях (35% против 25%, $p=0,07$). Частота проведения коронарного шунтирования и медикаментозного лечения между обеими группами достоверно не различалась (см. рисунок).

Обсуждение

Нами показано, что проведение КАГ в амбулаторных условиях без госпитализации больного

является безопасной и эффективной методикой. Во время проведения исследования мы не наблюдали серьезных осложнений. При этом отмечено значительное сокращение продолжительности пребывания больного в лечебном учреждении – в среднем до 4,3 ч против 76 ч в стационарной группе, в которую включали больных, госпитализированных для проведения КАГ по специальной короткой программе. Кроме того, у первых среднее количество катетеров, израсходованных на 1 больного, было значительно меньше, чем в группе стационарного обследования (2,6 катетера против 3,2 катетера на 1 больного, $p<0,0001$). Это обусловлено тем, что при проведении КАГ через лучевой артериальный доступ примерно у 30% больных удается селективно катетеризировать и левую и правую коронарные артерии одним катетером. При бедренном доступе, как правило, используют

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	КАГ		p
	амбулаторная (n=133)	стационарная (n=187)	
Возраст, лет	53,8±1,9	58,8±10	<0,0001
Мужчины	110 (83%)	149 (79%)	
Факторы риска ИБС			
артериальная гипертония	100 (75%)	132 (71%)	
сахарный диабет	17 (12%)	26 (14%)	
гиперлипидемия	106 (79%)	127 (68%)	
курение	76 (57%)	99 (53%)	
отягощенная наследственность	55 (41%)	86 (46%)	
Перенесенный инфаркт миокарда в предшествующие 2 мес	7 (5%)	4 (2%)	
Постинфарктный кардиосклероз	40 (30%)	69 (37%)	
Стабильная стенокардия, функциональный класс			
I-II	57 (42%)	89 (47%)	
III-IV	32 (24%)	93 (50%)	<0,0005
Показания к проведению КАГ			
боль в груди	41 (31%)	41 (22%)	
учащение приступов стенокардии	7 (5%)	18 (10%)	
положительная нагрузочная проба	75 (56%)	106 (57%)	
безболевая ишемия миокарда	9 (7%)	17 (9%)	
определение объема оперативного вмешательства при пороках сердца	1 (0,7%)	5 (2%)	

Таблица 2. Результаты проведения КАГ

Показатель	КАГ		p
	амбулаторная (n=133)	стационарная (n=187)	
Исход исследования			
успех	130 (98%)	187 (100%)	
переход к альтернативному артериальному доступу	3 (2%)	–	
Время гемостаза, мин	1±0,6	16±2,7	<0,0001
Общая продолжительность исследования	20,8±11	22,2±9,5	0,02
Время флюороскопии	4,3±2,8	3,8±3,7	0,03
Объем контрастного вещества	136±32	131±22	
Количество катетеров на 1 больного	2,6±0,8	3,2±1,1	<0,0001
Продолжительность пребывания в клинике, ч	4,2±1,2	76,8±27,3	<0,0001
Осложнения			
острое нарушение мозгового кровообращения	–	–	
гематома	–	4 (2)	
окклюзия артерии	3 (2%)	0	
экстренная госпитализация	–	–	
ваготоническая реакция*	2 (1,5%)	1 (0,5%)	

* – брадикардия и гипотония во время пункции артерии.

Таблица 3. Результаты проведения КАГ и дальнейшее лечение больных

Показатель	КАГ				p
	амбулаторная (n=133)		стационарная (n=187)		
	абс.	%	абс.	%	
Количество пораженных артерий при проведении ТБКА со стентированием					
1	34	26	39	21	
2	26	20	41	22	
3	42	31	64	34	
Поражение ствола левой коронарной артерии	4	3	22	12	0,007
Интактные или малоизмененные коронарные артерии	31	23	43	23	

2 катетера. Лучевой артериальный доступ имеет ряд преимуществ перед феморальным доступом. Лучевая артерия расположена поверхностно и после проведения КАГ может быть эффективно прижата давящей повязкой без необходимости выполнения мануального гемостаза. Результатом этого является очень низкий риск возникновения периферических геморрагических осложнений (<1/1000). Наличие нормальной пробы Аллена свидетельствует о том, что лучевая артерия хорошо коллатерализована с локтевой артерией, поэтому даже развитие окклюзии лучевой артерии после процедуры может протекать бессимптомно [5, 6]. При применении лучевого доступа нет необходимости в строгом постельном режиме, больной может ходить уже с первых 30–60 мин после завершения процедуры. Все эти особенности делают лучевой доступ особенно привлекательным для проведения КАГ в амбулаторных условиях. Окклюзия лучевой артерии возникла у 3 (2%) больных, что реже, чем отмечено в других исследованиях, в которых этот показатель составлял 4–6% [7–9]. Это обусловлено применением в нашем исследовании катетеров с малым диаметром (4F), а также накопленным исследователями опытом проведения КАГ через лучевой доступ. Одно из условий обеспечения низкой частоты развития осложнений в нашем исследовании – очень тщательный отбор больных для проведения амбулаторной КАГ. Мы не проводили амбулаторное исследование больным с факторами высокого риска осложнений, по данным неинвазивного обследования.

Следует отметить, что в настоящее время при проведении диагностических и лечебных эндоваскулярных процедур через бедренный артериальный доступ применяют специальные закрывающие устройства, позволяющие активизировать больного через 1–2 ч после окончания процедуры и выписать из клиники в день проведения исследования [10, 11]. Однако при их применении риск периферических осложнений выше, чем при лучевом артериальном доступе.

Заключение

Проведение коронарографии в амбулаторных условиях через лучевой артериальный доступ является безопасной и эффективной методикой с низким риском развития осложнений у больных со стабильным течением ИБС без выраженных явлений сердечной недостаточности. Проведение коронарографии в амбулаторных условиях может снизить стоимость исследования благодаря исключению затрат, связанных с необходимостью госпитализации.

Литература

1. Cook S, Togni M, Walpoth N et al. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992–2003. *Eurointervention* 2006; 1: 374–9.
2. Бокерия ЛА, Гудкова ПГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2006; 9–29.
3. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 16: 3–7.
4. Allen EV. Thromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Science* 1929; 178–237.
5. Spaulding C, Lefevre T, Funck C et al. Left radial approach for coronary angiography: Results of a prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 365–70.
6. Slagboom T, Stella P, Kiemeneij F et al. Incidence and outcomes of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40: 156–8.
7. Nagai S, Abe S, Sato T et al. Ultrasonic assessment of vascular complications in coronary angiography and angioplasty after transradial approach. *Am J Cardiol* 1999; 83: 180–6.
8. Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M et al. Direct assessment of almar circulation before transradial coronary intervention by color Doppler ultrasonography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 218–21.
9. Bagger H, Kristensen JH, Christensen PD et al. Routine transradial coronary angiography in unselected patients. *J Invas Cardiol* 2005; 17: 139–41.
10. Vaitkus P. A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary interventions. *J Invas Cardiol* 2004; 16: 243–6.
11. Baim DS, Knopf WD, Hinobara T et al. Suture-mediated closure of the femoral access site after cardiac catheterization: Results of the Suture to Ambulate and Discharge (STAND I and STAND II) trials. *Am J Cardiol* 2000; 85: 864–9.

Л.И.Бурячковская, И.А.Учитель, Э.М.Рогова

Особенности циркулирующих биполярных протромбоцитов и их роль в организме

Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Цель исследования. Выяснить функциональные возможности циркулирующих протромбоцитов и определить их роль в гемостазе и тромбозе.

Материалы и методы. Исследование морфологических и функциональных особенностей протромбоцитов в крови проводили у 54 здоровых добровольцев, 29 больных атопической бронхиальной астмой, 18 больных с различными воспалительными заболеваниями, 14 больных менингитом и 126 самцов крыс.

Результаты. В крови здоровых добровольцев протромбоциты присутствовали в незначительном количестве и не влияли на функциональное состояние тромбоцитов. Гиперкатехоламинемия у крыс вызывала повышение числа протромбоцитов в крови, выброс их из запасного пула в селезенке и продукцию мегакариоцитами. Протромбоциты были функционально инертными и способствовали развитию геморрагических осложнений у больных.

Заключение. Протромбоциты функционально инертны и не способны к осуществлению ими в полной мере основных функций тромбоцитов – адгезии, агрегации и реакции освобождения. Это затрудняет их участие как в процессе нормального гемостаза, так и в транспорте веществ и воспалительных реакциях.

Ключевые слова: тромбоциты, протромбоциты, мегакариоцитопоэз, гемостаз, геморрагии.

L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel, E.M.Rogova

CIRCULATING BIPOLAR PROTHROMBOCYTES AND THEIR ROLE IN THE BODY

Institute of Experimental Cardiology, Moscow

Aim. To elucidate the functionality of circulating prothrombocytes and to define their role in hemostasis and thrombosis.

Materials and methods. The morphological and functional characteristics of prothrombocytes were studied in the blood of 54 healthy volunteers, 29 patients with atopic bronchial asthma, 18 with various inflammatory diseases, 14 with meningitis, and 126 male rats.

Results. Prothrombocytes were present in minor amounts the blood of healthy volunteers and had no effect on platelet function. Rat hypercatecholaminemia caused an increase in the blood count of prothrombocytes, their release from the reserve pool in the spleen and production by megacaryocytes. Prothrombocytes were functionally inert and contributed to the development of hemorrhagic complications in patients.

Conclusion. Prothrombocytes are functionally inert and unable to fully perform the principal functions of platelets, such as adhesion, aggregation, and a release reaction. This hampers their involvement both in a normal hemostatic process and in the transport of substances and inflammatory reactions.

Key words: platelets, prothrombocytes, megacaryocytopoiesis, hemostasis, hemorrhages.

Согласно современным представлениям тромбоциты играют ведущую роль в образовании тромба. Кроме того, они участвуют в иммунных процессах и воспалении, защите организма-хозяина от вирусов и бактерий, в транспорте веществ, регуляции сосудистого тонуса, росте раковых клеток, их метастазировании и уничтожении, в ангиогенезе и ремоделировании сосудов [1–7]. Такая полифункциональность связана со способностью тромбоцитов к активации, которая в свою очередь зависит от их морфофункционального состояния. Еще в начале прошлого века была обнаружена неоднородность пула циркулирующих в крови тромбоцитов, но только в последние десятилетия появились неопровержимые данные о том, что эти различия закладываются на этапе мегакариоцитопоэза [8–10].

В крови человека и животных могут циркулировать удлинённые цилиндрические, биполярной или веретенообразной формы тромбоциты, названные протромбоцитами (ПТ) [11]. Поступление ПТ разной длины в циркулирующую кровь одними из первых в 1987 г. описали M.Tong, P.Seth и D.Penington. Они обнаружили среди тромбоцитов в артериальной и венозной крови взрослых крыс до 6% ПТ. На фоне тромбоцитопении, вызванной введением антитромбоцитарной сыворотки, уже через 24 ч содержание ПТ повышалось до 18% [12]. Вслед за выходом этой работы в свет в том же журнале было опубликовано письмо к редактору, в котором критиковались методы, примененные в этом исследовании, и подвергались сомнению полученные результаты, которые были со скепсисом названы "сюрпризом", а авторы обвинены в публикации артефактов [13].

В том же году в первом номере журнала "Бюллетень ВКНЦ АМН СССР" нами были опубликованы первые данные по исследованию функциональных особенностей ПТ [14]. Однако понадобилось более 10 лет, прежде чем появились доказательства появления ПТ в результате их образования из мегакариоцитов, которые выбрасывают длинные (иногда достигающие 150 мкм) цитоплазматиче-

ские тяжи, проникающие через костно-мозговые синусы в просвет сосудов, где отделяются от материнской клетки и поступают в кровяной ток и уже в циркуляции распадаются на отдельные тромбоциты [15–17]. Вначале происходит перетекание цитоплазмы мегакариоцитов в длинные ветвящиеся отростки, которые и служат основой организации отдельных ПТ. Процесс формирования отростков начинается с одного места на мегакариоците, называемого эрозивным полюсом, в котором одна или более псевдоподий начинают создавать длинные тяжи. В течение 4–10 ч псевдоподии удлиняются, а затем начинается процесс постепенного уменьшения их диаметра и преобразования в ПТ. Уже в этом периоде на протяжении всего ПТ беспорядочно появляются утолщения или набухания, идентичные по размеру тромбоцитам. В дальнейшем длинные ветви ПТ отделяются от материнской клетки, и только после этого с их концов происходит отделение тромбоцитов, а сами они укорачиваются [18].

ПТ преобладают в крови черных носорогов, африканских слонов и арабских тигров. У этих животных обнаружено сниженное содержание в тромбоцитах α -гранул, системы открытых канальцев и повышенное количество митохондрий [19–21]. У здоровых людей в кровеносном русле находится около 1% ПТ. В крови из правого желудочка их содержание значительно выше, чем из левого, что свидетельствует о их продукции в легких из циркулирующих мегакариоцитов [22]. При инкубации *in vitro* сегментация ПТ увеличивается, в основном за счет перераспределения микротрубочек, вплоть до появления четко выраженных дисковидных форм в общей цепи, которые могут отделяться в окружающую среду [23].

ПТ, полученные при культивировании мегакариоцитов *in vitro*, содержат на поверхности гликопротеины (ГП) – ГП Ib и ГП IIb, кольца микротрубочек на концах и повышенное содержание фибриногена, который рассеян в цитоплазме и не связан с мембранными структурами [24]. Возможно, что такое распределение фибриногена связа-

но с тем, что он необходим для формирования ПТ в мегакариоцитах и их отшнуровки. Его концентрация на поверхности синусоидов, местах выхода ПТ в кровотоки, значительно повышена [25].

Важную роль в продукции разных тромбоцитов играет степень полиплоидизации ядра мегакариоцитов [26]. С ней связан уровень содержания в тромбоцитах специфических для них белков. Транскрипционные факторы, поэтины, цитокины, молекулы адгезии и катехоламины являются определяющими для созревания и полиплоидизации мегакариоцитов [27]. Более крупные зрелые мегакариоциты остаются в костном мозге и через фенестры эндотелия высвобождают тромбоциты в циркулирующую кровь. Скорее всего, сами они не проникают в циркуляторное русло. Мелким мегакариоцитам диаметром менее 6 мкм (с низкой плоидностью) легче проникать в кровотоки, где они задерживаются в капиллярах легких и продуцируют тромбоциты. Благодаря этому процессу может пополняться до 10% от общего пула кровяных пластинок [28]. В экспериментах *in vitro* выявили подавление миграционной способности мегакариоцитов при их созревании. Наиболее значительно она снижается при дифференциации >4N, т.е. при повышении плоидности менее вероятен выход мегакариоцитов в кровотоки [29].

Процесс отшнуровки ПТ от мегакариоцитов регулируется большим количеством внеклеточных веществ. Витронектин, фибриноген, фактор Виллебранда активируют отделение. В то же время фактор, выделяемый стромой, коллаген (при взаимодействии с $\alpha 2\beta_1$ -рецептором) ингибирует его [30]. Однако до сих пор нет окончательной ясности в том, как окружающая костная среда регулирует развитие и разделение ПТ на тромбоциты и каковы условия появления их в циркуляторном русле. Рассматривается несколько механизмов, ответственных за этот процесс. Наиболее вероятными могут быть отделение тромбоцитов от концов ПТ после выхода их в циркуляцию, освобождение пластинок в результате взаимодействия ПТ с клетками эндотелия и, наконец, под влиянием сходного с апоптозом механизма, который запускает комплекс внутриклеточного сигнального пути [25].

Большинство исследований, касающихся этих форм тромбоцитов, посвящено механизмам их отделения в ходе мегакариоцитопоэза и регуляции этого процесса. Практически отсутствуют работы, посвященные изучению функций, присущих циркулирующим ПТ, что затрудняет понимание их роли в физиологических и патофизиологических процессах, происходящих в организме.

Материалы и методы

Исследовали кровь 54 здоровых добровольцев (28 мужчин и 26 женщин, средний возраст $31 \pm 4,4$ года), не имеющих хронических заболеваний, без жалоб на состояние здоровья и не обращавшихся к врачам в течение последнего перед исследованием года. Критерием для включения в группу служило отсутствие возможных воспалительных процессов, таких как не ограничивающие трудоспособность легкие простудные заболевания, всевозможные раневые поверхности, стоматологические патологии.

Выделение и хранение концентрата тромбоцитов осуществляли в контейнерах Fenwal PL-1240.

Тромбомассу от 38 доноров (23 мужчины и 15 женщин), средний возраст $36 \pm 6,2$ года, получали двумя способами: "в осадке" и из лейкоцитарной пленки методом "Buffy Coat" [31]. Образцы для исследования брали непосредственно после помещения тромбомассы в мешки для хранения (0-я точка) на 1, 3 и 5-е сутки хранения. Одновременно с этим проводили анализ контроля стерильности.

Процедуру тромбоцитафереза проводили 29 больным атопической бронхиальной астмой (19 женщин и 10 мужчин, возраст 27–42 года) на фоне базовой терапии глюкокортикостероидами с целью снижения содержания IgE и IgG, играющих важную роль в патогенезе заболевания и накапливающихся на поверхности тромбоцитов. Кровь для исследования брали до процедуры тромбоцитафереза и через 1 сут после него.

Группу из 18 больных с различными воспалительными заболеваниями составили 6 больных пневмонией (4 мужчины и 2 женщины, возраст 24–52 года), 8 больных острым пиелонефритом (3 мужчины и 5 женщин, возраст 37–64 года) и 4 больных с абсцессами разной локализации (3 мужчины и 1 женщина, возраст 26–55 лет). Все больные получали лечение антибиотиками, и у них оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме высокочувствительным методом проточной нефелометрии на нефелометре "BN ProSpec".

В исследование включены 14 больных с генерализованными формами менингококковой инфекции (9 мужчин и 5 женщин, возраст 15–72 года), находившихся в стационаре клинической инфекционной больницы №2 г. Москвы. Диагноз ставился на основании клинико-лабораторных и эпидемиологических данных, а также по результатам бактериологического и серологического анализа.

Кровь брали самотеком из локтевой вены утром натощак в состоянии покоя 9:1 в контейнеры с 0,11 моль/л раствором цитрата Na.

Метаболический стресс, вызванный активацией симпатoadреналовой системы, создавали у 126 самцов крыс линии Wistar (массой 250–300 г) с помощью болюсного введения 500 мг/кг 2-дезоксид-Д-глюкозы (2ДГ; "Fluka", Швейцария). Во всех сериях экспериментов первая доза 2ДГ составляла 125 мг/кг, через 15 мин вводили еще 375 мг/кг. Введение препарата и взятие крови проводили через имплантированный в брюшную аорту катетер. Для создания модели со сниженным уровнем катехоламинов крысам удаляли мозговую слюну надпочечников.

Концентрацию эндогенных катехоламинов в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием.

Форму тромбоцитов оценивали в крови, непосредственно при взятии, фиксируемой в 2,5% глутаровом альдегиде (1:30) и помещенной на поликарбонатные фильтры. Подсчет тромбоцитов разных форм проводили в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) "Philips PSEM 550x". Количество пластинок каждой формы выражали в процентах по отношению к общему числу клеток в образце.

Для исследования внутриклеточных структур тромбоцитов 2 мл крови с антикоагулянтом префиксировали в 1% глутаровом альдегиде, отделяли тромбоциты и проводили более жесткую фиксацию 2,5% глутаровым альдегидом. Импрегна-

цию осуществляли 0,1% раствором четырехоксида осмия. Срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали на трансмиссионном электронном микроскопе (ТЭМ) "JEOL"-200 СН.

Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации НПФ "БИОЛА" модели 230LA. Способность к образованию агрегатов малого размера (от 3 до 100 клеток) изучали по спонтанной и индуцированной 0,1 и 0,5 мкмоль АДФ агрегации. Образование агрегатов среднего и большого размера (свыше 100 клеток) оценивали по индуцированной 1,0 и 5,0 мкмоль АДФ агрегации.

Адгезию исследовали с помощью СЭМ. 50 мкл ОТП наносили на адгезивную поверхность, инкубировали 5 мин при комнатной температуре в закрытом бюксе, снимали неприкрепленные клетки с поверхности и фиксировали 2,5% глутаровым альдегидом. Параллельно исследовали тромбоциты, прикрепившиеся к поверхности и оставшиеся в суспензии, которые характеризовали как не способные к адгезии. Подсчет разных форм проводили на 25 полях сканирования, передвигая столики по диагонали, при увеличении 2500 или на 50 полях при увеличении 5000. Для определения количества тромбоцитов (в процентах), способных к адгезии, использовали формулу: $A = N_a \times 100 / (N_a + N_n)$, где A – количество тромбоцитов определенной формы, способных к адгезии; N_a – общее число подсчитанных клеток, прикрепленных к поверхности; N_n – общее число подсчитанных клеток, оставшихся в суспензии.

Способность к эндоэзоцитозу регистрировали с помощью флюориметрии методом АО-теста. Флюоресцентный зонд акридиноый оранжевый (АО) избирательно поглощается и запасается в основном внутри гранул и по его накоплению и освобождению можно судить о функциональном состоянии тромбоцитов.

Статистическую обработку и оценку корреляций с помощью критерия Спирмена осуществляли с помощью компьютерной программы "Statistica 6.0".

Результаты и обсуждение

В крови относительно здоровых лиц тромбоциты морфологически достаточно однородны. В цитратной крови здоровых добровольцев 85–98% (в среднем $94 \pm 5,2\%$) тромбоцитов имели форму дисков. ПТ составляли не более 4% (в среднем $2,4 \pm 0,3\%$) и имели небольшую длину (до 6 мкм). Более длинные, делящиеся или с перетяжками отсутствовали.

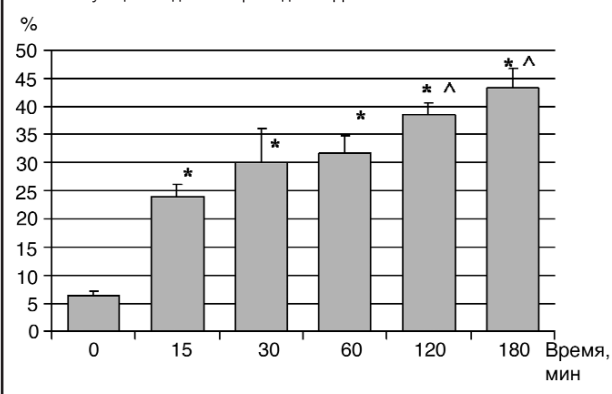
Для тромбоцитов здоровых добровольцев характерно отсутствие способности спонтанно агрегировать. В ответ на добавление 0,1 мкмоль АДФ агрегация составляла $1,7 \pm 0,1$ отн. ед., а в ответ на 5 мкмоль АДФ – $47,8 \pm 3,7\%$. Реакция освобождения, оцениваемая по АО-тесту, достигала $19,2 \pm 1,9$ усл. ед., но не выходила за 22 усл. ед.

Можно говорить о минимальной гетерогенности тромбоцитов у этой группы лиц, чей пул представлен преимущественно дисковидными формами и незначительным количеством ПТ, что ограничивает возможность исследовать эту субпопуляцию.

Максимальное содержание ПТ ($10,2 \pm 2,1\%$) обнаружили в крови иммобилизованных крыс. Спонтанная агрегация отсутствовала, а индуцирован-

Рис. 1. Содержание ПТ в крови крыс в условиях метаболического стресса в зависимости от времени взятия проб после введения 2ДГ.

* $p < 0,05$ по сравнению с первоначальными показателями до введения 2ДГ (0-я точка); ^ $p < 0,05$ по сравнению с показателями на 15-й минуте, соответствующей введению первой дозы 2ДГ.



ная АДФ была снижена, так же как и способность к экзоцитозу. Выявленные особенности морфологии и функций тромбоцитов у крыс могут быть связаны с тем, что эти животные наиболее восприимчивы к эмоциональному стрессу [32].

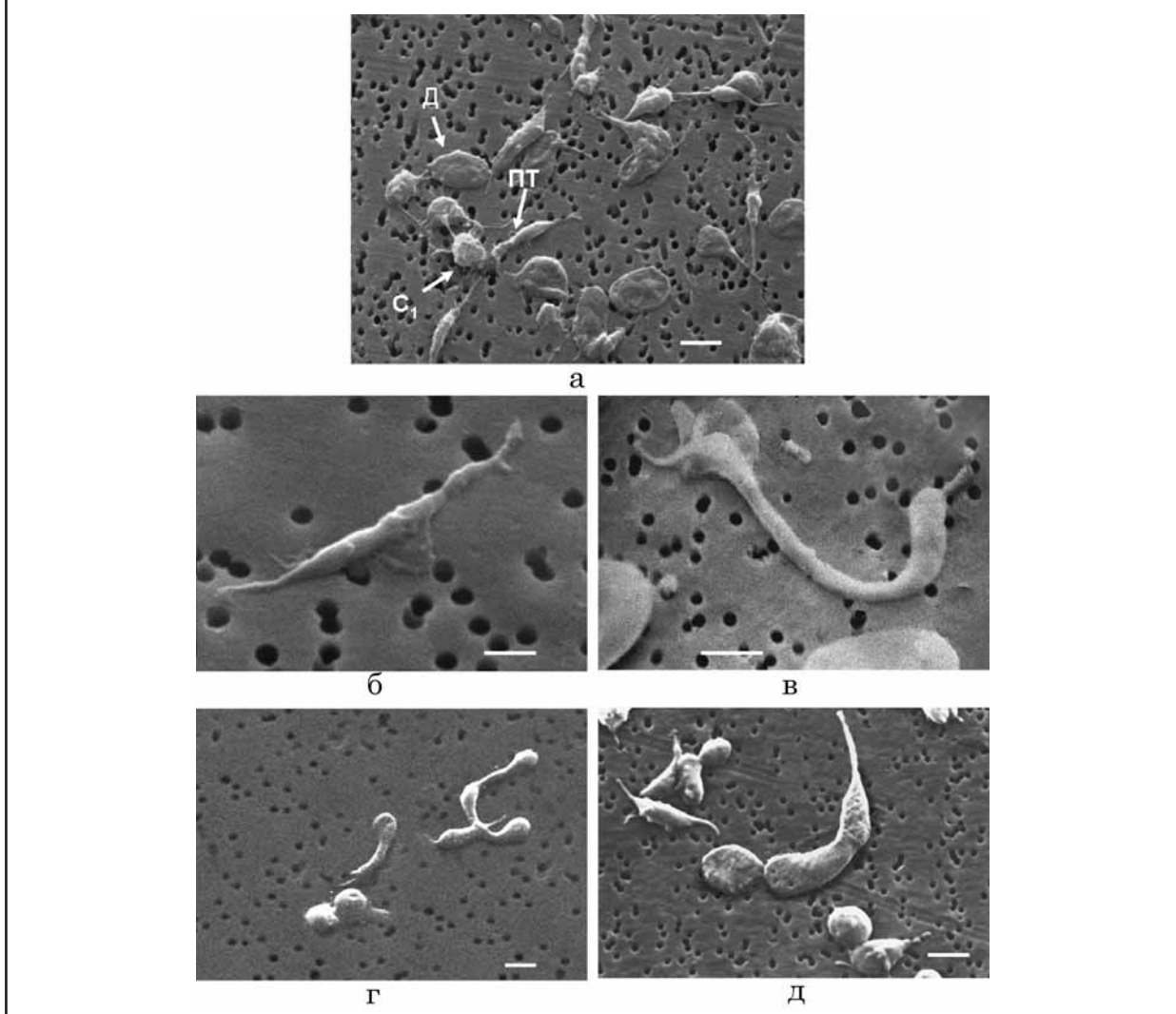
Одним из компонентов стрессовой реакции в организме рассматриваются катехоламины, выброс которых в кровь может вызывать не только изменения в работе сердечно-сосудистой системы, но и влиять на различные параметры крови, в том числе и на тромбоциты. Катехоламины опосредованно через повышение уровней интерлейкинов могут влиять на мегакариопоэз [33], что позволяет предположить, что они могут стимулировать появление в кровотоке протромбоцитов.

Принципиальная трудность, связанная с исследованием причин и взаимосвязи между стрессорной ситуацией и ответом, заключается в количественной оценке стрессорного стимула. В этой связи удобной моделью активации центральной нервной системы является метаболический стресс, вызванный введением 2ДГ.

Исходно в плазме уровень адреналина составлял $0,158 \pm 0,052$ нг/мл, а норадреналина – $0,393 \pm 0,065$ нг/мл. Через 15 мин после введения первой дозы 2ДГ уровень адреналина возрастал примерно в 12 раз. Максимальный его прирост (в 41 раз) наблюдался через 15 мин после введения второй дозы и далее менялся незначительно в течение 2 ч. Общий выброс норадреналина после первой дозы увеличивался в 1,4 раза, а после второй дозы – в 2,7 раза, в дальнейшем он сохранялся повышенным в 2,5 раза.

Через 15 мин после введения 2ДГ на фоне повышения уровня катехоламинов содержание в крови ПТ возрастало почти в 5 раз (рис. 1). Трудно себе представить, что за такой короткий срок это может произойти за счет усиления поэза. Однако, зная, что реально в физиологическом состоянии 1/3 тромбоцитов секвестрируется в селезенку, а под воздействием высоких концентраций катехоламинов они могут достаточно быстро покидать это депо и выбрасываться в кровоток [34], можно предположить именно такой путь появления в крови большого количества ПТ. Это представляется реальным, так как известно, что молодые клетки задерживаются в селезенке, где происходит их дальнейшее созревание. Количество тромбоцитов в крови через 15 мин после введения 2ДГ воз-

Рис. 2. а – дисковидные (Д), сферические (С,) тромбоциты и ПТ в крови крыс в условиях метаболического стресса. СЭМ ($\times 5000$). б, в – отдельные ПТ длиной до 10 мкм веретенообразной формы (б) и с закругленными концами (в; $\times 5000$). г – ПТ с формирующимися на концах дисковидными тромбоцитами ($\times 2500$). д – ПТ с подготовленными к отделению, сформированными дисковидными тромбоцитами ($\times 7000$). 1 бар – 2 мкм.



растало на 31%, что может быть связано именно с выбросом запасавшегося пула из селезенки. Через 2 ч их количество увеличилось еще на 8%.

В то же время наблюдалось появление в образцах более длинных и находящихся на разных стадиях деления ПТ, что может быть связано со стимуляцией стрессового поезда и запуском продукции тромбоцитов из мегакариоцитов, находящихся на ранних стадиях созревания. Такой поворот событий вполне реален, если учитывать, что стадия полиплоидизации и созревания может занимать менее 90 мин после поступления стимула [35].

Различной формы ПТ, встречающиеся в крови крыс, легко отличаются от других форм тромбоцитов, присутствующих в образцах (рис. 2). Были обнаружены ПТ различной длины от 2 до 20 мкм и разной конфигурации – с утолщением в средней части и вытянутые к периферии, с более тонкими концами, напоминающие веретено, а также одинаковой толщины по всей длине с закругленными концами. На дистальных концах отдельных ПТ происходило формирование дисковидных тромбоцитов, которые остаются еще соединенными с основной структурой, находящихся на разных стадиях деления. Большинство биполярных ПТ имело длину 2–4 мкм и закругленные или вытянутые сужающиеся концы. Именно такие более короткие

формы появлялись в первые 15 мин после введения 2ДГ. Это свидетельствует о том, что именно они находились в селезенке. Можно предположить, что в таком виде ПТ остаются после последнего отделения дисковидных тромбоцитов и задерживаются в селезенке для "дозревания". Ко 2-му часу в крови появляются более длинные, делящиеся ПТ. Присутствие делящихся ПТ в пробах подтверждает высказанное ранее предположение о том, что они могут делиться в кровотоке [15].

Ультраструктура ПТ значительно отличается от дисковидных форм тромбоцитов (рис. 3, а). На дистальных концах ПТ концентрируются пучки микротрубочек, которые отличаются плотной упаковкой и способствуют удержанию вытянутой биполярной формы (рис. 3, б). У дисковидных форм микротрубочки располагаются по внутреннему периметру мембраны, при активации они рассеиваются хаотически по цитоплазме и вследствие этого происходит изменение формы [36]. В делящихся ПТ микротрубочки более выражены в сформированном, но еще не отделившемся участке, который в дальнейшем даст начало дисковидным тромбоцитам. Понятно, что именно такое расположение микротрубочек способствует как поддержанию формы и формированию перетяжек на концах ПТ, так и отделению новых дисковидных тромбоцитов. Кроме различия в форме, важнейшим отличием является

Рис. 3. Трансмиссионная электронная микроскопия ПТ.

а – тромбоциты интактных животных ($\times 28\ 000$). На остальных – тромбоциты через 2 ч после введения 2ДГ. *б, в* – ПТ ($\times 40\ 000$); *г* – делящиеся ПТ. Стрелками отмечены места формирования дисковидных тромбоцитов ($\times 10\ 000$). Вставка на фрагменте *б* – увеличено в 5 раз.

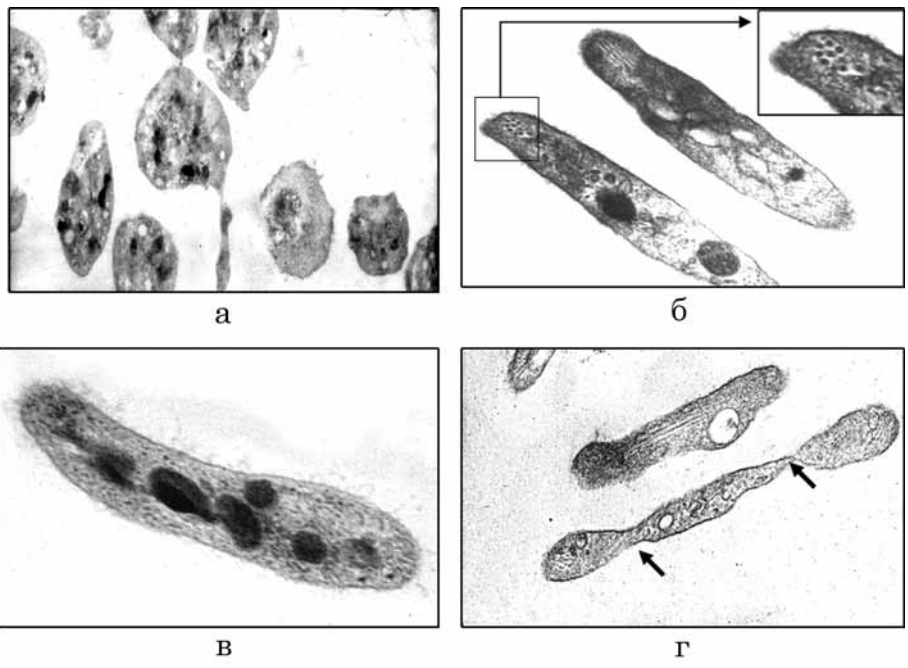
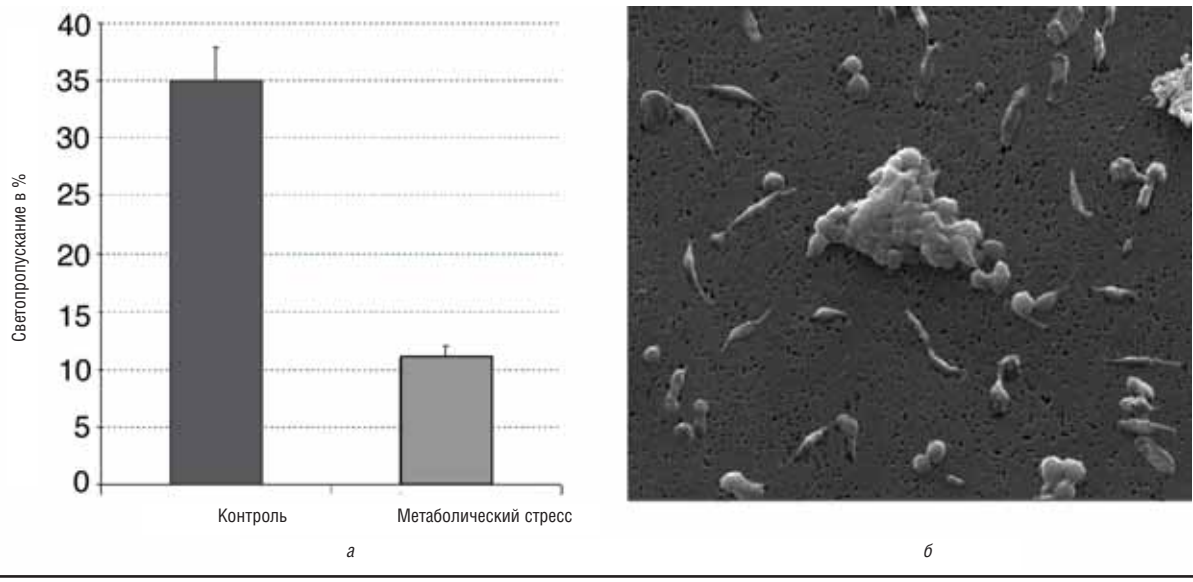


Рис. 4. *а* – 5 мкмоль АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов интактных крыс (контроль) и через 2 ч после введения 2ДГ (метаболический стресс). По оси ординат – величина светопропускания; *б* – морфологическая картина оставшихся в суспензии одиночных тромбоцитов крыс с метаболическим стрессом после окончания процесса агрегации. СЭМ ($\times 2500$).



величина плотных гранул и их количество в ПТ. Для биполярных, размером до 4 мкм ПТ характерно почти двукратное снижение количества гранул ($p < 0,05$) и увеличение их размера ($p < 0,001$). Делящиеся более длинные ПТ имели единичные плотные гранулы, а в отдельных клетках они отсутствовали.

Агрегационная способность тромбоцитов крыс по сравнению с таковой у человека была снижена. У здоровых животных, находящихся в бодрствующем состоянии, агрегация тромбоцитов в крови, взятой через катетер, находилась в пределах 18–42% (рис. 4, *а*). В крови таких животных циркулировало от 4,2 до 7,3 ± 1,7% ПТ, а основную часть (83,0 ± 9,1%) составляли тромбоциты дисковидных форм. Спонтанная агрегация отсутствовала. В условиях метаболического стресса спонтанная агрега-

ция тромбоцитов у крыс также отсутствовала, а индуцированная 5 мкмоль АДФ была снижена ($p < 0,001$). У контрольных крыс 32,8 ± 2,7% тромбоцитов не участвовало в образовании агрегатов и оставались в суспензии. Среди одиночных тромбоцитов находилось и 16,1 ± 1,8% ПТ. Увеличение содержания ПТ в суспензии свидетельствует о том, что они не участвуют в образовании агрегатов и их число по отношению к другим формам растет.

Более ярко это проявляется при метаболическом стрессе (рис. 4, *б*). Вне агрегатов остается 55,2% ПТ. Значительное количество ПТ, не включившихся в состав агрегатов, оставалось в неизменном виде.

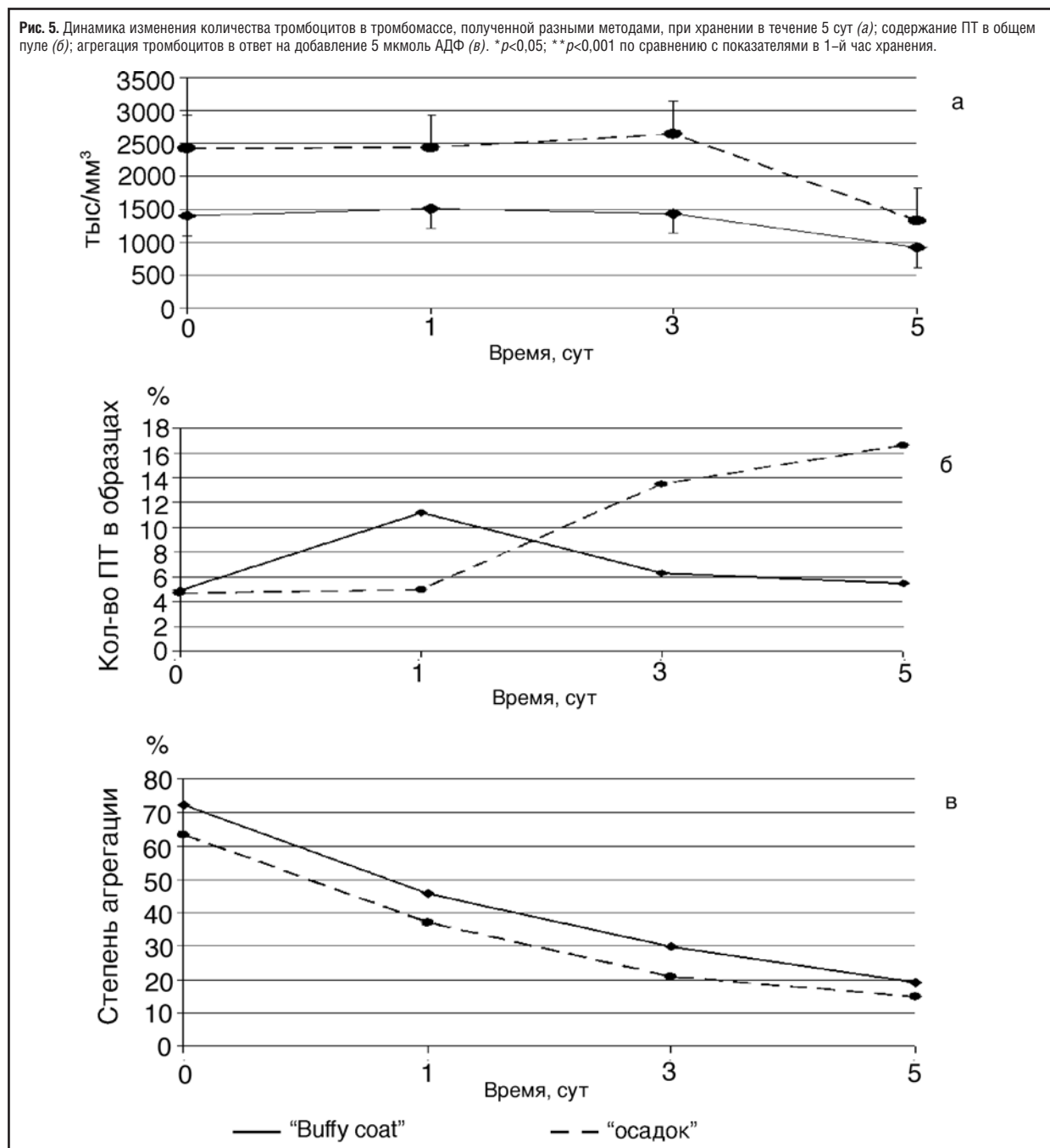
Такая картина подтверждает неспособность ПТ взаимодействовать друг с другом и тромбоцитами других субпопуляций и позволяет сделать вывод

Содержание тромбоцитов разной формы и их агрегация у больных бронхиальной астмой до и после тромбоцитафереза

Группа	Форма тромбоцитов				Агрегация	
	Д	C ₁	C ₂	ПТ	спонтанная	2 мМ АДФ
Здоровые добровольцы	85,3±7,2	11,8±2,7	0	2,0±0,7	1,2±0,1	20,6±1,6
Больные астмой до процедуры	21,2±4,9	74,2±4,5	2,7±1,4	1,5±0,8	1,9±0,4	31,0±4,1
1-е сутки после процедуры	55,5±6,4*	38,3±6,1**	0	8,8±1,5*	1,3±0,2*	16,7±1,5*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по сравнению с данными до процедуры.

Рис. 5. Динамика изменения количества тромбоцитов в тромбомассе, полученной разными методами, при хранении в течение 5 сут (а); содержание ПТ в общем пуле (б); агрегация тромбоцитов в ответ на добавление 5 мкмоль АДФ (в). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями в 1-й час хранения.



об их функциональной инертности в отношении агрегации.

Адгезивные свойства ПТ также были изменены. Только около 1/3 тромбоцитов крыс, пребывающих в метаболическом стрессе, адгезировались к фольге и стеклу. Остальные, неприкрепившиеся, легко смывались с поверхностей. К поверхностям адгезировались активные формы, а неактивные оставались в смывах. Практически все ПТ оказывались среди последних, что свидетельствует об их неспособности выполнять функцию адгезии.

При исследовании агрегации тромбоцитов, оставшихся в смыве после адгезии, в ответ на 5 мкмоль АДФ ни в одном образце агрегация не наблюдалась. Поскольку более 50% пула составляли инертные ПТ, именно они могли снижать агрегационный ответ всего пула.

Реакция освобождения (экзоцитоз). Тромбоциты контрольных крыс способны захватывать флюоресцентный маркер и накапливать его внутри гранул (эндоцитоз). В ответ на стимул они почти полностью высвобождают его в окружающую среду,

удерживая лишь незначительное количество, рассеянное в цитоплазме. Через 2 ч после введения 2ДГ на фоне повышения в крови содержания ПТ способность к эндцитозу возрастала на 28% ($p < 0,05$), а освобождение метки снижалось на $1/3$ ($p < 0,01$). Флюоресцентная микроскопия показала, что метка остается внутри гранул, вызывая ярко-красное свечение. У тромбоцитов, оставшихся в смыве после адгезии, на фоне повышенного на 33% эндцитоза освобождение метки снижалось в 2,5 раза ($p < 0,01$). Это может быть связано с тем, что в ПТ, как и в молодых клетках, внутриклеточные гранулы содержат только небольшое количество веществ и часто даже не визуализируются, так как могут находиться в "слипшемся" состоянии. Этим определяется их повышенный потенциал к эндцитозу. В то же время резкое снижение экзцитоза может зависеть как от потребности клеток в насыщении гранул, так и от нарушения в них такой физиологической функции, как реакция освобождения.

Кроме того, надо отметить, что ПТ не способны взаимодействовать с лейкоцитами и образовывать лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты. При добавлении к образцам тромбоцитов из смыва после адгезии, в которых сконцентрированы ПТ, аутологичных лейкоцитов (1:50) ПТ оставались в суспензии и не участвовали во взаимодействии с лейкоцитами. Это свидетельствует об их инертности и по отношению к участию в воспалительных реакциях.

Демедуляция надпочечников у крыс приводила к тому, что уровень адреналина в плазме крови животных не превосходил предел его хроматографического определения (0,02 нг/мл) ни до, ни после введения 2ДГ. Базальная концентрация норадреналина в плазме крови крыс демедулированными надпочечниками оказалась выше, чем у крыс с интактными надпочечниками. После введения полной дозы 2ДГ концентрация повышалась в 2,5 раза, что было сходным с этими показателями у интактных крыс.

У демедулированных крыс в крови обнаружено не более 4% ПТ ($2,9 \pm 0,6\%$), что ниже этого показателя у тех же животных до операции. Агрегационная активность тромбоцитов не отличалась от показателей у интактных животных. После введения 2ДГ количество ПТ не изменялось, но большинство тромбоцитов имело сферическую форму. Агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ у большинства животных повышалась, что может быть связано с умеренным увеличением (в 2–3 раза) уровня норадреналина, который оказывает активирующее действие на пластинки.

То, что именно высокие дозы катехоламинов приводят к росту числа ПТ, подтверждается выявленным нами ранее фактом значительного увеличения присутствия ПТ в крови больных феохромоцитомой [37].

Для выяснения возможности трансформации тромбоцитов при длительном нахождении в условиях *in vitro* (5 дней) исследовали концентраты тромбомассы, полученные с помощью разных методов – традиционным "в осадке" и с использованием процедуры получения из лейкоцитарной пленки, так называемым "buffy coat".

Во время хранения количество тромбоцитов в тромбомассе менялось. В "buffy coat" уже в 1-е сутки хранения количество тромбоцитов повышалось в среднем на 7,1%, незначительно падало к 3-м суткам и затем понижалось на 5-е сутки (рис. 5,

а). В контейнерах с "осадком" через 1 сут количество пластинок сохранялось исходным, на 3-и сутки оно повышалось на 9,7%, после чего снижалось к 5-му дню. На 1-е сутки хранения в "buffy coat" увеличивалось количество ПТ, среди которых были тромбоциты длиной до 10 мкм. В дальнейшем их число снижалось и к 5-му дню достигало первоначального уровня. В "осадке" сходное, но более выраженное повышение начиналось на 3-и сутки и продолжало расти и к 5-му дню (рис. 5, б).

Спонтанная агрегация во всех исследованных образцах отсутствовала. Индуцированная АДФ (5 мкмоль) агрегация в начале хранения была достоверно выше ($p < 0,01$), чем в донорской крови (рис. 5, в). Однако в дальнейшем она снижалась в зависимости от срока хранения. Это может быть связано как с деградацией тромбоцитов, так и с увеличением количества функционально инертных ПТ, хотя до 3-х суток агрегация сохранялась в пределах нормальных величин.

Повышение общего количества тромбоцитов и увеличение числа ПТ в контейнерах при 5-дневном хранении *in vitro* и сохраняющейся контролируемой стерильности можно объяснить присутствием в них циркулирующих мегакариоцитов, которые нам удалось выявить при микроскопии. По разным данным, в венозной крови здоровых лиц присутствует от 1 до 20 мегакариоцитов на 1,5 мл. С учетом того, что один мегакариоцит может продуцировать от 10^3 до 6×10^4 тромбоцитов, достаточно попадания в контейнер нескольких мегакариоцитов, чтобы значительно повысить количество тромбоцитов. Мощным регулятором тромбоцитопоэза в данных условиях могут служить цитокины, которые вырабатываются лейкоцитами, находящимися в тромбомассе. Есть данные, что содержание интерлейкинов (ИЛ) зависит от величины контаминации лейкоцитами [38]. Это относится в первую очередь к ИЛ-1, ИЛ-6 и TGF- β , уровень которых постепенно возрастает к 5-му дню хранения. В то же время содержание ИЛ-8 повышается уже в 1-е сутки. Быстрое появление ПТ в условиях *in vitro* позволяет предположить, что и в организме человека *in vivo* они могут образовываться не только в костном мозге, но и из циркулирующих мегакариоцитов.

У больных атопической бронхиальной астмой, которая часто сопровождается воспалительной реакцией, отмечены повышенная активность тромбоцитов и накопление на их поверхности IgE и IgG. С целью снижения содержания этих иммуноглобулинов (Ig), играющих важную роль в патогенезе заболевания, у больных проводили процедуру тромбоцитафереза, удаляя из организма до 60% тромбоцитов (в среднем их оставалось $102,4 \pm 9,7$ тыс/мм³). Количество тромбоцитов восстанавливалось до первоначального уровня через 1 сут (исходно $295,7 \pm 31$ тыс/мм³, затем $316,6 \pm 27$ тыс/мм³). После процедуры тромбоцитафереза почти в 6 раз увеличивалось число ПТ (см. таблицу).

Такая картина свидетельствует о стимуляции мегакариотопоэза и включении пути быстрой выработки тромбоцитов для пополнения утраченного пула. Агрегационный ответ снижался, спонтанная агрегация исчезала у всех больных, а индуцированная была даже ниже нормальных величин у большей части больных. Это может быть связано с повышением количества неактивных функционально инертных ПТ.

Тот факт, что ИЛ регулируют мегакариоцитопозы и в то же время их уровень повышается при воспалительных процессах разной природы, позволяет нам предположить, что это может повлиять на появление в крови разных субпопуляций тромбоцитов.

У больных пневмонией, острым пиелонефритом, с гнойными абсцессами содержание СРБ белка в крови было повышенным (>5 мг/дл). Известно, что его повышение сопровождается увеличением уровня цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли- α . На этом фоне в 3–4 раза увеличивалось содержание ПТ ($p < 0,001$).

Еще более выраженной была клиническая картина у больных менингитом и менингококкемией, при которых уровень цитокинов может быть повышен в сотни раз. При генерализованных формах менингококковых инфекций у больных развивается тромбогеморрагический синдром, для разных фаз которого характерны либо тромбозы, либо геморрагические явления.

У 8 больных количество тромбоцитов в момент взятия крови сохранялось в пределах нормальных величин и наблюдалась гиперкоагуляция. Основную часть пула составляли тромбоциты, находящиеся на разных стадиях активации. Содержание ПТ повышалось ($8,6 \pm 0,7\%$) по сравнению с содержанием их у здоровых добровольцев, и в основном ПТ имели веретенообразную форму. Отмечена повышенная способность тромбоцитов к эндцитозу флюоресцентного маркера ($35,3 \pm 4,1$ усл. ед., $p < 0,05$). У всех больных наблюдалась высокая спонтанная агрегация ($2,3 \pm 0,4$ отн. ед.), но в то же время индуцированная 5 мкмоль АДФ агрегация у 5 из них была ниже границ нормы ($21,4 \pm 2,2\%$), а в образцах после регистрации оставалось $58,4 \pm 6,7\%$ одиночных, не вошедших в агрегаты тромбоцитов. Это свидетельствует об их рефрактерности, приобретенной в результате повышения в крови активирующих веществ, в первую очередь АДФ.

Противоположная картина была обнаружена у 6 больных с выраженными геморрагическими явлениями. У всех этих пациентов наблюдались гипокоагуляция и тромбоцитопения. Количество тромбоцитов не превышало 100 тыс/мм³. При этом в крови половину пула составляли ПТ ($46,4 \pm 5,2\%$). У 1 больного, который умер от желудочного кровотечения, их количество превышало 50% пула. Остальная часть пула была представлена дисковидными формами и мелкими (менее 1,5 мкм), с гладкой поверхностью, сферическими формами тромбоцитов. Спонтанная агрегация у всех больных этой группы отсутствовала. Индуцированная АДФ агрегация была снижена ($22,3 \pm 3,1$ отн. ед.), что еще раз подтверждает функциональную инертность ПТ. Кроме того, на фоне повышенной способности к захвату флюорохрома ($38,2 \pm 3,7$ усл. ед., $p < 0,001$ по сравнению с показателями здоровых лиц) наблюдалось снижение его выброса ($21,8 \pm 1,1$ усл. ед., $p < 0,001$). Сходную картину мы наблюдали у больных феохромоцитомой. Несмотря на принципиальные различия в факторах, на фоне которых в крови повышается число ПТ, их вклад в функциональное состояние всего пула одинаков, что свидетельствует об их инертности, несмотря на то что это молодые формы.

Заключение

Принципиальные различия в морфологии и функциональной активности тромбоцитов закладываются на этапе мегакариоцитопозы, и большинство качеств, характерных для этих форменных элементов, даны им при рождении.

Сами по себе ПТ функционально инертны и не способны к осуществлению ими в полной мере основных функций тромбоцитов – адгезии, агрегации и реакции освобождения. Это затрудняет участие ПТ как в процессе нормального гемостаза, так и в транспорте веществ и воспалительных реакциях. Однако, будучи молодыми клетками, они содержат все необходимые для жизнедеятельности белки, которые передаются отделяющимся от них дисковидным тромбоцитам, уже функционально активным. Можно предположить, что интенсивное включение такого пути позы в условиях тромбоцитопении, с одной стороны, может быть связано с необходимостью быстрого пополнения утраченного пула тромбоцитов, а с другой – сокращения одновременного выброса пластинок с гемостатическим потенциалом. Особенно важно это в условиях повышенного содержания в крови агонистов тромбоцитов, наблюдаемого при стрессе или воспалении. Так организм защищается от повышения гемостатической реактивности тромбоцитов. Хотя могут быть ситуации, при которых на фоне повышения потребления тромбоцитов и тромбоцитопении в крови преобладают ПТ. Это способствует развитию геморрагий, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Таким образом, появление ПТ в крови – это и физиологический процесс, и защитная реакция, но в ряде случаев оно может приводить и к катастрофическим последствиям.

Литература

1. Маркосян АА. Физиология тромбоцитов. Л.: Наука, 1970.
2. Weyrich A, Zimmerman G. Platelets: signaling cells in the immune continuum. *Trends Immunol* 2004; 25 (9): 489–95.
3. Gupta G, Massague J. Platelets and metastasis revisited: a novel fatty link. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1691–3.
4. Gawaz M, Langer H, May A. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3378–84.
5. Massberg S, Konrad I, Schurzinger K et al. Platelets secrete stromal cell-derived factor 1alpha and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. *J Exp Med* 2006; 203 (5): 1221–33.
6. Coppinger J, Cagney G, Toomey S et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Hemostas Thromb Vasc Biol* 2004; 103 (6): 2096–104.
7. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev* 2005; 19 (2): 111–23.
8. Hartwig J, Italiano J. The birth of the platelet. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1580–6.
9. Gladwin A, Martin J. The control of megakaryocyte ploidy and platelet production: biology and pathology. *Int J Cell Cloning* 1990; 8: 291–8.
10. Kosaki G. In vivo platelet production from mature megakaryocytes: does platelet release occur via proplatelets? *Int J Hematol* 2005; 81 (3): 208–19.
11. Becker R, de Bruyn P. The transmural passage of blood cell into myeloid sinusoids and the entry of platelets into the sinusoidal circulation: A scanning electron microscopic investigation. *Am J Anat* 1976; 145: 183–9.
12. Tong M, Seth P, Penington D. Proplatelets and stress platelets. *Blood* 1987; 69 (2): 522–8.
13. Trowbridge A. Proplatelets and stress platelets. *Blood* 1987; 70 (2): 600.

14. Бурычкова Л.И., Маркосян Р.А. Морфо-функциональные особенности биполярных форм тромбоцитов. *Бюл. ВКНЦ АМН СССР*. 1987; 1: 66–72.
15. Italiano J, Lecine P, Shivdasani R, Hartwig J. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol* 1999; 147 (6): 1299–312.
16. Junt T, Schulze H, Chen Z et al. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science* 2007; 317 (5845): 1767–70.
17. Schulze H, Shivdasani R. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1717–24.
18. Italiano J, Patel S, Hartwig J. Mechanisms of proplatelet elaboration. *J Thromb Haemost* 2007; Suppl. 1: 18–23.
19. Du Plessis L, Botha A, Stevens K. Morphology of rhinoceros platelets. *J Morphol* 1999; 239 (3): 245–53.
20. Du Plessis L, Stevens K. Blood platelets of the African elephant. *J Comp Pathol* 2002; 127 (2–3): 208–10.
21. Jobson E, Muirhead D, Wood R et al. Ultrastructural observations on the platelets of the Arabian tahr (*Hemitragus jayakari*). *Anat Histol Embryol* 2002; 31 (3): 148–250.
22. Handagama P, Feldman B, Jain N et al. Circulating proplatelets: isolation and quantitation in healthy rats and in rats with induced acute blood loss. *Am J Vet Res* 1987; 48 (6): 962–5.
23. Hattori A, Soga N, Mito M et al. Stress platelets in normal individuals and patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells* 1992; 18 (2): 281–94.
24. Choi E, Nichol J, Hokom M et al. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood* 1995; 85 (2): 402–13.
25. Larson M, Watson S. Regulation of proplatelet formation and platelet release by integrin alpha IIb beta3. *Blood* 2006; 108 (5): 1509–14.
26. Ravid K, Lu J, Zimmel J, Jones M. Roads to polyploidy: The megakaryocyte example. *J Cellular Physiol* 2002; 190: 7–20.
27. Slayton W, Wainman D, Li X et al. Developmental differences in megakaryocyte maturation are determined by the microenvironment. *Stem Cells* 2005; 23 (9): 1400–8.
28. Stenberg P, Levin J. Mechanisms of platelet production. *Blood Cells* 1989; 15 (1): 23–47.
29. Mathur A, Hong Y, Wang G, Erusalimsky J. Assays of megakaryocyte development: surface antigen expression, ploidy, and size. *Methods Mol Biol* 2004; 272: 309–22.
30. Larson M, Watson S. A product of their environment: Do megakaryocytes rely on extracellular cues for proplatelet formation? *Platelets* 2006; 17 (7): 435–40.
31. Mrowiec ZR, Oleksowicz L, Dutcher JP et al. A novel technique for preparing improved buffy coat platelet concentrates. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21 (1): 25–33.
32. Судаков КВ, Юматов ЕА, Ульянинский ЛС. Системные механизмы эмоционального стресса. Механизмы развития стресса. Казань: ИТШИИЦ, 1987; 52–79.
33. Frost R, Nystrom G, Lang C. Epinephrine stimulates IL-6 expression in skeletal muscle and C2C12 myoblasts: role of c-jun NH2-terminal kinase and histone deacetylase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286 (5): E809–17.
34. Комахидзе М.Е. Селезенка. М.: Наука, 1971.
35. Wang Z, Zhang Y, Kamen D et al. Cyclin D3 is essential for megakaryocytopoiesis. *Blood* 1995; 86: 3783–8.
36. White J. An overview of platelet structural physiology. *Scanning Microsc* 1987; 1 (4): 1677–700.
37. Бурычкова Л.И., Потапова Г.Н., Учитель И.А., Арабидзе Г.Г. Особенности морфологии тромбоцитов у больных феохромоцитомой. *Кардиология*. 1999; 6: 49–53.
38. Wadhwa M, Seghatchian M, Lubenko A et al. Cytokine levels in platelet concentrates: quantitation by bioassays and immunoassays. *Brit J Haematol* 1996; 93 (1): 225–34.

Э.М.Тарарак, О.П.Ильинская, Ю.Г.Антропова, В.А.Мишина,
Н.И.Калинина, Н.В.Радюхина

Использование животных с генетически маркированными клетками костного мозга для доказательства их участия в ремоделировании сонной артерии крысы после повреждения

Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Цель исследования. Экспериментальное изучение происхождения клеток, участвующих в развитии гиперплазии интимы (образования неинтимы) после баллонной ангиопластики сонной артерии химерных крыс с генетически маркированными клетками костного мозга.

Материалы и методы. Исследование проведено на экспериментальной модели гиперплазии интимы сонной артерии после баллонной ангиопластики у радиационных костно-мозговых химер между самками и самцами крыс линии Вистар. В качестве маркера клеток костного мозга использовалась Y-хромосома самцов крыс, которые служили донорами костного мозга для облученных самок. Для выявления Y-хромосомы применяли высокочувствительный метод гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) для изолированных клеток сосудистой стенки.

Результаты. В области репарации артерии у химерных животных с генетически маркированными клетками костного мозга значительную долю (38%) составляли клетки, несущие маркер донорских клеток – Y-хромосому, что свидетельствует о костно-мозговом происхождении этих клеток. Большая часть таких клеток была локализована в неинтиме и давала положительную реакцию на α -актин, что определило гладкомышечную природу этих клеток.

Заключение. Получены экспериментальные доказательства участия клеток костно-мозгового происхождения в развитии неинтимы, в том числе приходящих с кровью костно-мозговых клеток.

предшественников гладкомышечных клеток – основных клеточных элементов неоинтимы. Положительные результаты использования метода гнездовой ПЦР свидетельствуют о перспективности его возможного применения для установления источника происхождения клеток.

Ключевые слова: радиационные костно-мозговые химеры, баллонная ангиопластика, неоинтима, клетки костно-мозгового происхождения, гнездовая ПЦР.

E.M.Tararak, O.P.Ilyinskaya, Yu.G.Antropova, V.A.Mishina, N.I.Kalina, N.V.Radyukhina

USE OF ANIMALS WITH GENETICALLY LABELED BONE MARROW CELLS FOR EVIDENCE OF THEIR PARTICIPATION IN THE REMODELING OF THE RAT CAROTID ARTERY AFTER DAMAGE

Institute of Experimental Cardiology, Moscow

Aim. To experimentally study the origin of the cells involved in the development of intimal hyperplasia (neointimal formation) after balloon angioplasty of the carotid of chimeric rats with genetically labeled bone marrow cells.

Materials and methods. The study was conducted on an experimental model of carotid intimal hyperplasia after balloon angioplasty in the radiation bone marrow chimeras between male and female Wistar rats. As a marker of bone marrow cells, the authors used the Y chromosome from the male rats that served as bone marrow donors for the irradiated females. For Y-chromosome detection, they employed the highly sensitive method the nesting polymerase chain reaction (PCR) for isolated vascular wall cells.

Results. The cells carrying the marker of donor cells – the Y chromosome were a major portion (38%) at the site of arterial reparation in the chimeric animals with genetically labeled bone marrow cells, which is indicative of the bone marrow origin of these cells. The bulk of these cells was located in the neointima and yielded a positive reaction to α -actin, which determined the smooth muscle nature of these cells.

Conclusion. There is experimental evidence for the involvement of bone marrow cells in neointimal formation, including those blood-coming bone marrow cell precursors of smooth muscle cells, the major neointimal cell elements. The positive results of using the nesting PCR suggest that it is a candidate for establishing the source of the origin of the cells.

Key words: radiation bone marrow chimeras, balloon angioplasty, neointima, cells of bone marrow origin, nesting polymerase chain reaction.

Очаговое скопление гладкомышечных клеток (ГМК) в интима артерий – гиперплазия интимы – играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. В основе общепринятой концепции развития гиперплазии лежит представление о том, что в условиях повреждения стенки артерии вследствие хирургического вмешательства или развития атеросклеротического поражения ГМК меди дедифференцируются и мигрируют в интиму. Здесь в результате избыточной пролиферации и синтеза этими клетками компонентов межклеточного матрикса развивается гиперплазия интимы [1–4], следствием чего является частичное или даже полное закрытие просвета сосуда.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что костный мозг может поставлять в поврежденную стенку сосуда циркулирующие в крови предшественники как для ГМК, так и для эндотелиальных клеток. На животных показано, что такие клетки-предшественники участвуют в новообразовании интимы артерий при экспериментальной аллотрансплантации органов, после механического повреждения сосудов, а также при экспериментальном атеросклерозе [5–8].

О костно-мозговом происхождении клеток, образующих неоинтиму, свидетельствует и ранее выполненное нами иммуноцитохимическое и гистоавтордиографическое исследование процесса репарации участка сонной артерии крысы, поврежденного баллонным катетером. Было показано, что на ранней стадии процесса развивается острая воспалительная реакция, в которой участвуют нейтрофилы, моноциты-макрофаги и недифференцированные клетки гематогенного происхождения, а на поздней в очаге репарации появляются клетки, несущие специфические мар-

керы ГМК α -актин и смугелин. Исследование кинетики пролиферации этих клеток с помощью бромдезоксипридина показало, что они имеют скорее гематогенное, чем местное происхождение [9].

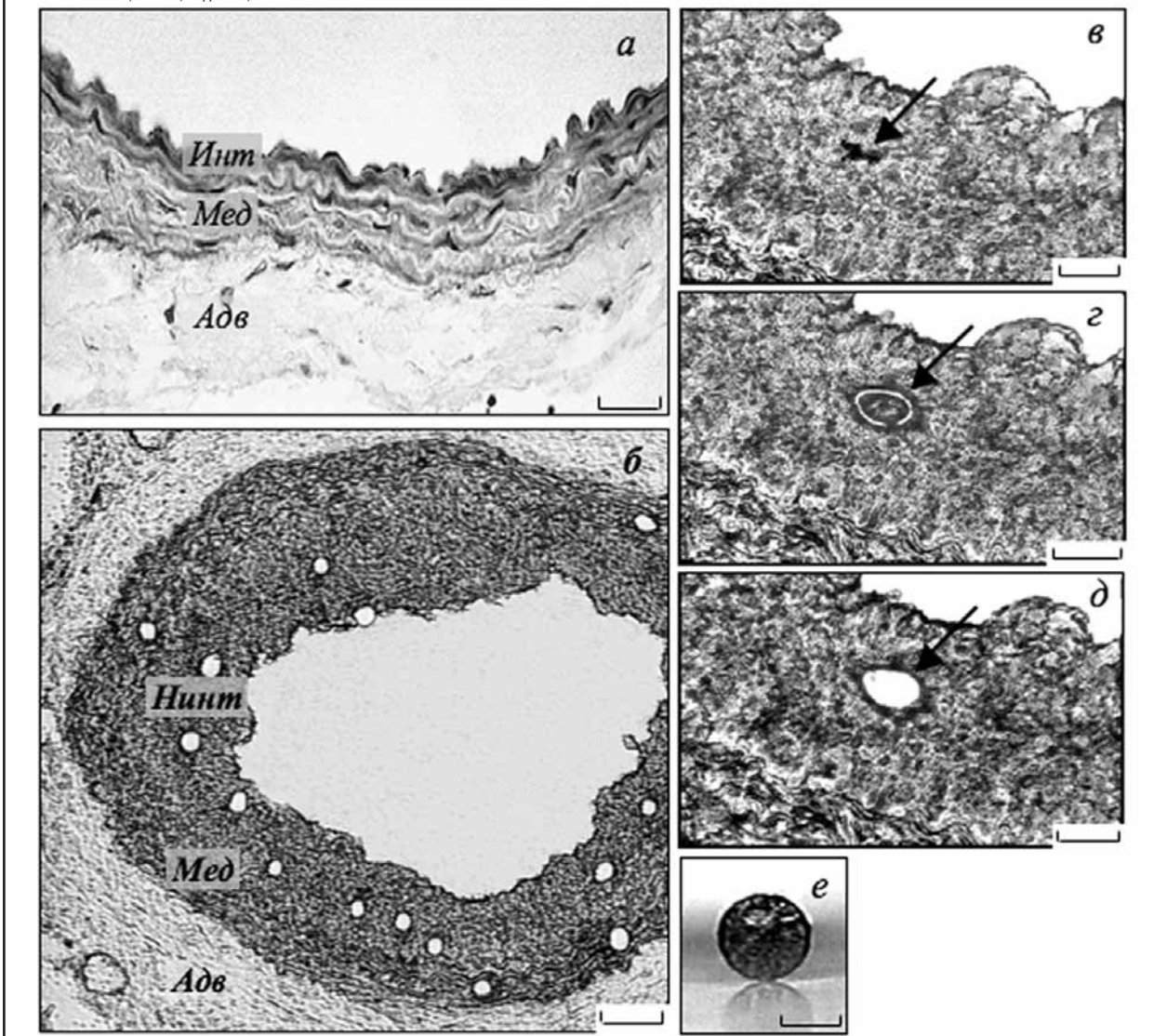
Цель работы – выявление клеток костно-мозгового происхождения в области формирования неоинтимы сонной артерии у радиационных костно-мозговых крысиных химер. Клетки костно-мозга химерных самок были заменены клетками костного мозга самцов, что позволило идентифицировать клеточные элементы костно-мозгового происхождения по наличию в них Y-хромосомы. Для выявления последней использовали высокочувствительный метод гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволивший проводить анализ ДНК в единичных клетках, изолированных из стенки артерии.

Материалы и методы

Опыты проведены на 12 самках крыс линии Вистар с исходной массой 170 г, которых облучали летальной дозой 9 Гр (мощность дозы 0,17 Гр/мин) для получения радиационных костно-мозговых половых химер. Через сутки после облучения животным внутривенно вводили суспензию клеток костного мозга самцов (3×10^7 кл/мл).

Через 6 мес после облучения проводили ПЦР-анализ ДНК клеток костного мозга химер на наличие в них Y-хромосомы (SRY-область) для подтверждения успешной репопуляции костного мозга клетками самца и определения степени химеризма. Для выявления фрагмента Y-хромосомы самца были использованы праймеры, имевшие следующую последовательность нуклеотидов: прямой – 5'-GGA GAG AGG CAC AAG TTG GC-3', обратный – 5'-CTT CAG TCT CTG CGC CTC CT-3'; про-

Рис. 1. Нормальная и гиперплазированная стенка сонной артерии крысы. *а* – интактный сосуд; *б* – артерия через 14 сут после баллонной ангиопластики: видна стенка сосуда после проведенной лазерной микродиссекции отдельных клеток у химеры №3; *в-е* – последовательность этапов лазерной микродиссекции отдельной содержащей α -актин клетки из неоинтимы: *в* – выбор интенсивно окрашенной содержащей α -актин клетки (указано стрелкой); *г* – выбранная клетка, содержащая α -актин, обведена лазерным лучом (указано стрелкой); *д* – вырезанная клетка извлечена с помощью второго лазерного луча (указано стрелкой); *е* – вырезанная клетка на дне пробирки.
 Обозначения: Инт – интима, Нинт – неоинтима, Мед – медия, Адв – адвентиция.
 Масштаб: *а* – 20, *б* – 40, *в-д* – 10, *е* – 5 мкм.



Результаты анализа ДНК изолированных клеток (n=127) гиперплазированной стенки сонной артерии химерных и контрольных крыс, а также мазков крови последних после проведения электрофореза продуктов ПЦР на наличие Y-хромосомного маркера

Образцы	Область локализации клеток	Число вырезанных клеток	Число Y-положительных клеток		
			+	-	всего*
Химерные:					
№1	Неоинтима	15	6	2	8 (53)
	Медия	10	4	-	4 (40)
	Адвентиция	6	1	2	3 (50)
№2	Неоинтима	15	2	1	3 (20)
	Медия	10	2	-	2 (20)
	Адвентиция	5	-	1	1 (20)
№3	Неоинтима	15	5	2	7 (47)
	Медия	11	3	1	4 (36)
	Адвентиция	7	0	4	4 (47)
	Всего...	94	23	13	36 (38)
Контрольные:					
Самка	Неоинтима	10	0	0	(0)
	Медия	5	0	0	(0)
	Адвентиция	4	0	0	(0)
	Мазок крови (лейкоциты)	10	0	0	(0)
	Всего...	29	0	0	(0)
Самец	Неоинтима	10	7	3	(70)
	Медия	6	4	2	(67)
	Адвентиция	8	7	1	(88)
	Мазок крови (лейкоциты)	9	8	1	(89)
	Всего...	33	26	(79)	

Примечание. "+", "-" – содержащие α -актин клетки и не содержащие α -актин клетки, * – в скобках указано количество клеток в процентах.

дукт амплификации – 345 п. о. Для определения степени химеризма готовили эталонные пробы ДНК контрольных животных, в которых смешивали ДНК самки и самца. При сравнении эталонных проб, содержащих 0, 20, 40, 60, 80 и 100% ДНК самца с пробами ДНК, выделенного из клеток костного мозга химер, оказалось, что степень химеризма составила 80%.

Далее у химерных животных повреждали обшую сонную артерию с помощью баллонного катетера Фогарти 2F ("Baxter", США) по стандартной методике [2], применявшейся нами ранее для получения неоинтимы [10]. Обезболивание проводили с помощью внутривенного введения кетамина (10 мг/кг), местно наносили лидокаин. Извлечение сонных артерий у крыс производили на 14-е сутки от начала эксперимента после эвтаназии животных с помощью кетамина (20 мг/кг). Материал замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C.

Из замороженных сосудов готовили срезы толщиной 7 мкм. Для идентификации ГМК на срезах препараты фиксировали в холодном ацетоне и окрашивали с помощью моноклональных антител, распознающих α -актин гладких мышц (anti-SM- α -actin, "DAKO", США), по стандартному протоколу с использованием вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой (secondary biotinylated anti-mouse antibodies, "Vector Laboratories", США), и дальнейшей визуализацией с помощью диаминобензидина. Антитела использовали в разведении 1:100. На окрашенных срезах проводили лазерную микродиссекцию α -актинположительных и α -актинотрицательных клеток неоинтимы с использованием системы Laser Dissection Microscope ("Zeiss", ФРГ) с микроманипулятором и лазерной установкой (PALM). Схема выполненных микроманипуляций представлена на рис. 1, а–е. Комплекс позволял при большом увеличении микроскопа идентифицировать любую специфически окрашенную (или неокрашенную) клетку и с помощью лазерного луча вырезать из нее ядро с окружающей цитоплазмой. Затем в условиях, максимально исключающих какую-либо контаминацию, вырезанный фрагмент клетки с ядром переносили в микроцентрифужную пробирку для последующего проведения ПЦР. Из каждой неоинтимы вырезали по 10–15 клеточных ядер. Наряду с клетками неоинтимы в работе исследовали клеточные элементы других оболочек поврежденной сонной артерии (адвентиции и меди), а также лейкоцитов крови контрольных животных. В общей сложности из всех образцов было извлечено и проанализировано 127 ядер.

В каждом из изолированных ядер с помощью гнездовой ПЦР выявляли специфический фрагмент Y-хромосомы крысы по описанной ранее методике [11], в соответствии с которой проводили два раунда амплификаций по 30 циклов в каждом, используя две пары праймеров. В первом раунде амплифицировали основной фрагмент ДНК, используя внешнюю пару праймеров, а во втором – внутреннюю пару праймеров, комплементарных последовательностям, лежащим внутри основного ампликона. Общее число циклов составляло 60, что обеспечило высокую чувствительность метода, необходимую при работе с малым количеством исходной ДНК, содержащейся в одном клеточном ядре.

Для амплификации использовали протокол и реактивы из коммерческого набора "SuperScript" 10342-053 ("Invitrogen", Нидерланды). В качестве праймеров использовали следующие последовательности олигонуклеотидов: 1) внешней пары праймеров для первого раунда ПЦР: прямой праймер – 5'-CAGGCTGAAAGGCTTGTAG-3', обратный праймер – 5'CCCATGTTTGGTCCACATAG-3'; продукт амплификации – 549 п.о.; 2) внутренней пары праймеров для второго раунда ПЦР: прямой – 5'-GCTGGTGATTTGCAGAGTGA-3', обратный – 5'-GAATGTTTCGATTCGACTGG-3'; продукт амплификации – 128 п. о.

Для проведения гнездовой ПЦР извлеченные из стенки сосуда ядра автоматически переносили в пробирки с 30 мкл раствора протеиназы К ("Boeringer Mannheim", Германия) в буфере для ПЦР и инкубировали 1 ч при 50°C. Затем инактивировали протеиназу К в течение 10 мин при 95°C, после чего в пробирку вносили 20 мкл буфера для ПЦР с 1 ед. Taq-полимеразы таким образом, чтобы конечная концентрация в объеме 50 мкл составляла 200 мкл/л dNTP, добавляли 30 мкл/л праймеров, 0,05% детергента W-1 и 1,5 мМ/л MgCl₂ в буфере для ПЦР. Температурный режим для первого раунда: 95°C – 3 мин, 95°C – 60 с, 62°C – 60 с, 72°C – 1 мин 12 с (все по 30 циклов), 72°C – 7 мин. После завершения первого раунда амплификации 2 мкл полученного продукта переносили в другие пробирки, содержащие 48 мкл реакционной смеси с тем же составом реагентов, и проводили второй раунд ПЦР. Температурный режим для второго раунда: 95°C – 3 мин, 95°C – 60 с, 58°C – 60 с, 72°C – 1 мин 12 с (все по 30 циклов), 72°C – 7 мин. После завершения второго раунда ПЦР 10 мкл продуктов ПЦР, полученных в результате амплификации ДНК, разделяли и идентифицировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. По наличию полосы, соответствующей длине 128 п. о., судили о наличии или отсутствии Y-хромосомы в исследуемой клетке, а следовательно, о ее донорском или реципиентном происхождении.

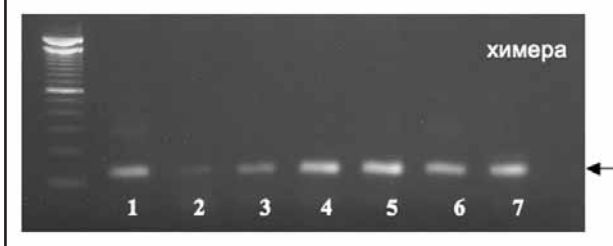
Результаты и обсуждение

Результаты гистологического исследования показали, что к 14-м суткам эксперимента во всех исследованных образцах поврежденных сосудов как у нормальных, так и у химерных крыс сформирована неоинтима, состоявшая из нескольких слоев клеток (см. рис. 1, б). Иммуноцитохимическое окрашивание антителами к α -актину показало, что популяция этих клеток гетерогенна: в ней присутствовали как α -актинположительные, так и α -актинотрицательные элементы, что соответствовало ранее полученным нами данным [9].

После лазерной микродиссекции из стенки сосуда произвольно выбранных клеток ядерную ДНК анализировали с помощью гнездовой ПЦР и последующего электрофореза ПЦР-продуктов на наличие специфического фрагмента Y-хромосомы крысы. На рис. 2 в качестве примера представлен результат разделения с помощью электрофореза продуктов гнездовой ПЦР для ДНК, выделенной из клеток неоинтимы на 14-е сутки после баллонной ангиопластики у химеры №3.

Сводные данные, полученные при анализе всех образцов выделенной ДНК, приведены в таблице. Видно, что в области репарации сосудистой стенки у химерных животных значительную долю

Рис. 2. Результат электрофореза продуктов ПЦР при анализе ДНК на наличие Y-хромосомного маркера в изолированных клетках (1-7) неоинтимы сонной артерии химерной крысы №3. (→) – полосы, соответствующие длине в 128 п.о. Y-хромосомного фрагмента ДНК.



(38%) составляют клетки, несущие маркер донорских клеток – Y-хромосому. Наличие этого маркера свидетельствует о костно-мозговом происхождении клеток. Большинство из них располагалось в неоинтиме и несли маркер ГМК – α -актин. Наряду с ними здесь же находились и α -актинотрицательные клетки донорского происхождения. α -актинположительные клетки, несущие Y-маркер, были обнаружены также и в медиэ артерии. В адвентиции сосуда располагались в основном α -актинотрицательные клетки донорского происхождения. Учитывая полученные нами ранее данные о присутствии в неоинтиме на 14-е сутки наряду с ГМК также и моноцитов-макрофагов и недифференцированных элементов [9], можно полагать, что α -актинотрицательные клетки относятся к последней категории клеток.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют об участии ГМК костно-мозгового происхождения в образовании неоинтимы и репарации медиэ артериальной стенки у крыс. Они согласуются с ранее полученными данными японских исследователей, которые обнаружили у мышинных химер 63% ГМК костно-мозгового происхождения в неоинтиме и 46% – в медиэ в области репарации бедренной артерии через 4 нед после повреждения. Эксперименты были проведены на летально облученных мышах дикого типа, у которых кроветворение восстанавливали с помощью клеток мышей линии ROSA26, экспрессирувавших маркерный ген β -галактозидазы [8].

Основываясь на полученных нами результатах, можно заключить, что в процессе репарации в поврежденную область сосуда с током крови наряду с гематогенными элементами, участвующими в ранней стадии заживления [9], проникают циркулирующие в крови клетки-предшественники ГМК. Эти клетки пролиферируют и дифференцируются как в зрелые элементы формирующейся неоинтимы, замещающей разрушенную интиму, так и в медиальные ГМК, восполняя их частичную утрату.

Таким образом, в настоящей работе с помощью метода гнездовой ПЦР получены экспериментальные доказательства участия клеток костно-мозгового происхождения в репарации сосудистой стенки, в том числе клеток-предшественников ГМК, которые являются основным клеточным элементом образованной неоинтимы. Положительный опыт применения метода гнездовой ПЦР, использованного в нашей работе, свидетельствует о возможности его применения для установления источника происхождения тех или иных клеток, участвующих в репаративных процессах.

Авторы приносят благодарность заведующей лабораторией Гематологического научного центра РАМН проф. Н.И.Дризе за консультацию и помощь в работе при получении радиационных костно-мозговых химер и доктору Ж.-Л.Хиллебрандсу за помощь при выполнении работы по лазерной микродиссекции и гнездовой ПЦР.

Литература

1. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 1983a; 49 (2): 208–15.
2. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Ibid* 1983b; 49 (3): 327–33.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362 (6423): 801–9.
4. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RS, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis. *New perspectives and therapeutic strategies. Nat Med* 2002; 8 (11): 1249–56.
5. Hillebrands J-L, Klatter FA, Rozing J. Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 3: 380–7.
6. Hillebrands J-L, van den Hurk BMH, Klatter FA et al. Recipient origin of neointimal vascular smooth muscle cells in cardiac allografts with transplant arteriosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19 (12): 1183–92.
7. Saiura A, Sata M, Hirata Y et al. Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7 (4): 382–3.
8. Sata M, Saiura A, Kumisato A et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ibid* 2002; 8 (4): 403–9.
9. Ильинская О.П., Кудряшова Е.Ю., Антропова Ю.Г. и др. Происхождение клеток неоинтимы, образованной в сонных артериях крыс после баллонной ангиопластики. *Цитология* 2003; 45 (7): 678–89.
10. Kudryashova E, Bashtrikov P, Bochkov V et al. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis. *Histochem Cell Biol* 2002; 118 (4): 281–90.
11. Hillebrands J-L, Klatter FA, Bart MH et al. Origin of neointimal endothelium and α -actin-positive smooth muscle cells in transplant arteriosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107 (11): 1411–22.

*

М.М.Руда, Т.И.Арефьева, О.Н.Выборов, М.И.Трипотень,
Т.В.Балахонова, Е.В.Парфенова, Ю.А.Карпов

Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

MMRuda, TIArefyeva, ONVyborov, MITripoten, TVBalakhonova, EV.Parfenova, YuA.Karpov

ENDOTHELIAL CELL PRECURSORS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT DIA- BETES MELLITUS

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно при сопутствующем сахарном диабете (СД), лежит в основе развития сердечно-сосудистых осложнений, значительно ухудшая прогноз [1]. Одной из основных причин эндотелиальной дисфункции на молекулярном уровне является нарушение локальной продукции оксида азота (NO), отвечающего за вазодилатацию, ингибирующего агрегацию и агрегацию тромбоцитов, предотвращающего миграцию и пролиферацию клеток, разрастание атеросклеротической бляшки. На клеточном уровне дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиальных клеток, происходящими под длительным или повторяющимся воздействием сердечно-сосудистых факторов риска [2, 3]. Важным звеном в предупреждении дисфункции эндотелия является его эффективная регенерация [4, 5].

По современным представлениям, циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК) представляют собой пул клеток, которые участвуют в репарации эндотелия путем замещения поврежденных клеток, а также в неоваскуляризации ишемизированных тканей [4, 6–10] (рис. 1). Впервые популяция ПЭК была изолирована из моноклеарной фракции циркулирующих клеток крови в 1997 г. T.Ashahara и соавт. [7]. Эти клетки характеризуются экспрессией ряда специфичных для незрелых клеток-предшественников и зрелого эндотелия поверхностных клеточных маркеров (CD34, CD133, рецепторов 2-го типа к фактору роста сосудистого эндотелия – VEGF-R2 – и др.) [4, 11, 12]. Помимо периферической крови [13–15] ПЭК могут быть получены из костного мозга [16] и пуповинной крови [10]. В основном ПЭК относят к популяции гематопозитических CD34+ стволовых клеток (несущих на своей поверхности антиген CD34). Однако они были обнаружены и среди мезенхимальных клеток костного мозга, не несущих этого антигена (CD34–). Помимо того, резидентные стволовые клетки некоторых тка-

ней, например сердца или жировой ткани, в определенных условиях также могут приобретать эндотелиальный фенотип [11].

Путь ПЭК из костного мозга до сосудистого эндотелия может быть разделен на три этапа (см. рис.1). Сначала эти клетки мобилизуются и высвобождаются из костного мозга при участии ряда цитокинов и факторов роста (I). Затем, попадая в кровотоки, они направляются к местам повреждения сосудов и ишемии тканей – миграция (II). На последней стадии ПЭК частично включаются в область дефекта эндотелия сосудистой стенки, частично участвуют в формировании новых сосудов – васкулогенезе (III) [17].

Локальная микросреда костного мозга, так называемая ниша стволовых клеток, состоящая из фибробластов, остеобластов и эндотелиальных клеток, регулирует нахождение стволовых клеток в покое или их мобилизацию. Под действием ишемии, индуцирующей мобилизацию ПЭК, цитокины – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор-1 стромальных клеток (SDF-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др. – блокируют взаимодействие между стволовыми и стромальными клетками костного мозга, что позволяет стволовым клеткам высвободиться из костного мозга, проходить через эндотелий синусоидов и выходить в кровоток [11, 18] (см. рис. 1).

После высвобождения стволовых клеток из костного мозга происходит их направленная миграция и встраивание в зоны ишемии или сосудистого повреждения [11, 18]. Эти процессы объединили в понятие "хоуминг". Предполагается, что хоуминг представляет собой последовательность хорошо скоординированных механизмов привлечения ПЭК в поврежденную сосудистую стенку и зоны ишемии, включающих хемотаксис, адгезию и трансэндотелиальную миграцию, после чего происходит дифференцировка ПЭК в зрелые эндотелиальные клетки [11].

В зависимости от времени появления в процессе культивирования *in vitro* выделяют два ти-

па ПЭК – «ранние» и «поздние». «Ранние» ПЭК представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, включающую несколько клонов, способных дифференцироваться в «поздние». Общими для обоих типов являются фенотипические признаки, характерные для эндотелия. В то же время они различаются по морфологии, пролиферативной активности, способности к выживанию, по профилям экспрессии генов, а в ответ на добавление *in vitro* VEGF – по продукции NO, способности к формированию трубочек и встраиванию в сосудистый эндотелиальный монослой. Несмотря на эти различия, оба типа клеток вносят сходный вклад в неоваскулогенез *in vivo* [19].

Воздействие сердечно-сосудистых факторов риска, приводящих к апоптозу [3] зрелого эндотелия путем механического (артериальная гипертензия) и метаболического (гиперлипидемия, СД, другие обменные нарушения) повреждения стенок сосудов, отрицательно влияет также на количество и функциональное состояние ПЭК. Снижение количества циркулирующих ПЭК у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском может происходить по нескольким причинам. Считают, что факторы риска могут влиять на мобилизацию и продолжительность жизни ПЭК, поскольку они модулируют уровень окислительного стресса, активность NO-синтазы и различные физиологические процессы. Так, например, СД, по последним данным, не только напрямую нарушает функциональные способности ПЭК, но и повреждает "костно-мозговую нишу", которая в норме обеспечивает созревание стволовых клеток и их мобилизацию [20]. Альтернативным объяснением является истощение ограниченного ресурса ПЭК в ходе продолжающегося повреждения эндотелия. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, как и у больных ИБС, не только снижается количество ПЭК, но и ускоряется процесс их старения по сравнению с этими показателями у больных с низким сердечно-сосудистым риском или практически здоровых людей [4, 21]. Возможно, эти механизмы являются одной из причин снижения количества ПЭК в циркулирующей крови у больных ИБС, даже на фоне ишемии, которая является мощным стимулом к мобилизации и выходу предшественников в кровь [11]. По некоторым данным, низкий уровень циркулирующих ПЭК является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [22].

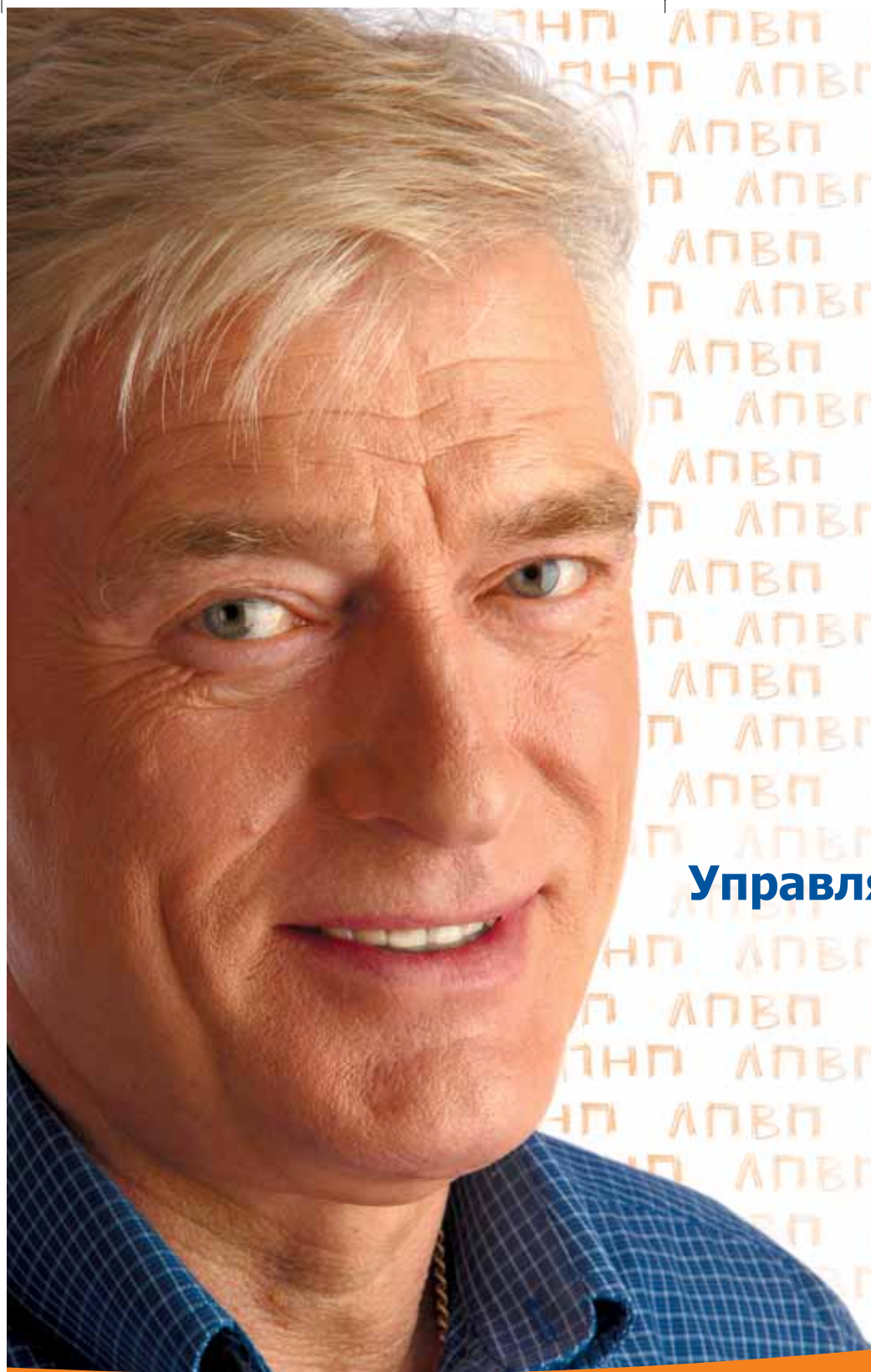
Напротив, рядом исследований показана четкая связь между повышением количества циркулирующих ПЭК и снижением риска сердечно-сосудистых осложнений [22, 23], что подчеркивает сосудопротективное действие ПЭК. Так, у пациентов с рестенозами внутри стентов после чрескожных коронарных вмешательств отмечается снижение количества циркулирующих ПЭК и нарушение их адгезивной способности [24]. Напротив, при введении в системный кровоток культивированных ПЭК [25] или увеличении их количества *in vivo* с помощью статинов [26], эстрогена [27], G-CSF или физической нагрузки [28] улучшается реэндартализация, подавляется формирование неоинтимы и предотвращается рестенозирование [12, 28–30]. Эндогенные или вве-

денные извне ПЭК участвуют не только в восстановлении эндотелиального слоя поврежденных сосудов, но и улучшают процесс реэндартализации искусственных сосудистых шунтов как на различных моделях у животных, так и у людей [31–33]. Кроме того, восстановление эндотелиального слоя с помощью ПЭК может представлять новый подход к профилактике развития атеросклероза [30].

Исходя из роли ПЭК в реэндартализации, существует предположение, что количество циркулирующих ПЭК и ряд их характеристик могут рассматриваться как новый метод оценки функционального состояния и целостности эндотелия. По некоторым данным, имеется корреляция между количеством циркулирующих ПЭК и функциональным состоянием эндотелия [4]. Однако следует отметить, что пока таких работ немного.

Основными методами оценки состояния сосудистой стенки являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение некоторых биохимических маркеров. Определение с помощью УЗИ зависимой от потока вазодилатации (ЗПВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией является общепринятым неинвазивным методом выявления эндотелиальной дисфункции [34–38] и коррелирует с функциональным состоянием коронарных артерий [6, 39]. Была продемонстрирована прямая корреляция между снижением ЗПВД и количеством циркулирующих ПЭК у лиц с факторами сердечно-сосудистого риска или больных ИБС по сравнению с контролем [4, 40]. Толщина комплекса интимомедиа (ТИМ) – показатель структурных изменений при атеросклерозе [41], измерение жесткости и растяжимости общих сонных артерий, так же как и ЗПВД, является прогностически значимым методом оценки состояния сосудистой стенки [42]. Повреждение эндотелия и его дисфункция неизбежно приводят к снижению эластичности сосудов, что обычно наблюдается по мере старения организма. Выявлена корреляционная зависимость между уменьшением количества циркулирующих ПЭК и снижением эластичности стенки сонных артерий, возникающих с возрастом [43].

Показано, что NO, продуцируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), не только влияет на тонус сосудов и оказывает вазопротективное действие [44, 45], но и является физиологическим регулятором мобилизации стволовых клеток и предшественников в "костно-мозговую нишу" [18]. Повышение уровня NO в локальной микросреде костного мозга индуцируется гипоксией [46]. Увеличение концентрации NO в периферической крови сопровождается ростом количества циркулирующих ПЭК [47]. Показано, что эндогенный [48, 49] или введенный извне [50] NO регулирует пролиферацию, мобилизацию и функциональные характеристики ПЭК. По некоторым данным, ПЭК сами экспрессируют ген eNOS и способны продуцировать NO, подтверждая тем самым свое отношение к клеткам с эндотелиальным фенотипом [51]. Кроме того, некоторые гормоны, цитокины и ростовые факторы, например эстроген, эритропоэтин, VEGF, индуцируют высвобождение ПЭК из костного мозга в циркулирующую кровь и последующую реэндартализацию поврежденных артерий



РАЗГЛЯДИ ЧЕЛОВЕКА ЗА ЦИФРАМИ

Управляй холестерином!


**Борис
Щербаков**
народный артист России

- Достижение целевого уровня холестерина ЛПНП у 8 из 10 пациентов при использовании стартовой дозы 10мг¹
- Опыт применения у миллионов пациентов²
- Широкая программа клинических исследований GALAXY, включающая более 60 000 пациентов²
- КРЕСТОР входит в список ДЛО³

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. Shepherd J, et al. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 11C-19C.
2. www.crestor.info, www.rosuvastatininformation.com
3. Приложение к Приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 2 октября 2006г. №2240-Пр/06.

119334 Москва, Россия,
ул.Вавилова, д.24, стр.1
тел.: (495) 799 56 99
факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 

и предотвращают гиперплазию неоинтимы опосредованно через eNOS [52–54]. Роль eNOS подтверждается снижением индуцированной VEGF мобилизации ПЭК у нокаутированных по гену eNOS мышей. При этом введение этим мышам ПЭК извне восстанавливало процесс неоваскуляризации в ишемизированной конечности [53].

СД типа 2, как отмечалось ранее, оказывает повреждающее действие на ПЭК и их мобилизацию из "костно-мозговой ниши". Длительная инкубация этих клеток в среде с высокой концентрацией глюкозы приводит к зависимому от дозы снижению количества и пролиферативной активности как "ранних", так и "поздних" ПЭК, ускорению старения, нарушению миграции и способности к образованию трубочек "поздними" ПЭК. Негативное действие повышенной концентрации глюкозы на ПЭК связано с подавлением синтеза NO; глюкоза снижает активность eNOS и концентрацию NO в обоих типах ПЭК. Отрицательное влияние повышенного уровня глюкозы нивелируется при инкубации ПЭК с донатором NO – нитропруссидом натрия, и усугубляется при добавлении ингибиторов eNOS [55, 56]. Известно, что реэнтотелизация после баллонной ангиопластики у больных СД замедлена. На мышах было показано, что нарушение реэнтотелизации происходит по причине функциональной несостоятельности ПЭК при СД. При этом различий в степени экспрессии VEGF найдено не было, в то время как экспрессия eNOS была достоверно снижена в сравнении с таковой у дикоого типа мышей [57].

При обследовании клинически здоровых молодых лиц с инсулинорезистентностью также определено достоверное снижение ПЭК в кровотоке, что коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [40]. Не исключено, что исходно снижение количества этих вазопротективных клеток в крови является независимым фактором риска раннего развития атеросклероза и его осложнений у больных СД.

В нашей работе, используя метод поточной цитофлуориметрии, мы исследовали количество циркулирующих клеток-предшественников (ЦКП) (CD34+) у 76 больных в возрасте 49–60 лет (средний возраст 55,6 года) и сопоставляли с ЗПВД плечевой артерии, ТИМ, β -индексом жесткости, коэффициентом релаксационности общих сонных артерий. Из них 32 пациента были в группе стабильной стенокардии (СС), 26 пациентов – в группе с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST в течение первых 24 ч от начала симптомов и 18 человек – с доказанным отсутствием ИБС, но наличием таких факторов риска, как артериальная гипертензия или гиперлипидемия – ГЛ (группа контроля). У 50% больных с СС и 30% больных с ОКС отмечены нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак, или нарушенная толерантность к глюкозе, или СД типа 2).

Общее количество циркулирующих предшественников (CD34+-клеток) было достоверно снижено у больных с ОКС на 39,3% ($p=0,002$) и имело тенденцию к снижению (на 18,5%) у больных с СС ($p=0,063$) по сравнению с их количеством в контрольной группе (рис. 2). У боль-

ных ИБС по сравнению с контролем было выявлено нарушение ЗПВД: ОКС, $p=0,018$; СС, $p=0,150$ (рис. 3), увеличение ТИМ: ОКС, $p=0,022$ и СС, $p=0,042$ (рис. 4). Количество циркулирующих CD34+-клеток прямо коррелировало с ЗПВД: $R=0,274$, $p=0,026$ (рис. 5). Таким образом, у больных различными формами ИБС отмечается снижение количества ЦКП в периферической крови, что ассоциировано с нарушением функции эндотелия, по данным УЗИ.

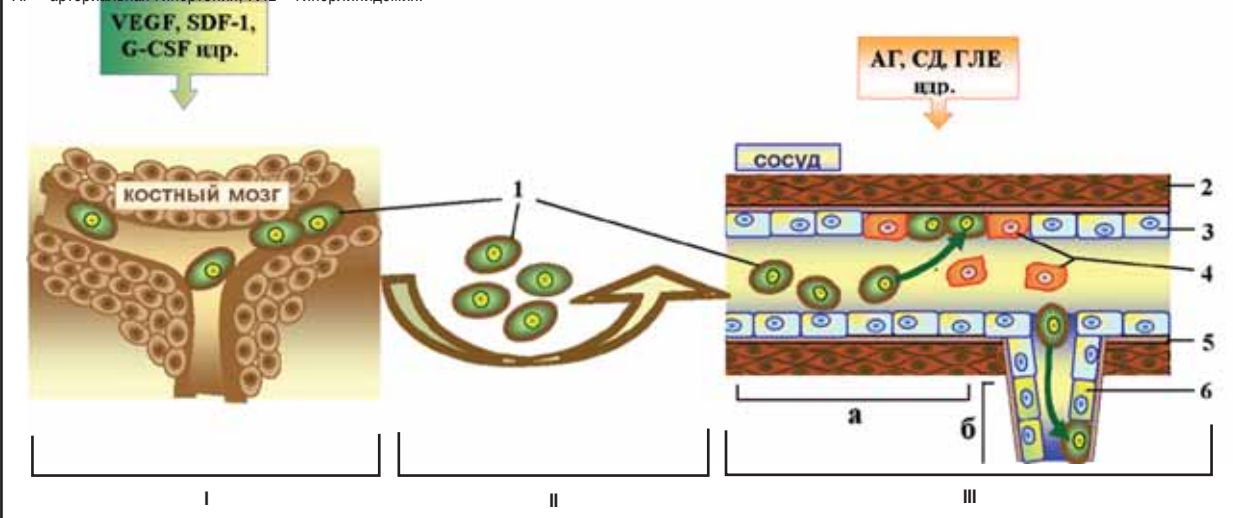
При исследовании влияния сопутствующих нарушений углеводного обмена на количество циркулирующих CD34+-клеток у больных ИБС было установлено (рис. 6), что при СС лица с нарушением углеводного обмена характеризуются достоверным снижением CD34+-клеток в циркулирующей крови по сравнению с их содержанием у больных группы контроля ($p=0,031$) и тенденцией к снижению по сравнению с этими показателями у больных с СС без нарушений углеводного обмена ($p=0,081$). В то же время при ОКС значимых различий в подгруппах с наличием и отсутствием сопутствующих нарушений углеводного обмена не обнаружено, несмотря на то что в целом по группе количество этих клеток было меньше как в группе контроля, так и в группе больных с СС ($p=0,032$).

По-видимому, острая ишемия миокарда и наличие выраженного повреждения сосудистой стенки вызывают аккумуляцию значительной части клеток-предшественников в соответствующих зонах, что приводит к снижению их количества в периферической крови и, возможно, нивелирует вклад нарушенного углеводного обмена. При стабильном течении ИБС роль хронической ишемии и постоянного повреждения сосудистой стенки в снижении количества ЦКП, безусловно, остается ведущей (в том числе не исключено, что это происходит за счет истощения костно-мозгового ресурса, а также непосредственного повреждения этих клеток постоянным воздействием различных факторов риска, что приводит к их ускоренному старению и досрочному апоптозу). Вместе с тем нарушения углеводного обмена являются, очевидно, одним из наиболее значимых дополнительных факторов, определяющих уменьшение количества клеток-предшественников в циркуляции. Понимание механизмов, посредством которых СД типа 2 и другие нарушения углеводного обмена могут влиять на количество и функциональное состояние клеток-предшественников, важно для разработки эффективных методов коррекции эндотелиальной дисфункции и стимуляции неоваскуляризации (образование коллатералей) у этих больных.

Анализ литературы и полученные собственные данные позволяют заключить, что количество ЦКП в периферической крови больных ИБС, в том числе с сопутствующими нарушениями углеводного обмена, может рассматриваться как один из параметров оценки состояния функции эндотелия, а дальнейшее изучение их функциональных характеристик и попытки применения в профилактических и терапевтических целях, безусловно, являются целесообразными.

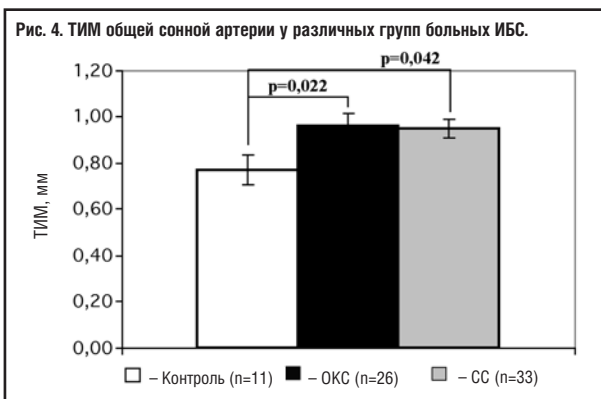
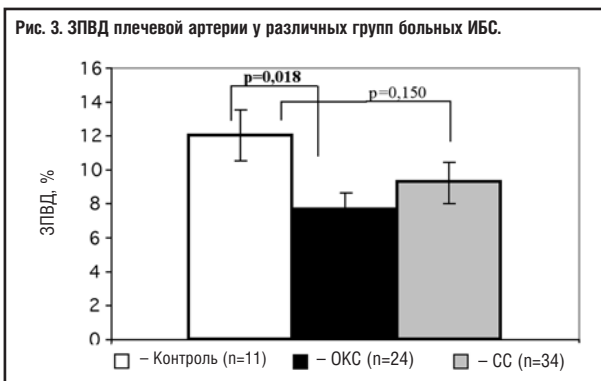
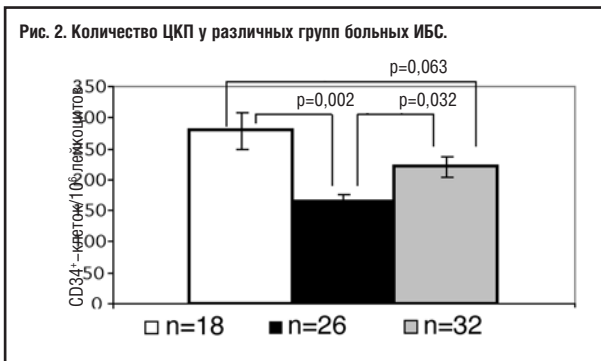
Большой интерес представляет также изучение количества и функциональных характери-

Рис. 1. Выход предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга в кровотоки, участие в репарации поврежденного эндотелия и формировании новых сосудов. I – мобилизация; II – миграция; III – встраивание в поврежденный эндотелиальный слой (а) и участие в формировании новых сосудов (б). 1 – ПЭК; 2 – гладкомышечные клетки; 3 – зрелый эндотелий; 4 – поврежденные различными факторами риска эндотелиоциты; 5 – внеклеточный матрикс; 6 – созревающие ПЭК.
 VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия; SDF-1 – фактор-1 стромальных клеток; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
 АГ – артериальная гипертензия; ГЛЕ – гиперлипидемия.

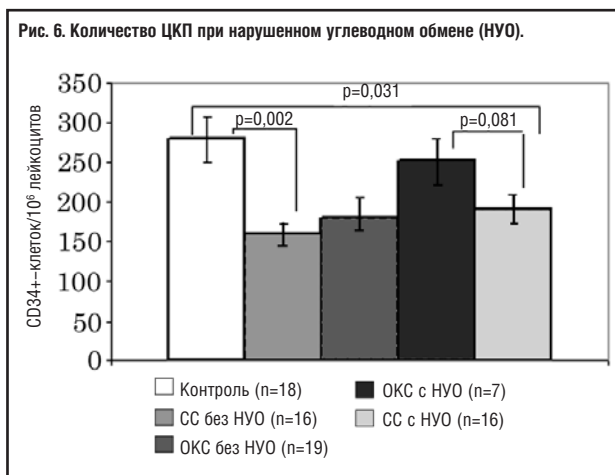
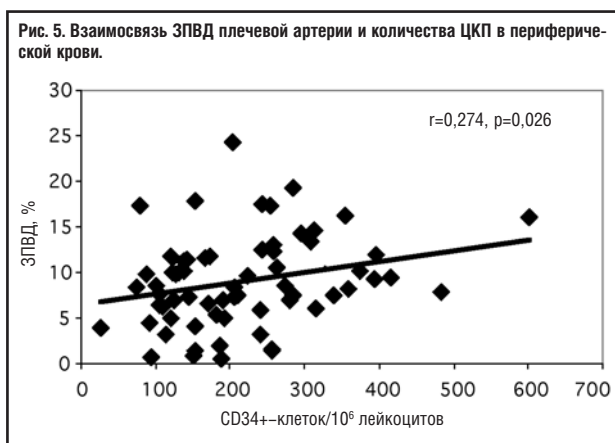


стик ПЭК при сочетании ИБС с сопутствующим как СД типа 2, так и СД типа 1, повышающего риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 4 раза. Различия в патогенезе, клиническом течении и лечении этих двух заболеваний, наконец, характерные возрастные отличия не могут не сказаться не только на клиническом течении ИБС, но и на функциональных характеристиках ПЭК. Так, например, острая гипогликемия, чаще встречающаяся при инсулинотерапии, увеличивает экспрессию VEGF – одного из мощнейших стимуляторов ангиогенеза и выброса ПЭК в кровотоки [58]. Однако этот факт не дает оснований считать, что у пациентов с СД типа 1 количество ПЭК больше, чем у больных СД типа 2. Кроме того, гипергликемия тоже повышает экспрессию VEGF и рецепторов 2-го типа к нему (VEGF-R2). Поэтому необходимо изучение механизмов воздействия на ПЭК как гипогликемии, так и гипергликемии. По данным L.Sibal и соавт., у молодых людей с СД типа 1 отмечено нарушение функции эндотелия (ЗПВД была достоверно снижена, а ТИМ увеличена), в то время как количество различных (CD34+, CD133+) фракций циркулирующих предшественников, подсчитанное с помощью поточной цитофлуориметрии, было достоверно меньше, чем у здоровых лиц. Более того, была выявлена корреляционная зависимость между количеством CD133+-клеток и ЗПВД [59].

Поскольку циркулирующие ПЭК вносят существенный вклад в реэндотелизацию и неоваскуляризацию, увеличение количества этих клеток и/или изменение их характеристик представляется крайне привлекательным терапевтическим инструментом [11]. Генетические или приобретенные дефекты мобилизации, направленной миграции, встраивания в эндотелиальный слой и дифференцировки ПЭК могут нарушать восстановительный процесс в стенке сосудов, а также формирование новых сосудов. Возможные методы терапевтического воздействия заключаются в регуляции этих процессов с помощью таких факторов роста, как VEGF, фактора роста фибробластов (FGF) и др. [58, 60–63], цитокинов



(G-CSF, SDF-1 и др.) [64, 65], эритропоэтина [66, 67], ангиопоэтина [58, 60] и др.; лекарственных



препаратов (статинов [68, 69], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [70], нитратов [71]) или трансплантации аутологичных или аллогенных ПЭК, популяция которых была культивирована или модифицирована *ex vivo* [33]. На моделях экспериментальных животных оба этих подхода успешно работают [17], и можно предположить, что их совмещение приведет к усилению терапевтического эффекта.

Как отмечалось ранее, ПЭК могут применяться для реэндотелизации сосудов, поврежденных в результате эндогенных нарушений или эндоваскулярных процедур, а также для эндотелизации искусственных и нативных шунтов [33, 60, 72]; для неоваскуляризации ишемизированных тканей, в первую очередь миокарда, и повышения его сократительной функции [73, 74].

Особый интерес представляет генетическая модификация ПЭК с целью приобретения этими клетками желаемых характеристик [72, 75]. Так, усиление модифицированными клетками экспрессии генов антитромботических, сосудорасширяющих и антипролиферативных факторов (например, гена eNOS [29]), при встраивании их в поврежденный сосуд или шунт, может улучшать функциональное состояние эндотелия и предупреждать развитие тромбозов и рестенозов [33].

Вместе с тем существуют определенные ограничения для использования ПЭК в широкой клинической практике. В настоящее время необходимы оптимизация и стандартизация протоколов выделения, культивирования и терапевтического применения ПЭК, а также проведение крупномасштабных рандомизированных иссле-

дований для определения безопасности и эффективности терапии этими клетками в долгосрочной перспективе. Результаты проведенных к настоящему времени небольших исследований не всегда однозначны. Так, по данным J. Vartunek и соавт. [76], интракоронарное введение ПЭК больным с недавно перенесенным инфарктом миокарда улучшало работу левого желудочка, увеличивало перфузию миокарда, но ассоциировалось с учащением коронарных осложнений (увеличением частоты развития рестенозов и окклюзий внутри стентов, повторных инфарктов миокарда). Следует отметить, что ПЭК принимают участие не только в физиологической неоваскуляризации ишемизированных тканей, но и в патологическом ангиогенезе, наблюдаемом при злокачественных новообразованиях [77], диабетической ретинопатии, ревматоидном артрите, псориазе и некоторых других заболеваниях [78].

Несмотря на указанные проблемы, лечение с помощью ПЭК является одним из самых многообещающих направлений в кардиологии и медицине в целом.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердеч. недостаточность*. 2003; 4: 22.
2. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1673–90.
3. Durand E, Scoazec A, Lafont A et al. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation. *Circulation* 2004; 109: 2503–6.
4. Hill J, Zalos G, Halcox JPJ et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
5. Wassmann S, Werner N, Czech T, Nikening G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. *Circ Res* 2006; 99: E74.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285–95.
7. Asabara T, Murobara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–6.
8. Asabara T, Masuda H, Takahashi T et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221–8.
9. Shi Q, Rafii S, Hong-De Wu M et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92: 362–7.
10. Werner N, Bohm M. Vascular progenitor cells and atherosclerosis. *E-J Cardiol Pract* 2004; 2. http://www.escardio.org/knowledge/cardiology_practice/ejournal_vol2/vol2no36.htm
11. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95: 343–53.
12. Walter DH, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: regulation and contribution to adult neovascularization. *Herz* 2002; 27: 579–88.
13. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Heibel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest* 2000; 105: 71–7.
14. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95: 952–8.
15. Reyes M, Dudek A, Jabagirdar B et al. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002; 109: 337–46.
16. Murobara T, Ikeda H, Duan J et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000; 105: 1527–36.

17. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 581–2.
18. Aicher A, Zeiber AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension* 2005; 45: 321–5.
19. Hur J, Yoon C-H, Kim H-S et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 288–93.
20. Oikawa A, Spinetti G, Graiani G et al. Diabetes alters the bone marrow vascular niche and impairs the transendothelial trafficking of bone marrow-derived progenitor cells. *Circulation* 2007; 116: II-78: abstract 462.
21. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: E1–E7.
22. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; 111: 2981–7.
23. Werner N, Schiegl T, Ahlers P et al. The balance between endothelial cell apoptosis and endothelial cell regeneration predicts the degree of coronary artery disease. *Circulation* 2005; Suppl II 112: II-140, abstr 761.
24. George J, Herz I, Goldstein E et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e57–60.
25. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185–9.
26. Werner N, Priller J, Laufs U et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1567–72.
27. Streblov K, Werner N, Berweiler J et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 2003; 107: 3059–65.
28. Laufs U, Werner N, Link A et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109: 220–6.
29. Kong D, Melo LG, Mangi AA et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 109: 1769–75.
30. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 257–66.
31. Griese DP, Ehsan A, Melo LG et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implication for cell-based vascular therapy. *Circulation* 2003; 108: 2710–15.
32. Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nat Med* 2001; 7: 1035–40.
33. Dzau VJ, Gneccchi M, Pachori AS et al. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular disease. *Hypertension* 2005; 46: 7–18.
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
35. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
36. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery: a report of international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
37. Иванова О.В., Балахонova Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*. 1997; 7: 41–6.
38. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27–33.
39. Anderson TJ, Uebata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–41.
40. Murphy C, Kanaganayagam GS, Jiang B et al. Vascular dysfunction and reduced circulating endothelial progenitor cells in young healthy UK south Asian men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 936–42.
41. Juonala M, Viikari JSA, Laitinen T et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004; 110: 2918–23.
42. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Card* 2003; 42: 1149–60.
43. Tao J, Wang Y, Yang Z et al. Circulating endothelial progenitor cell deficiency contributes to impaired arterial elasticity in persons of advancing age. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 490–5.
44. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227–37.
45. Wilkinson IB, Qasem A, Cockcroft JR et al. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105: 213–7.
46. Goldstein LG, Gallagher KA, Bauer SM et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells* 2006; 24: 2309–18.
47. Paul JD, Powell TM, Thompson M et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007; 27: 65–73.
48. Ozuyaman B, Ebner P, Niesler U et al. Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not hematopoietic stem cells. *Thromb Haemost* 2005; 94: 770–2.
49. Thum T, Fraccarollo D, Schultzeiss M et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function. *Diabetes* 2007; 56: 666–74.
50. Chu L, Zueier J, Hao H et al. Exogenous nitric oxide increases the expression of Oct-4 and may modify bone marrow stem cell differentiation into endothelial cells in vitro. *JACC* 2007; Suppl. A, 49: 401A, abstract 1026–9.
51. Costa MA, Kurian KC, Guzman L et al. Nitric oxide production in freshly isolated circulating endothelial progenitor cells: a marker of cellular function status and clinical disease? *JACC* 2007; Suppl. A, 49: 315A, abstract 1002–3.
52. Iwakura A, Luedemann C, Sbastry S et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation* 2003; 108: 3115–21.
53. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rib C et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nature Med* 2003; 9: 1370–6.
54. Urao N, Okigaki M, Yamada H et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-mediated nitric oxide synthase activation and neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2006; 98: 1405–13.
55. Chen Y-H, Lin S-J, Lin F-Y et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes* 2007; 56: 1559–68.
56. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM et al. Human endothelial progenitor cells from type 2 diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation*. 2002; 106: 2781–6.
57. Li M, Takenaka H, Yoon Y. Delayed reendothelialization in diabetics mediated by malfunctioning bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; III-79: abstr 369.
58. Felmeden DC, Blann AD, Lip GYH. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 7: 586–603.
59. Sibal L, Aldibbat A, Home PhD et al. Endothelial dysfunction and circulating endothelial progenitor cells in young people with type 1 diabetes. *JACC* 2007; suppl. A, 49: 241A, 1025–117.
60. Serruys PW, Aoki J. Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischemia. *Eur Heart J* 2004; 6, Suppl. E, E2–11.

61. Houck KA, Leung DW, Rowland AM et al. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992; 267: 26031–7.
62. Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the sub-epithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 1317–26.
63. Grines CL. The AGENT clinical trials programme. *Eur Heart J* 2004; 6, Suppl E: E18–E23.
- Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science* 1997; 277: 48–50.
64. Powell TM, Paul JD, Hill JM et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes and activates endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 296–301.
65. Houck KA, Ferrara N, Winer J et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1806–14.
66. Tischer E, Mitchell R, Harmann T et al. The human gene for vascular endothelial growth factor: multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947–54.
67. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108: 391–7.
68. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 110: 1933–9.
69. Min TQ, Zbu CJ, Xiang WX et al. Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 203–9.
70. Thum T, Fraccarollo D, Thum S et al. Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 748–54.
71. Melo LG, Gneccchi M, Pachori AS et al. Gene- and cell-based therapies for cardiovascular diseases: current status and future directions. *Eur Heart J* 2004; 6, Suppl. E: E24–35.
72. Schwartz Y, Kornowski R. Progenitor and embryonic stem cell transplantation for myocardial angiogenesis and functional restoration. *Eur Heart J* 2003; 24: 404–11.
73. Kawamoto A, Tkebuchava T, Asahara T et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 107: 461–8.
74. Rubanyi GM. The design and preclinical testing of Ad5FGF-4 to treat chronic myocardial ischemia. *Eur Heart J* 2004; 6, Suppl. E: E12–7.
75. Bartunek J, Vanderbeyden M, Vandererckbove B et al. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation* 2005; 112: 178–83.
76. Lyden D, Hattori K, Dias S et al. Impaired recruitment of bone marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001; 7: 1194–201.
77. Sata M. Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing, and pulmonary hypertension: lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1008–14.

В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Е.М.Кумскова

Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

В статье обсуждается роль карбонильных продуктов, образующихся при свободнорадикальном окислении полиеновых липидов (4-гидроксиноненаль, малоновый диальдегид и т.п.) и автоокислении глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль, 3-дезоксиглюкозон) в атерогенной модификации липопротеинов низкой плотности. Высказана гипотеза о том, что усиленное накопление низкомолекулярных альдегидов при гипергликемии является причиной быстрого прогрессирования атеросклероза при сопутствующем сахарном диабете.

V.Z.Lankin, A.K.Tikhaze, Ye.M.Kumskova

MODIFICATION OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

The paper discusses of the role of carbonyl products resulting from the free radical oxidation of polyenic lipids (4-hydroxynonenal, malonic dialdehyde, etc.) and the autooxidation of glucose (glyoxal, methylglyoxal, and 3-deoxyglucosone) in the atherogenic modification of low-density lipoproteins. It is hypothesized that the enhanced accumulation of low molecular-weight aldehydes in hyperglycemia causes a rapid progression of atherosclerosis in concomitant diabetes mellitus.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) осуществляют транспорт липидов к периферическим тканям, где происходит их опосредованный рецепторами захват, что сопровождается транспортом холестерина (ХС) через мембрану клеток [1, 2]. Показано, что уровень ХС в ЛПНП отражает наличие атеросклероза и возможность развития ишемической болезни серд-

ца (ИБС) [1–3]. Тем не менее уровень ХС в ЛПНП не всегда можно использовать как надежный критерий наличия атеросклероза [4], более того, почти в 30% случаев ИБС развивается при близком к норме содержании ХС в плазме крови. Таким образом, можно заключить, что гиперхолестеринемия не является решающим фактором развития атеросклероза. Данные последних лет указывают на то, что не уровень общего ХС и ХС ЛПНП, а уровень окисленных ЛПНП является наиболее важным диагностическим маркером ИБС и атеросклероза [5].

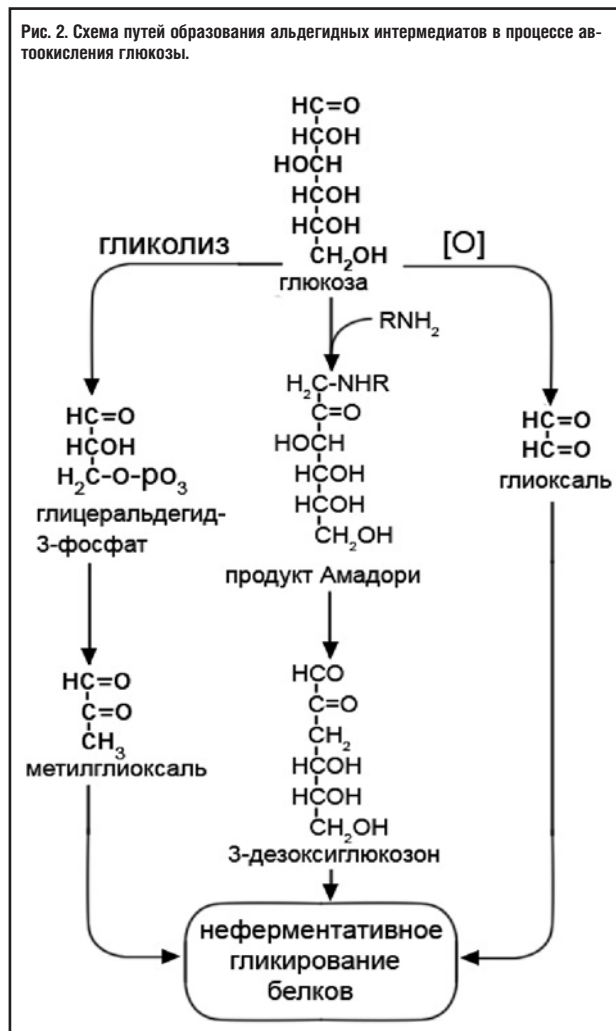
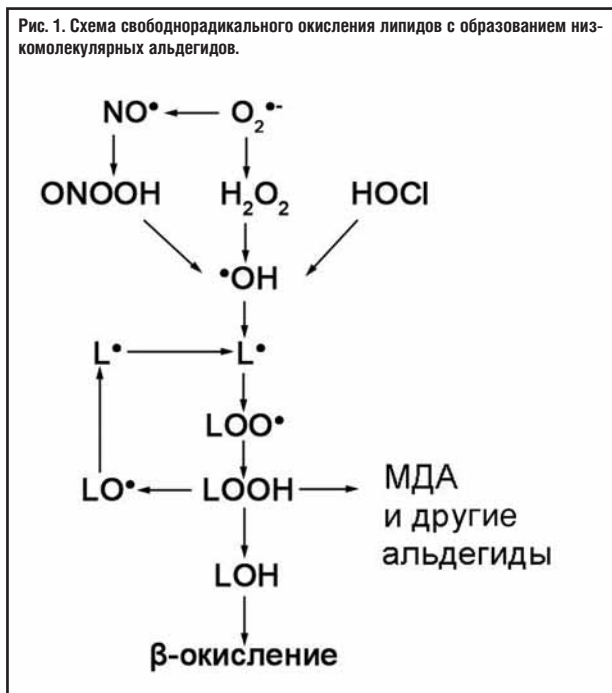
Вопрос о роли свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этиологии и патогенезе атеросклероза обсуждается достаточно давно [1, 6–13]. Известно, что мембраны клеток и субклеточных органелл, а также липопротеины плазмы крови содержат в своем составе фосфолипиды, в β -положении которых локализованы полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), легко окисляющиеся в присутствии кислорода до соответствующих гидропероксидов [7, 14–18] (рис. 1). В качестве индуктора процессов ПОЛ в биомембранах может выступать гидроксил-радикал (HO^*), образующийся при дисмутации супероксидного анион-радикала (O_2^*) в пероксид водорода (H_2O_2), который, так же как и гипохлорная кислота (НОСЛ), генерирует HO^* при распаде этих соединений [7, 16, 19]. Липогидропероксиды, образующиеся при свободнорадикальном перекисном окислении ненасыщенных липидов, весьма лабильны и могут подвергаться дальнейшей окислительной деструкции, в связи с чем в процессе ПОЛ кроме первичных продуктов окисления, обычно накапливается большое количество вторичных продуктов [4, 17, 20, 21] (см. рис. 1). Наиболее важными из них являются α , β -ненасыщенные альдегиды (такие как 4-гидроксиноненаль, 4,5-дигидроксицеленаль) [21], малоновый диальдегид (МДА) [14] и продукты взаимодействия альдегидов с аминокислотами – флуоресцирующие шиффовы основания [17, 21], а также сложные соединения, образующиеся при полимеризации окисленных липидов и белков – цероидные или возрастные пигменты и липофусцин [20]. Поскольку липопероксиды, ненасыщенные альдегиды и МДА являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [7, 14, 17, 21], в организме существуют регуляторные механизмы, контролирующие избыточное накопление этих высокотоксичных продуктов ПОЛ. Свободнорадикальное окисление ПНЖК в биомембранах могут подавлять природные антиоксиданты, важнейшими из которых являются α -токоферол (витамин Е), β -каротин (провитамин А), восстановленная (фенольная) форма коэнзима Q_{10} и аскорбиновая кислота (витамин С) [7, 16, 18, 22–25]. Ведущую роль в регуляции процессов ПОЛ в организме играют "антиоксидантные" ферменты, способные утилизировать O_2^* (супероксиддисмутаза – СОД), H_2O_2 (каталаза) и липогидропероксиды (глутатионпероксидаза – GSH-пероксидаза; глутатион-S-трансфераза – GSH-трансфераза) [16, 26–28].

Многочисленные данные литературы указывают на то, что стационарная концентрация продуктов свободнорадикального ПОЛ существенно увеличена в крови больных атеросклерозом [16, 29–34] и при клинически связанных с ним заболеваниях, в частности при сахарном диабете (СД) [31, 35, 36].

Показано, что атерогенные ЛПНП являются классом липопротеинов плазмы крови, наиболее чувствительным к индукции процессов свободнорадикального окисления [1, 34, 37–39], причем МДА и α , β -ненасыщенные альдегиды, накапливающиеся в процессе окислительной деструкции липопероксидов, могут реагировать с аминокислотными группами белков с образованием прочных межмолекулярных сшивок – аминокислотно-пропеновых связей типа "шиффовых оснований" [17, 21]. Аналогичным образом альдегиды, генерируемые при распаде липопероксидов в окисленных ЛПНП (окси-ЛПНП), образуют аддукты с ϵ -аминогруппами лизиновых остатков молекул основного апопротеина ЛПНП – апопротеина В (апо-В), что приводит к изменению структуры частиц ЛПНП [40–42]. При инкубации ЛПНП *in vitro* в присутствии МДА или при их свободнорадикальном окислении возникает модифицированная ЛПНП, которая опознается сквенджер-рецептором макрофагов человека [43]. При усиленном поглощении окисленных ЛПНП макрофаги превращаются в нагруженные липидами "пенистые клетки" и секретируют моноцитарный хемотаксический белок-1, а также факторы, стимулирующие их колониеобразование, что приводит к кластеризации нагруженных липидами клеток в стенке сосуда с формированием липидных пятен или полос [41]. "Пенистые клетки", в конечном итоге гибнут в результате апоптоза, продуцируя соединения, способствующие миграции гладкомышечных клеток из интимы в медию и их усиленной пролиферации. Из изложенного выше становится понятной важная роль окисленных ЛПНП в формировании предатеросклеротических липоидозных поврежденной стенки сосуда.

МДА-модифицированные ЛПНП неоднократно выявляли в плазме крови человека при помощи моноклональных антител [7, 16, 44], причем содержание МДА-модифицированных ЛПНП в плазме при атеросклерозе обычно повышено [44], хотя данные некоторых авторов этого не подтверждают [45]. Если исходить из того, что дефектные МДА-модифицированные ЛПНП должны усиленно утилизироваться *in vivo*, клиренс их должен быть весьма высок, в связи с чем резкое увеличение их стационарной концентрации в плазме крови больных атеросклерозом можно наблюдать только в тех случаях, когда скорость образования МДА-модифицированных ЛПНП значительно превышает скорость их элиминации из кровотока. Судя по всему, не только модификации, вызываемые свободнорадикальным окислением, но и любые химические модификации апо-В должны увеличивать их атерогенность, в частности, это справедливо относительно различных типов агрегации ЛПНП и неферментативного гликозилирования ЛПНП при СД [42]. При этом необходимо напомнить известные данные, свидетельствующие о том, что агрегация биомембран и ЛПНП является процессом, сопровождающим их свободнорадикальное окисление [42, 46].

Все основные типы клеток, присутствующие в стенке сосуда, включая эндотелиоциты, макрофаги моноцитарного происхождения и гладкомышечные клетки, способны индуцировать свободнорадикальное окисление ЛПНП [42, 47, 48], сопровождающееся увеличением их атерогенности, вероятно, вследствие генерирования этими клетками O_2^* , NO^* и других активных форм кислорода (АФК) [42,



47, 49]. При этом гладкомышечные клетки аорты кролика в культуре поглощают и утилизируют ЛПНП значительно быстрее в присутствии гидропероксидов линолеата или после предварительной инкубации с липоидпероксидами [50], причем показано, что макрофаги также активнее поглощают ЛПНП, содержащие продукты ПОЛ [50].

Установлено, что гидропероксиды ПНЖК являются наиболее эффективными природными ингибиторами биосинтеза естественного антитромбогенного фактора – простаглицлина [7, 51, 52], в связи с чем логично связывать снижение содержания простаглицлина в аорте при атеросклерозе [51] с резким накоплением липопероксидов в крови в процессе атерогенеза [7, 16]. В соответствии с этим обнаружено, что способность ЛПНП больных атеросклерозом ингибировать биосинтез простаглицлина в эндотелиальных клетках аорты объясняется высоким содержанием липоидпероксидов в этих липопротеинах [34, 52]. Интересно отметить, что тромбосансинтаза (ферментная система синтеза тромбосана A_2 – фактора адгезии и агрегации тромбоцитов) в отличие от простаглицлинсинтазы менее чувствительна к ингибирующему действию липопероксидов [53]. При этом показано, что фермент, утилизирующий липоидпероксиды – глутатионпероксидаза, контролирует скорость биосинтеза тромбосана A_2 в тромбоцитах [54], в связи с чем снижение ее активности в тромбоцитах при атерогенезе [55] должно способствовать увеличению содержания тромбосана A_2 в крови. Таким образом, накопление липопероксидов в плазме крови больных атеросклерозом ингибирует синтез простаглицлина в стенке сосуда, но не нарушает, а возможно, даже увеличивает синтез тромбосана A_2 в тромбоцитах. Это приводит к увеличению тромбосан-простаглицлинового соотношения в крови больных ИБС [7, 16], что может существенно повышать опасность возникновения наиболее частых и опасных осложнений атеросклероза – тромбоза коронарных сосудов и инфаркта миокарда [51].

Неоднократно отмечалась цитотоксичность окисленных ЛПНП [56], причем установлено, что продукты, накапливающиеся при свободноради-

кальном окислении ЛПНП, являются цитотоксичными для макрофагов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [57], хотя сами эти типы клеток способны индуцировать окислительные реакции в ЛПНП [58]. Следует отметить, что культивируемые макрофаги и эндотелиоциты окисляют ЛПНП со значительно большей активностью при ишемии и последующей реперфузии [59], т.е. в условиях, аналогичных существующим в кровотоке больных ИБС со стенокардией. Весьма показательным, что макрофаги человека, культивируемые *in vitro*, не только индуцируют окисление ЛПНП при совместной инкубации, но и гибнут при этом сами от спровоцированной ими токсичности окисленных ЛПНП [58]. Имеются данные, указывающие на то, что окси-ЛПНП индуцируют гибель макрофагов путем апоптоза [60], причем гибель "пенистых клеток" макрофагального происхождения во внутренних слоях их скопления способствует образованию липидного ядра, приводящего к формированию и расширению атеромы развивающейся липофиброзной бляшки [60, 61].

Есть основания полагать, что многообразные атерогенные эффекты окси-ЛПНП, выявленные разными исследователями *in vitro*, могут быть отнесены и к процессу атерогенеза *in vivo* [62]. Исходя из этого, представляется вполне оправданным рассматривать липопероксидемию (повышенный уровень липопероксидов, вернее окси-ЛПНП, в крови) в качестве еще одного фактора риска атеросклероза [62], что делает весьма актуальным исследование связи между этим патогенным нарушени-



ЛИПРИМАР®

аторвастатин

Сила, надежность, уверенность

... Я  ЖИЗНЬ...
люблю



Липримар® (аторвастатин) - селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы - ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту - предшественник стероидов, включая холестерин. Липримар снижает содержание в плазме крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и аполипопротеина В, а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, вызывает неустойчивое повышение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Липримар снижает уровни холестерина и Хс-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число "печеночных" рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП. Липримар (10-80 мг) снижает содержание общего холестерина на 30-46%, Хс-ЛПНП - на 41-61%, аполипопротеина В - на 34-50% и триглицеридов - на 14-33%, повышает Хс-ЛПВП - на 5,1-8,7%. **Показания:** Липримар применяют в сочетании с диетой для лечения пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов и повышения уровня Хс-ЛПВП у больных первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови и больных с дисбеталипопротеинемией; для снижения в плазме крови общего холестерина и Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения; для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов без клинически выраженных симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но с имеющимися несколькими факторами риска ИБС, такими как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови или ранее развитие ИБС у родственников, препарат показан для снижения: риска развития ИБС со смертельным исходом или нефатального инфаркта миокарда; риска развития инсульта; риска развития стенокардии и необходимости реваскуляризации. **Противопоказания:** Липримар противопоказан больным с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата; с активными заболеваниями печени или повышением активности трансаминаз сыворотки (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) неясного генеза; беременным или кормящим женщинам, а также женщинам репродуктивного возраста, не пользующимся адекватными методами контрацепции. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или страдающих заболеваниями печени (в анамнезе). **Побочное действие:** Липримар обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие. Нежелательными эффектами, которые встречались при лечении Липримаром чаще всего (>1%), были: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, миалгия. **Особые указания:** до, через 6 и 12 недель после начала применения препарата, после увеличения дозы, а также периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени на предмет увеличения содержания «печеночных» трансаминаз. Если сохраняется повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы или при десятикратном повышении КФК, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата. **Информация для больного:** пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Дозировка и применение:** доза Липримара варьирует от 10 до 80 мг один раз в сутки. Дозу подбирают с учетом исходных уровней Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. Препарат можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. При поражении почек изменение дозы не требуется. Различий в безопасности, эффективности или же достижении целей гипохолестеринемической терапии у пожилых людей обнаружено не было. Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 10, 20, 40 и 80 мг. В упаковке 14 или 30 таблеток.



ем метаболизма и другими факторами риска, включая гиперхолестеринемии и СД.

Известно, что больные СД имеют повышенную склонность к развитию атеросклероза, причем заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти пациентов с диабетом [63]. Так, для больных СД типа 2 обнаружено 4-кратное повышение риска смерти от острой сердечно-сосудистой недостаточности (инфаркты, инсульты) по сравнению с этим риском в общей популяции, что обусловлено ускоренным прогрессированием атеросклероза у этих больных, причем выявлена прямая корреляция между уровнем гипергликемии и выраженностью сосудистых поражений при СД.

В основе такой тесной взаимосвязи между этими заболеваниями лежит сложный механизм, связанный с нарушениями метаболизма глюкозы и развитием окислительного стресса при хронической гипергликемии. Прежде всего накопление глюкозы в крови приводит к усилению ее утилизации в клетках и тканях. При этом в результате интенсификации аэробного гликолиза увеличивается образование АФК в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот, что может способствовать развитию окислительного стресса [64]. Накопление АФК сопровождается фрагментацией ДНК под воздействием свободных радикалов и активацией поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP)[65], в результате чего ингибируется один из ключевых ферментов гликолиза – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД). Таким образом, процессы гликолиза, проходящие в цитоплазме, блокируются на стадии триозофосфатов, при этом нормальная утилизация глюкозы становится невозможной, а ее избыток направляется по другим метаболическим путям – полиоловому [66] и гексозаминовому [67]. Увеличение содержания глюкозы и ее производных может также приводить к усилению процессов неферментативного гликирования белков [68].

Показано, что в крови больных СД типа 2 резко возрастает неферментативное гликирование белков плазмы крови [69, 70], причем аполипопротеин В, входящий в состав циркулирующих в кровотоке ЛПНП, подвергается гликированию в первую очередь [69]. Предполагается, что гликированные ЛПНП, подобно окси-ЛПНП и другим типам химически модифицированных ЛПНП, метаболизируются не с помощью классических рецепторов ЛПНП, а при участии скэвенджер-рецепторов макрофагов [69], что, как описано выше, должно стимулировать образование "пенистых клеток" и липоидные повреждения стенки сосудов.

В превращениях глюкозы по полиоловому пути участвуют два фермента [66]. Сначала альдозоредуктаза восстанавливает глюкозу до сорбитола с образованием NADP⁺, в результате чего увеличивается соотношение NADP⁺/NADPH, снижается активность глутатионредуктазы и подавляется восстановление глутатиона [71]. Затем сорбитол окисляется до фруктозы при катализе сорбитолдегидрогеназой с восстановлением NAD⁺. Показано, что активация ферментов полиолового пути окисления глюкозы в условиях гипергликемии приводит к развитию окислительного стресса, сопровождающегося падением уровня восстановленного глутатиона и увеличением уровня МДА.

Гексозаминовый путь утилизации глюкозы начинается с превращения фруктозо-6-фосфата в глю-

козамин-6-фосфат при участии глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансферазы, после чего происходит конверсия глюкозамин-6-фосфата в конечный продукт гексозаминового пути – уридин-фосфат-N-ацетилглюкозамин, который может участвовать в гликировании белков по остаткам серина и треонина [67]. Показано, что утилизация глюкозы по гексозаминовому пути коррелирует с инсулинорезистентностью, возможно, за счет гликирования и частичного ингибирования инсулинового рецептора или связанных с ним транскрипционных факторов.

Триозофосфаты, накапливающиеся в клетке после подавления гликолиза, в свою очередь в результате конформационных перестроек могут превращаться в α -глицерофосфат – предшественник диацилглицерола (ДАГ) [72]. ДАГ является вторичным мессенджером и может активировать изоформы протеинкиназы С (ПКС) – фермента, запускающего различные сигнальные пути в клетке [73]. Накопление триозофосфатов приводит к образованию карбонильных соединений – метилглиоксаля, глиоксаля и 3-дезоксиглюкозона, которые участвуют в процессе окислительной модификации белков, липидов и ДНК [74] (рис. 2). Эти высокорезиентные продукты, образующиеся в результате анаэробных процессов автоокисления глюкозы, весьма токсичны для клетки и наряду с МДА вызывают повреждение тканей [75].

Как было сказано выше, при атеросклерозе происходит интенсификация свободнорадикального окисления ненасыщенных ацилглицеридов ЛПНП (окислительный стресс), что сопровождается образованием большого количества карбонильных соединений (подобных 4-гидроксиноненалу и МДА) и модификацией структуры частиц ЛПНП [1, 7, 26, 32, 49, 62]. Другие низкомолекулярные альдегиды, прежде всего глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, которые образуются при автоокислении глюкозы у больных СД с гипергликемией [77], способны взаимодействовать с аминокислотными остатками апо-В, причем скорость такого рода модификации ЛПНП существенно превышает скорость их гликирования [77]. Исходя из изложенного, можно высказать гипотезу о том, что известный факт быстрого прогрессирования атеросклероза при наличии СД [78] может быть объяснен быстрой атерогенной модификацией ЛПНП при взаимодействии с альдегидами, образующимися в процессе автоокисления глюкозы.

Известно, что автоокисление глюкозы при диабетической гипергликемии способствует неферментативному гликированию белков [70, 79], однако эти белки в процессе образования конечных продуктов гликирования сами могут быть источниками кислородных радикалов при диабете [70, 79, 80]. Образовавшиеся АФК могут в свою очередь вызывать окисление ЛПНП и их атерогенную окислительную модификацию [69]. В то же время накопление продуктов ПОЛ, таких как МДА, усиливает неферментативное гликирование белков [81], тогда как природные антиоксиданты, витамин Е и β -каротин, его блокируют [79, 81]. Таким образом, атерогенная модификация ЛПНП при СД типа 2 может быть следствием двух последовательно осуществляемых процессов – гликирования апо-В и взаимодействия апо-В с МДА, образующимся при свободнорадикальном окислении ненасыщенных липидов ЛПНП [69].

Известно, что *in vitro* присутствие глюкозы усиливает свободнорадикальное окисление ЛПНП [82]. Тем не менее увеличение чувствительности ЛПНП из плазмы крови пациентов с СД к свободнорадикальному окислению *in vitro* [83] наблюдается не всегда. Однако об интенсификации ПОЛ при СД свидетельствует накопление значительных концентраций МДА и других продуктов свободнорадикального окисления липидов в плазме крови больных, отмеченное в большом числе исследований [80, 83–86], причем установлено, что уровень липогидропероксидов наиболее сильно повышен у больных СД типа 2 с сосудистыми осложнениями и наличием ИБС [87]. При этом показано, что антиоксидантная активность плазмы крови, зависящая от содержания в ней α -токоферола, аскорбата и мочевой кислоты [88], была значительно ниже у больных СД типа 2, чем в контрольных группах [88]. Интенсификация свободнорадикальных процессов при СД типа 2 подтверждается также увеличением мембранных уровней гидропероксиацилов фосфолипидов [89] одновременно с увеличением содержания гликированного гемоглобина [90]. Было показано, что ЛПВП плазмы крови пациентов с СД типа 2 содержат наибольший процент общего количества МДА, обнаруживаемого в плазме крови, причем, как полагают, продукты ПОЛ в ЛПВП поступают из клеток периферических тканей, что служит косвенным подтверждением интенсификации свободнорадикального повреждения биомембран при диабете [85].

Показано, что полиморфно-ядерные лейкоциты из крови больных СД типа 2 генерируют значительно больше O_2^* , чем нейтрофилы здоровых людей [91]. В связи с этим важно отметить, что инкубация СОД, дисмутирующей O_2^* , сопровождается гликированием молекулы самого фермента в присутствии D-глюкозы *in vitro* [91], причем *in vivo* при диабетической гипергликемии также отмечено гликирование СОД [92], сопровождаемое падением активности ферментов [93]. Уменьшение активности СОД выявлено не только в клетках крови пациентов с СД типа 2 [94], но и в тканях животных с экспериментальной гипергликемией [95]. Тем не менее в литературе имеются также отдельные данные о том, что активность СОД в клетках крови пациентов с СД и разных тканях животных с гипергликемией не изменяется [91, 96]. Это противоречие может быть объяснено тем, что для эффективного гликирования значительного числа молекул СОД *in vivo* необходимо соблюдение ряда условий, прежде всего продолжительное проявление гипергликемии без существенной медикаментозной коррекции. В дополнение к этому следует отметить, что характерное для диабета гликирование гемоглобина [89, 90, 97] и других содержащих железо белков [97] сопровождается выходом из их молекул свободного железа [97], которое способствует увеличению образования радикалов при протекании реакции Фентона [7, 16, 19]. Кроме того, обнаружено, что образование в молекулах белков N(ϵ)-(карбоксиметил)лизиновых сайтов при их гликировании и окислении может приводить к прочному (не устранимому диализом) связыванию металлов переменной валентности, прежде всего Cu^{2+} , причем эти комплексы меди способны генерировать радикалы в присутствии H_2O_2 , что, в частности, вызывает окисление аскорбата и деполимеризацию белков [98]. В связи с этим следует отметить, что ионы

меди являются эффективными индукторами свободнорадикального окисления ЛПНП *in vitro* [40]. Показано, что не только окси-ЛПНП, но и конечные продукты гликирования усиленно захватываются макрофагами стенки сосуда на пути их превращения в “пенистые клетки” [99]. Таким образом, окислительный стресс, сопровождающий развитие атеросклероза, вызывает не только окислительную модификацию ЛПНП, но и способствует развитию карбонильного стресса (резкое накопление низкомолекулярных альдегидов) и усиленному образованию конечных продуктов гликирования, которые также способствуют атерогенной модификации ЛПНП. Очевидно, что, если подобные представления верны, разорвать этот порочный круг можно либо путем эффективной компенсации углеводного обмена, либо включением в лечение СД антиоксидантов.

Если исходить из того, что гипергликемия в конечном счете усиливает генерирование кислородных радикалов [70, 79, 80], а АФК индуцируют экспрессию антиоксидантных ферментов в тканях [100], доказательством существования окислительного стресса в эндотелиальных клетках при СД являются результаты экспериментов, в которых культивирование эндотелиоцитов человека в присутствии высоких уровней глюкозы приводило к повышенной экспрессии mRNA Cu,Zn-СОД, Mn-СОД, каталазы и глутатионпероксидазы [100]. Тем не менее было показано, что кислородные радикалы и продукты неферментативного гликирования белков помимо негативной роли в развитии СД участвуют в процессах адаптации миокарда к диабету, подобным механизмом развития кальциевой резистентности сердца [96].

Таким образом, возникновение гипергликемии способно индуцировать окислительный стресс, сопровождающийся падением активности защитных антиоксидантных ферментов вследствие гликирования их молекул и накопления токсичных продуктов ПОЛ, что приводит к атерогенной модификации ЛПНП, дисфункции эндотелия и другим сосудистым нарушениям, способствующим прогрессированию атеросклероза у больных диабетом. В то же время экстремально высокий уровень окси-ЛПНП у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации углеводного обмена [101] существенно снижается при проведении сахароснижающей терапии даже без добавления антиоксидантов [102]. Это дает основания предположить, что введение антиоксидантов в комплексную терапию больных СД типа 2 может значительно повысить эффективность стандартной сахароснижающей терапии.

Литература

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999; 291–360.
2. Thompson GR. A handbook of hyperlipidemia, London: Current Sci., 1989; 236 p.
3. Illingworth DR, Durrington PN. Dyslipidemia and atherosclerosis: how much more evidence do we need? *Curr Opin Lipidology* 1999; 10: 383–6.
4. Антекарь С.Г., Вихерт А.М., Матова Е.Е. *Архив патологии*. 1980; 10: 45–50.
5. Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B et al. Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers. *Am J Cardiol* 2006; 97(5): 640–5.
6. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. и др. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. *Вопр. мед. химии*. 1989; 3: 18–24.

7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при патологии сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2000; 40 (7): 48–61.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология*. 2004; 44 (2): 72–81.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 1135–43.
10. Madamanchi NR, Hakim ZS, Runge MS. Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: the disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J Thromb Haemostas* 2004; 2: 1–14.
11. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320: 915–24.
12. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793–5.
13. Yla-Herttuala S. Role of lipid and lipoprotein oxidation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Drugs Today* 1994; 30: 507–14.
14. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972; 252 с.
15. Halliwell B. Free radicals, oxygen toxicity and aging. In: *Age pigments* (Sobal RS, ed.). Amsterdam etc.: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981; 2–62.
16. Lankin V. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. NATO Science Series, Amsterdam etc.: IOS Press, 2003; 344: 8–23.
17. Tappel AL. Measurement of and protection from in vivo lipid peroxidation. *Free Rad Biol* 1980; 4: 1–47.
18. Witting LA. Vitamin E and lipid antioxidants in free-radical-initiated reactions. *Free Rad Biol* 1980; 4: 295–319.
19. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91 (suppl. 3C): 14S–22S.
20. Donato H. Lipid peroxidation, cross-linking reactions, and aging. In: *Age pigments* (Sobal RS, ed.). Amsterdam etc.: Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981; 63–81.
21. Witz G. Biological interactions of α, β -unsaturated aldehydes. *Free Rad Biol Med* 1989; 7: 333–49.
22. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферолов в перекисном окислении липидов биомембран. *Биол. мембраны*. 1998; 15 (2): 137–67.
23. Донченко Г.В. Биохимия урбинуона. Киев: Наукова Думка, 1988.
24. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*, 1979; 278 (5706): 737–8.
25. Tsuchibashi H, Kigoshi M, Iwatsuki M, Niki E. Action of β -carotene as an antioxidant against lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1995; 323: 137–47.
26. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. М.: МАИК "Наука/Интерпериодика", 2001.
27. Flobe L. Glutathione peroxidase brought into focus. *Free Rad Biol* 1982; 5: 223–54.
28. Ursini F, Maiorino M, Sevanian A. Membrane hydroperoxides, in: *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. London: Acad. Press, 1991; 319–36.
29. Каценович Э.Р. Исследование взаимосвязи различных форм ишемической болезни сердца с показателями перекисного окисления, антирадикальной активностью и жирнокислотным составом липидов сыворотки крови. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
30. Нежданова И.Б. Особенности свободнорадикальных процессов при различных формах первичной гиперхолестеринемии у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
31. Goto Y. Lipid peroxides as a cause of vascular disease. In: *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*, NY.: Acad. Press, 1982; 295–303.
32. Lankin V, Tikhaze A. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*. NATO Science Series, Amsterdam etc.: IOS Press, 2003; 344: 218–31.
33. Liu KZ, Cuddy TE, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart J* 1992; 123: 285–90.
34. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Domagala B et al. Serum lipoproteins, lipid peroxides and prostacyclin biosynthesis in patients with coronary heart disease. *Prostaglandins* 1981; 22: 795–807.
35. Nishigaki I, Hagibara M, Tsunekawa H et al. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1991; 25: 373–8.
36. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988; 5: 113–24.
37. Осис Ю.Г., Формазюк В.Е., Ланкин В.З. и др. Хемиллюминесценция липопротеидов разных классов сыворотки крови человека. *Вопр. мед. химии*. 1982; 28 (1): 122–6.
38. Steinberg D. Role of oxidized LDL and antioxidants in atherosclerosis. In: *Nutrition and Biotechnology in Heart Disease and Cancer*, NY: Plenum Press, 1995; 39–48.
39. Szczeklik A, Gryglewski RJ. Low density lipoproteins are carriers for lipid peroxides and inhibit prostacyclin biosynthesis in arteries. *Artery* 1980; 7: 488–95.
40. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 341–90.
41. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115: 243–53.
42. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320: 915–24.
43. Steinbrecher UP, Loughheed M, Kwan WC, Dirks M. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apoprotein B by products fatty acid peroxidation. *J Biol Chem* 1989; 264: 15216–23.
44. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883–8.
45. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793–5.
46. Тертов В.В. Множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2000.
47. Peng S-K, Jhoni P, Taylor CB, Mikkelsen B. Cytotoxicity of oxidation derivatives of cholesterol on cultured aortic smooth muscle cells and their effect on cholesterol biosynthesis. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1033–42.
48. Yla-Herttuala S. Gene expression in atherosclerotic lesion. *Herz* 1992; 17: 270–6.
49. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29–38.
50. Yagi K. A biochemical approach to atherogenesis. *Trends Int Biol Sci* 1986; 11: 18–9.
51. Moncada S. Prostacyclin and arterial wall biology. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 193–207.
52. Szczeklik A, Gryglewski RJ. Low density lipoproteins are carriers for lipid peroxides and inhibit prostacyclin biosynthesis in arteries. *Artery* 1980; 7: 488–95.
53. Granstrom E, Diczfalusy U, Hamberg M. The thromboxanes. In: *Prostaglandins and related substances*, Amsterdam-NY-Oxford: Elsevier, 1983; 45–94.
54. Guidi G, Schiavon R, Biasoli A, Perona G. The enzyme glutathione peroxidase in arachidonic metabolism of human platelets. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 574–82.
55. Тихазе А.К., Сучкова С.Н., Озерова И.Н. и др. Влияние холестерина на ферментные системы генерирования и детоксикации перекисей липидов в тканях млекопитающих. Тез. III Всесоюз. симп. "Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека". Л.: Наука, 1978; 78–9.
56. Chisolm GM. Cytotoxicity of oxidized lipoproteins. *Curr Opin Lipidology* 1991; 2: 311–6.
57. Hardwick SJ, Hegyi L, Clare K et al. Apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidized low-density lipoprotein. *J Pathol* 1996; 179: 294–302.

58. Marchant CE, van der Veen C, Law NS et al. Oxidation of low-density lipoprotein by human monocyte-macrophages results in toxicity to the oxidising culture. *Free Radic Res* 1996; 24: 333–42.
59. Быленко М.В., Хильченко А.В., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Влияние антиоксиданта пробукола на клеточноопосредованное окисление ЛПНП *in vitro* и *in vivo*. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2003; 136 (8): 145–7.
60. Hegyi L, Skepper JN, Cary NRB, Mitchinson MJ. Foam cell apoptosis and the development of the lipid core of human atherosclerosis. *J Pathol* 1996; 180: 423–9.
61. Mitchinson MJ. Are free radicals a major factor in atheroma? *Dialogues in Cardiovasc Med* 1998; 3: 32–7.
62. Steinberg D, Lewis A. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062–71.
63. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–67.
64. Nishikawa et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–90.
65. Levente Kiss; Csaba Szabo. The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly(ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2005; 100 (suppl. 1).
66. Stephen SM Chung, Eric CM et al. Chung Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S233–6.
67. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (1): E1–E8.
68. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998; 101 (5): 1142–7.
69. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 26B–31B.
70. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S et al. The role of oxidative stress and NF- κ B activation in late diabetic complications. *Biofactors* 1999; 10: 157–67.
71. Alan YW, Lee and Stephen SM. Chung Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23–30.
72. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL et al. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994; 43 (9): 1122–9.
73. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (3): 487–96.
74. Sato J, Wang YM, van Eys J. Methylglyoxal formation in rat liver cells. *J Biol Chem* 1980; 255 (5): 2046–50.
75. Beisswenger PJ, Howell SK, Nelson RG et al. Alpha-oxoaldehyde metabolism and diabetic complications. *Biochem Soc Trans* 2003; 31 (Pt 6): 1358–63.
76. Knott HM, Brown BE, Davies MJ, Deant RT. Glycation and glycoxidation of low-density lipoprotein by glucose and low-molecular mass aldehydes. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3572–82.
77. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
78. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism* 1995; 44: 363–8.
79. Kaji H, Kurasaki M, Ito K et al. Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic women. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 765–8.
80. Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals metabolites and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 593–6.
81. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9441–5.
82. Beaudoux JL, Guillausseau PJ, Peynet J et al. Enhanced susceptibility of low-density lipoprotein to *in vitro* oxidation in type I and type II diabetic patients. *Clin Chim Acta* 1995; 239: 131–41.
83. Inouye M, Mio T, Sumino K. Dicarboxylic acids as markers of fatty acid peroxidation in diabetes. *Atherosclerosis* 2000; 148: 197–202.
84. Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H et al. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1991; 25: 373–8.
85. Nourooz-Zadeh J, Rabimi A, Tajaddini-Sarmadi J et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 647–53.
86. Chittar HS, Nibalani KD, Vartbakavi PK, Udipi SA. Lipid peroxide levels in diabetics with micro- and macro-angiopathies. *J Nutr Biochem* 1994; 5: 442–5.
87. Maxwell SRJ, Thomason H, Sandler D et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 484–90.
88. Inouye M, Mio T, Sumino K. Link between glycation and lipoperoxidation in red blood cells in diabetes. *Clin Chim Acta* 1999; 285: 35–44.
89. Inouye M, Mio T, Sumino K. Formation of 9-hydroxy linoleic acid as a product of phospholipid peroxidation in diabetic erythrocyte membranes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 204–12.
90. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988; 5: 113–24.
91. Arai K, Iizuka S, Tada Y et al. Increase in the glucosylated form of erythrocyte Cu-Zn-superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glucosylation with the enzyme activity. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924: 292–6.
92. Matkovic B, Varga SI, Szabo L, Witas H. The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolizing enzymes. *Horm Met Res* 1982; 14: 77–9.
93. Carone D, Loverro G, Greco P et al. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51: 103–9.
94. Sentman ML, Jonsson LM, Marklund SL. Enhanced alloxan-induced beta-cell damage and delayed recovery from hyperglycemia in mice lacking extracellular-superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 790–6.
95. Ziegelhoffer A, Styk J, Ravigerova T et al. Prevention of processes coupled with free radical formation prevents also the development of calcium-resistance in the diabetic heart. *Life Sci* 1999; 65: 1999–2001.
96. Kar M, Chakraborti AS. Release of iron from haemoglobin – a possible source of free radicals in diabetes mellitus. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 190–2.
97. Saxena AK, Saxena P, Wu X et al. Protein aging by carbonylmethylation of lysines generates sites for divalent metal and redox active copper binding: relevance to diseases of glycoxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 332–8.
98. Hunt JV, Bottoms MA, Clare K et al. Glucose oxidation and low-density lipoprotein-induced macrophage ceroid accumulation: possible applications for diabetic atherosclerosis. *Biochem J* 1994; 300: 243–9.
99. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Strynadka K et al. Human pancreatic islet beta-cell destruction by cytokines involves oxygen free radicals and aldehyde production. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3197–202.
100. Lankin V, Arzamastseva N, Tikbaze A et al. LDL modification during atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis*, 2006; 6 (suppl. 1): 69–70.
101. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Балаболкин М.И. и др. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и выраженностью проявлений окислительного стресса при сахарном диабете II типа. *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2003; 136 (8): 152–5

Календарь юбилейных дат истории кардиологии

Научно-медицинские события

200 лет – широкое применение перкуссии после перевода труда Л.Ауэнбруггера о перкуссии на французский язык Ж.Корвизара (J.Corvisart, 1808)

50 лет – первое заседание экспертов ВОЗ по медицинской реабилитации (1958)

100 лет – воспроизведение атеросклероза в эксперименте

(А.И.Игнатовский, С.Н.Салтыков, 1908)

100 лет – впервые предложен аускультативный способ измерения как систолического, так и диастолического артериального давления (Н.В.Коротков, 1908)

100 лет – описание одной из форм аритмии – трепетания предсердий (A.F.Herz, W.Goodhart, 1908)

100 лет – описание болезни отсутствия пульса – синдром Такаюсу (M.Takayasu, 1908)

Выход в свет трудов

100 лет – "Heart diseases" ("Болезни сердца", J.Mackenzie, 1908)

75 лет – "Кровообращение нормальное и патологическое" (Н.А.Куршаков, 1933)

Юбилеи ученых Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Беленков Юрий Никитич – 60 лет

Академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Юрий Никитич Беленков родился 9 февраля 1948 г. в Ленинграде. В медицинской среде он оказался с детских лет: его отец Никита Юрьевич Беленков был известным советским нейрофизиологом, членом-корреспондентом АМН СССР (1969 г.), работал и преподавал сначала в Ленинграде, затем в Горьком. В 1972 г. Ю.Н.Беленков с отличием окончил лечебный факультет Горьковского медицинского института по специальности лечебное дело. Уже в институте он увлекся исследованиями природы заболеваний сердца. В это время им были опубликованы первые научные работы, что и предопределило его дальнейший профессиональный выбор.

В ординатуре института кардиологии им. А.Л.Мясни-



кова АМН СССР под руководством члена-корреспондента АМН СССР Н.М.Мухарлямова Юрий Никитич начал заниматься проблемами хронической сердечной недостаточности. В 1973 г. руководство Института поручило ему освоить и внедрить в клиническую практику новый, практически неизвестный в нашей стране, диагностический инструментальный метод – эхокардиографию. В январе 1974 г. в журнале "Кардиология" Ю.Н.Беленков опубликовал первую в СССР статью по клиническому применению эхокардиографии. Совместно с коллегами он впервые в СССР осво-

ил и внедрил новое направление медицинской науки – космическую кардиологию. Ю.Н.Беленков принимал активное участие в медицинском обследовании космонавтов и создании первой отечественной ультразвуковой диагностической техники, в том числе и для оснащения космической орбитальной станции "Салют".

В 1975 г. Ю.Н.Беленков защитил кандидатскую диссертацию на тему "Выявление ранних признаков сердечной недостаточности и некоторых механизмов ее компенсации при ишемической болезни сердца". Основным методом исследования была эхокардиография.

В 1980 г. за разработку и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальных стадий сердечной недостаточности, механизмов их развития, профилактики и лечения Ю.Н.Беленков с соавторами был удостоен Государственной премии

СССР. В 1981 г. в соавторстве с Н.М.Мухарлямовым вышла его первая в нашей стране книга по ультразвуковой диагностике в кардиологии. В 1982 г. Юрий Никитич защитил докторскую диссертацию на тему "Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения различной этиологии".

В 1982 г. Ю.Н.Беленков создал и возглавил лабораторию по новому в те годы направлению в исследовании сердца – магнитно-резонансной томографии (МРТ). В 1984 г. вышла в свет первая в СССР статья по МРТ сердца в клинической практике и эксперименте. В 1989 г. за разработку методов эхокардиографической диагностики и контроля состояния сердечно-сосудистой системы и внедрения их в практическое здравоохранение Ю.Н.Беленков был удостоен второй Государственной премии СССР. С 1991 г. по настоящее время Юрий Никитич является директором Института кли-

нической кардиологии им. А.Л.Мясникова, входящего в состав Российского кардиологического научно-производственного комплекса.

За 30 лет работы в Институте кардиологии Ю.Н.Беленков создал отечественную школу специалистов по сердечной недостаточности. Многие его ученики возглавляют научные и клинические учреждения в нашей стране и в ближнем зарубежье. Им создано первое в стране общество специалистов по сердечной недостаточности и организован одноименный журнал.

В 1993 г. Ю.Н.Беленкова избрали членом-корреспондентом РАМН, в 1999 г. – академиком РАМН, а в 2000 г. – членом-корреспондентом РАН. Юрий Никитич имеет звание Почетного члена Академии медицины Колумбии (1989 г.).

Ю.Н.Беленков является главным редактором журналов "Кардиология", "Сердце" и "Сердечная недостаточность", членом редколлегии журналов "Терапевтический архив", Междуна-

родного журнала медицинской практики, Русского издания "Circulation", "European Journal of Heart Failure", членом рабочей группы Европейского общества кардиологов.

В настоящее время Юрий Никитич также является заведующим кафедрой госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, с 2006 г. руководит Федеральным Агентством по здравоохранению и социальному развитию Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

За заслуги в научной и клинической деятельности Ю.Н.Беленков награжден орденом Дружбы народов (1988 г.) и орденом Почета (1998 г.), имеет награды других государств.

Редколлегия журнала "Кардиологический вестник" от души поздравляет Юрия Никитича с юбилеем и желает ему здоровья, дальнейших успехов в нелегком труде врача и руководителя.

Календарь проведения научных мероприятий

Российские научные мероприятия, 2008 г.

Март 4–5 Всероссийская научно-практическая конференция "Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии" http://www.gipertonik.ru/ Москва	Апрель 14–18 XVI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" http://www.medlife.ru/congress/ Москва	ресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности в России" www.cardioweb.ru Москва
24–26 Третий Российский съезд интервенционных кардиологов http://www.noik.ru/ Москва	Июнь 2–4 Всероссийская научно-практическая конференция "Прог-	Октябрь 7–9 Российский национальный конгресс кардиологов и Конгресс кардиологов стран СНГ http://www.cardiosite.ru/ Москва

Международные научные мероприятия, 2008 г.

Март 29.03–1.04 Научная сессия Американского общества кардиологов www.acc.org Чикаго, США	18–21 Всемирный конгресс кардиологов http://www.worldheart.org Буэнос-Айрес, Аргентина	Август–сентябрь 30.08–03.09 Конгресс Европейского общества кардиологов http://www.escardio.org/congresses/ Мюнхен, Германия
Май 01–03 EuroPrevent 2008 http://www.escardio.org/congresses/Europrevent/europrevent2008 Париж, Франция	Июнь 14–17 Европейский конгресс по сердечной недостаточности http://www.escardio.org/congresses/ Милан, Италия	Октябрь 11–14 Европейский конгресс по неотложной кардиологической помощи http://www.escardio.org/congresses/ Версаль, Франция
13–17 Съезд Американского общества по артериальной гипертензии http://www.ash-us.org Новый Орлеан, США	14–19 Конгресс Европейского общества по артериальной гипертензии http://www.eshonline.org/ Берлин, Германия	Декабрь 10–13 EUROECHO 2008 http://www.escardio.org/congresses/ Лион, Франция

* —————

Издательство «Медиа Медика»



«Consilium Medicum»
 • для практикующих врачей
 • 12 номеров в год
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 55 000 экз.



«Гинекология»
 • для акушеров-гинекологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор В.Н.Прилепская
 • тираж 15 000 экз.



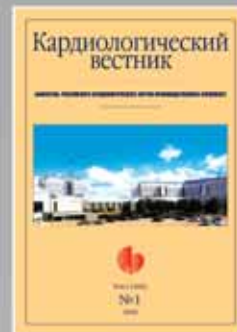
«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В.Поддубная
 • тираж 5 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»
 • для врачей поликлиник
 • 15 номеров в год
 • тираж 45 000 экз.



«Болезни сердца и сосудов»
 • для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Кардиологический вестник»
 • для кардиологов
 • 2 номера в год
 • гл. редактор Е.И.Чазов
 • тираж 3 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 35 000 экз.



«Обзорные психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»
 • для психиатров и неврологов
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б.Скулевич
 • тираж 10 000 экз.



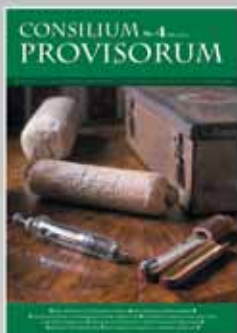
«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Е.Чазова
 • тираж 20 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для врачей поликлиник
 • 10 номеров в год
 • тираж 35 000 экз.



«Инфекции и антимикробная терапия»
 • для клинических фармакологов стационаров, специалистов по антимикробной химиотерапии
 • 4 номера в год
 • гл. редактор С.В.Яковлев
 • тираж 15 000 экз.



«Consilium Provisorum»
 • для провизоров, рассылка по аптекам России
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 50 000 экз.



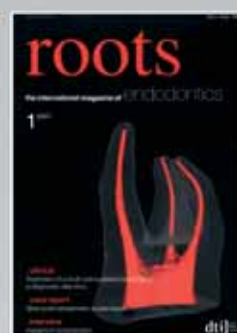
SPA&Salon
 • для специалистов Beauty-сервиса, SPA-салонов и т.д.
 • 4 номера в год
 • 10 000 экз.



«Массаж. Эстетика тела»
 • для профессиональных массажистов
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



Dental Tribune
 Стоматологическая газета (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор Э.А.Базинкин
 • тираж 15 000 экз.



Roots
 Стоматологический журнал по проблемам эндодонтии (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 4 номера в год



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 2 номера



Болезни органов дыхания – 1 номер



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 2 номера



Неврология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходят приложения по следующим тематикам:

Тираж приложений – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



- 🕒 **Стойкий антигипертензивный эффект в течение суток**
- 🕒 **Высокий комплаенс терапии**
- 🕒 **Безопасность для больных сахарным диабетом и нефропатией**
- 🕒 **Хорошая переносимость**
- 🕒 **Улучшение прогноза и повышение качества жизни**



Ул.Трифоновская 45 Б.
тел.: 221-70-40 факс.: 221-70-46
www.hemofarm.ru

ПН016087/01. ПН016091/01. ПН016102/01