

# Кардиологический Вестник

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Том VII (XIX)

№ 1

2012

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

---

---

# Кардиологический ВЕСТНИК

---

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

---

---

Основан в 1987 г. как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР  
• Возобновлен в 2006 г. •

---

№ 1

Том VII (XIX)  
2012

Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.  
Представлен в Российском индексе научного цитирования

***Редакционная коллегия:***  
**Главный редактор Е.И.Чазов**

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, Ю.А.Карпов (заместитель главного редактора),  
С.П.Голицын, О.М.Елисеев (ответственный секретарь), В.И.Капелько, 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  
Reg. номер: ПИ № ФС 77-24371. Тираж 3000 экз.  
© Медиа Медика, 2012

Адрес редакции: Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 А, РКНПК МЗиСР РФ  
Тел.: 414-65-64, 414-65-60  
E-mail: dubrovo@list.ru  
www.cardioweb.ru

## Содержание

### Актуальная тема

*Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев, В.И.Гриднев,  
П.Я.Довгалецкий, Ю.А.Карпов*

Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях

### Оригинальные статьи

*О.В.Степанова, А.В.Чадин, Т.Г.Куликова,  
В.П.Масенко, С.Н.Терещенко*

Роль Rho-ассоциированной киназы в формировании миофибрилл и сократимости кардиомиоцитов

*И.П.Дробкова, С.П.Веселова, В.С.Жданов*

Влияние статинов на морфологические структуры нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца при хронической ИБС (морфометрическое исследование)

*В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Е.М.Кумскова*

Захват культивируемыми моноцитами-макрофагами человека липопротеидов низкой плотности, обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов

### Клинические наблюдения

*А.С.Коллегаев, Д.И.Черкашин, Б.А.Руденко,  
А.А.Ширяев, Р.С.Акчури*

Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии, развившемся после коронарного стентирования

*Д.Р.Олисаева, О.А.Фомичева, Ю.А.Карпов,  
О.Ю.Ненасева, В.П.Васильев, А.А.Ширяев,  
П.С.Дыдыкина, Т.М.Решетняк, Е.Л.Насонов*

Коронарное шунтирование у больной системной красной волчанкой (клинический случай)

*М.В.Ежов, Л.А.Егорова, М.С.Сафарова, М.Г.Митрошкин,  
О.И.Афанасьева, И.М.Меднис, В.В.Кухарчук, Г.А.Коновалов,  
С.Н.Покровский*

Регрессия коронарного атеросклероза после афереза липопротеида  $\alpha$  у молодого мужчины с ишемической болезнью сердца (клинический случай)

### Обзоры

*Я.В.Шиголева, С.Н.Терещенко, Л.Е.Самойленко, В.Б.Сергиенко*  
Радионуклидные методы исследования при оценке перфузии и симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией

*А.А.Сафиуллина, О.Ю.Нарусов, М.А.Шария, Г.А.Ширяев,  
Е.Н.Алаева, А.Ю.Щедрин, А.А.Скворцов, С.Н.Терещенко*  
Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда

*Р.С.Акчури, Т.Э.Имаев, А.Е.Комлев, И.А.Покидкин*  
Гибридная сердечно-сосудистая хирургия – интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков

*И.В.Барينو, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, Ф.Т.Агеев*  
Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями

*К.Ю.Митрофанов, А.В.Желанкин, М.А.Сазонова,  
И.А.Собенни, А.Ю.Постнов*  
Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека

### Инструкция для авторов

## Contents

### Topical theme

- 5 *E.V.Oscephkova, V.A.Dmitriev, V.I.Gridnev,  
P.Ia.Dovgalevsky, Yu.A.Karpov*  
The Three-year experience  
of the Russian acute coronary syndrome  
Registry in the some acute care hospitals

### Original articles

- 10 *O.V.Stepanova, A.V.Cbadin, T.G.Kulikova,  
V.P.Masenko, S.N.Tereschenko*  
The role of Rho-associated protein kinase  
in myofibrillogenesis and cardiomyocyte contractility
- 14 *I.P.Drobkova, S.P.Veselova, V.S.Zhdanov*  
Effects of Statins on Morphological Structures  
of Unstable Coronary Atherosclerotic Plaques in Chronic  
Ischemic Heart Disease (A Morphometrical Study)
- 18 *V.Z.Lankin, A.K.Tikbaze, E.M.Kumskova*  
Uptake of lipohydroperoxide-rich  
and malonyldialdehyde-modified low-density lipoproteins  
by human macrophages

### Clinical observations

- 23 *A.S.Kolegaev, D.I.CHerkasbin, B.A.Rudenko,  
A.A.Sbiryayev, R.S.Akchurin*  
CABG after PCI, clinical case for changing standard  
of surgical treatment
- 27 *D.R.Olisaeva, O.A.Fomicheva, Yu.A.Karpov,  
O.Yu.Nenasbeva, A.A.Sbiryayev, V.P.Vasilev,  
P.S.Didikina, T.M.Resbetnyak, E.L.Nasonov*  
Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus  
erythematosus (case report)
- 31 *M.V.Ezhov, L.A.Egorova, M.S.Safarova, M.G.Mitrosbkin,  
O.I.Afanasieva, I.M.Mednis, V.V.Kukbarchuk, G.A.Konavalov,  
S.N.Pokrovsky*  
Lipoprotein  $\alpha$  apheresis for coronary atherosclerosis regression in young  
CHD patient: a case report.

### Review

- 35 *Ya.V.Schigoleva, S.N.Tereschenko, L.E.Samoylenko, V.B.Sergienko*  
Radionuclide imaging methods in the evaluation of the myocardial  
perfusion and sympathetic activity as the patients witch a hypertrophic  
cardiomyopathy
- 41 *A.A.Safiullina, O.U.Narusov, M.A.Sbaryiya, G.A.Sbiryayev,  
E.N.Alaeva, A.U.Schedrina, A.A.Skvortsov, S.N.Tereschenko*  
The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of inflammatory  
myocardial diseases
- 47 *R.S.Akchurin, T.E.Imaev, A.E.Komlev, I.A.Pokidkin*  
Hybrid cardio-vascular surgery – integration of specialization  
in surgery of the heart and blood vessels at the turn of the centuries
- 51 *I.V.Barinova, E.M.Seredenina, Ia.A.Orlova, F.T.Ageev*  
Mechanisms of relationship between osteoporosis and cardiovascular  
disease
- 57 *K.Y.Mitrofanov, A.V.Zbelankin, M.A.Sazonova, I.A.Sobenin,  
A.Y.Postnov*  
Chronical diseases of non-inflammatory genesis and mitochondrial  
genome mutations

### 62 Instructions to authors

Е.В.Ощепкова<sup>1</sup>, В.А.Дмитриев<sup>1</sup>, В.И.Гриднев<sup>2</sup>,  
П.Я.Довгалецкий<sup>2</sup>, Ю.А.Карпов<sup>1</sup>

## Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России;  
<sup>2</sup>ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России

### Аннотация

Обсуждается трехлетний опыт работы Регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах (РСЦ) и первичных сосудистых отделениях (ПСО) из 40 субъектов России. Анализ организации и качества медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) в динамике за 2009–2011 гг. в РСЦ и ПСО показал уменьшение интервала времени «боль – вызов скорой медицинской помощи (СМП)» на 25 мин, интервала времени «приезд СМП – снятие электрокардиограммы» – на 11 мин. Установлена положительная динамика в частоте использования тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ОКСнST с 22,0 до 30,2%, в том числе на догоспитальном этапе ТЛТ – с 22,5 до 25,2%. В большинстве анализируемых РСЦ недостаточно часто применяется экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Наиболее высокая частота применения экстренного ЧКВ наблюдается среди РСЦ, включившихся в «сосудистую программу» в 2008 г. (частота применения составила 25,7%). Выявлено недостаточно частое назначение на догоспитальном этапе лечения больных с ОКСнST ацетилсалициловой кислоты – у 57,2% и клопидогрела – у 30% больных.

С помощью Регистра ОКС получены данные об использовании высокотехнологичных методов лечения и медикаментозной терапии в 2009–2011 гг. в РСЦ и ПСО 40 субъектов РФ, реализующих «сосудистую программу».

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, чрескожные коронарные вмешательства.

### The Three-year experience of the Russian acute coronary syndrome Registry in the some acute care hospitals

E.V.Oschepkova, V.A.Dmitriev, V.I.Gridnev, P.Ia.Dovgalevsky, Yu.A.Karpov

### Annotation

The three-year experience of the acute coronary syndrome Registry (ACS Registry) in some regional acute care hospitals from 40 departments of Russia is discussed. The analysis of the organization and quality of medical care in dynamics for 2009–2011 years in some medical acute care hospitals has shown reduction timing delay «onset of symptoms – first call to emergency center» by 25 minutes, and «first medical contact – ECG registry» for 11 minutes. Positive dynamic in frequency of Thrombolysis (T) use at patients with ACS with ST elevation for with 22,0 up to 30,2%, including at pre-hospital stage T1 with 22,5 up to 25,2% was found. The highest frequency of application emergency Percutaneous coronary intervention (PCI) is observed among hospitals, joined in the «The Vascular Program» in 2008 year (frequency of application has made 25,7%). Insufficiently often purpose at a pre-hospital stage of treatment illACS acetylsalicylic acids – at 57,2% and clopidogrel – at 30% of patients is revealed.

With the ACS Registry on use of bi-tech methods of treatment and medical therapy in 2009–2011 in some acute care hospitals from 40 departments of the Russian Federations realizing «The Vascular Program» are received.

**Key words:** acute coronary syndrome, thrombolytic, PCI.

### Сведения об авторах

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Дмитриев Виктор Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний НИИ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Тел.: +7(495)414-61-63

Довгалецкий Павел Яковлевич – д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России

Гриднев Владимир Иванович – д-р мед. наук, руководитель Центра кардиологических информационных технологий ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России

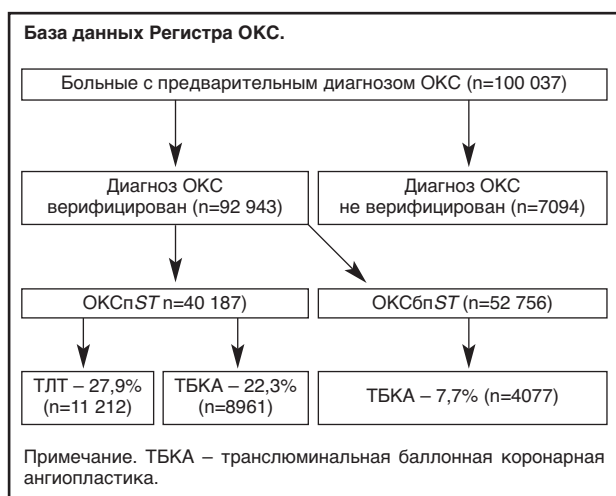
Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава России

В настоящее время в мире функционирует более 30 национальных и многонациональных (European Heart Survey ACS I–II, GRACE) Регистров больных с острым коронарным синдромом (ОКС), работающих с использо-

ванием современных информационных технологий с целью получения данных о лечении, проводимом этим больным [1–8].

Действующие формы государственной статистики в нашей стране не позволяют оценивать





медицинскую помощь больным с ОКС с позиции эффективности клинической работы, осуществляя только учет заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) [9]. Российский Регистр ОКС был создан по заданию Минздравсоцразвития РФ для оценки организации и качества медицинской помощи больным с ОКС в создаваемых с 2008 г. региональных сосудистых центрах (РСЦ) и первичных сосудистых отделениях (ПСО). Ранее уже были освещены вопросы методологии Регистра ОКС и представлены первые результаты оценки медицинской помощи больным с ОКС в РСЦ и ПСО в 23 субъектах России [10–13].

В настоящее время в работе Регистра ОКС участвуют РСЦ и ПСО из 40 субъектов России. Регистр ОКС наряду с мониторингом сосудистых центров, осуществляемым Минздравсоцразвития РФ, позволяет получить более полную информацию о лечебной и диагностической помощи больным с ОКС, в том числе и о причинах невыполнения рекомендованных реперфузионных мероприятий.

С 2009 г. в Регистре ОКС участвуют РСЦ и ПСО из 14 субъектов РФ – Алтайский, Красноярский и Ставропольский края, Белгородская, Воронежская, Ивановская, Иркутская, Сахалинская, Свердловская, Орловская области, Республики Башкортостан и Карелия, Чувашская республика, а также Ханты-Мансийский АО. С 2010 г. подключились еще 12 субъектов РФ – Архангельская, Кемеровская, Курская, Ростовская, Рязанская, Самарская, Смоленская, Ульяновская, Ярославская области, Республики Коми, Мордовия, Удмуртская республика, а с 2011 г. – еще 14 субъектов РФ – Амурская, Владимирская, Калужская, Магаданская, Кемеровская, Нижегородская, Пензенская, Тамбовская, Тверская области, Карачаево-Черкесская Республика, Краснодарский край, Республика Татарстан, Республика Саха (Якутия), г. Санкт-Петербург. В настоящее время в Регистре ОКС участвует 157 медицинских учреждений (44 РСЦ, 94 ПСО, 19 других медицинских учреждений, оказывающих помощь больным с ОКС) из 40 субъектов РФ\*. С 2009 по 2011 г. в базу данных Регистра ОКС введена информация о 100 037 больных с ОКС; из них ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) – 40 187, ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – 52 756 (см. рисунок). Медиана воз-

раста больных с ОКС составила 65 лет (56–75), из них 60,6% – мужчины.

Регистр ОКС представляет собой многопользовательскую интернет-технология с аналитическим аппаратом, который на основании данных электрокардиографии (ЭКГ), маркеров некроза миокарда, клинической картины позволяет верифицировать больных с ОКС, проводить оценку качества оказания медицинской помощи по специально разработанным индикаторам и анализировать причины невыполнения реперфузионных мероприятий [10–13]. Технические характеристики и порядок работы Регистра ОКС были опубликованы ранее [11, 12].

Защита информации и соблюдение ее конфиденциальности в соответствии с Федеральными законами от 27 июля 2006 г. №149 и №152 обеспечивается специальными современными техническими средствами. Обезличенные медицинские данные больных хранятся в защищенном виде, недоступном для общего пользования, за исключением специально допущенных лиц. Кроме того, предусмотрено информированное согласие больных на введение их персональных данных в Регистр ОКС.

Были проанализированы анамнестические данные о заболеваниях, предшествовавших развитию ОКС. Более чем 80% больных с установленным диагнозом ОКСпST и ОКСбпST имели в анамнезе артериальную гипертонию (АГ); ишемическую болезнь сердца (ИБС) – 46,7% больных с ОКСпST и 66,1% больных с ОКСбпST; хроническую сердечную недостаточность – 38,7% больных с ОКСпST и 53,4% больных с ОКСбпST; сахарный диабет (СД) типа 2 – 17% больных с ОКС (табл. 1). Рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях в анамнезе были выполнены всего у 2,3% больных с ОКСпST и у 4,3% больных с ОКСбпST.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений более высокая частота курения у больных с ОКСбпST (32,5%), чем у больных с ОКСпST (21,7%), отмечено раннее развитие ИБС в семейном анамнезе у 35,1% больных с ОКСпST и 31,6% больных с ОКСбпST.

Больные с ОКСбпST значительно чаще, нежели больные с ОКСпST, принимали ацетилсалициловую кислоту – АСК (46,1%), нитраты (40,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (50,8%), β-адреноблокаторы – БАБ (43,9%), нежели больные с ОКСпST (27,6, 26,0, 36,6 и 25,7% соответственно) (табл. 2). Можно полагать, что недостаточное назначение препаратов с доказанной эффективностью улучшать течение заболевания у больных АГ и ИБС привело к развитию ОКСпST.

При анализе оперативности оказания медицинской помощи больным с ОКСпST в динамике за период 2009–2011 гг. отмечается положительная тенденция в виде уменьшения времени от начала болевого синдрома за грудиной или его эквивалента до вызова скорой медицинской помощи (СМП) со 158 мин (медиана) в 2009 г. до 134 мин в 2011 г. При этом разброс данного показателя (75%) снизился с 660 мин (11 ч) до 458 мин (7 ч 38 мин). Можно полагать, что информация о клинических симптомах ОКС и тактике поведе-

\*Самарская, Тверская, Ульяновская области, Республики Мордовия и Татарстан исключены из анализа деятельности вследствие отсутствия данных или малого их количества.

**Таблица 1. Анамнестические данные о заболеваниях, предшествовавших развитию ОКС**

Показатель, %	ОКСпСТ	ОКСбпСТ
АГ	83,9	89,8
ИБС	46,7	66,1
Перенесенный ИМ	22,4	32,0
Хроническая сердечная недостаточность	38,7	53,4
СД типа 2	17,4	17,2
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака	8,4	7,7
Хроническая почечная недостаточность	2,8	3,4
Хронические заболевания легких	9,0	9,1

**Таблица 2. Предшествовавшее ОКС медикаментозное лечение больных (по анамнезу)**

Показатель, %	ОКСпСТ	ОКСбпСТ
АСК	27,5	46,1
Клопидогрел	3,0	5,7
Нитраты	26,0	40,6
ИАПФ	36,6	50,8
БРА	2,2	4,4
БАБ	25,7	43,9
Дигидропиридиновые АК	5,5	9,6
Недигидропиридиновые АК	1,5	2,6
Варфарин	0,8	1,5
Статины	9,5	18,9

Примечание. АК – антагонисты кальция; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

**Таблица 3. Сроки оказания медицинской помощи больным с ОКСпСТ в 2009–2011 гг. в РСЦ и ПСО, реализующих «сосудистую программу»**

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Время от начала болевого синдрома за грудной или его эквивалента до вызова СМП, мин [Me (25%; 75%)]	158,0 (52,0; 660,0) (n=4171)	140,0 (50,0; 590,0) (n=9134)	134,0 (50,0; 458,0) (n=10 470)
Время от вызова до приезда бригады СМП к больному, мин [Me (25%; 75%)]	15,0 (10,0; 22,0) (n=3645)	16,0 (11,0; 21,0) (n=8086)	15,0 (10,0; 20,0) (n=9643)
Время, потребовавшееся для доставки больного с ОКС в стационар от приезда бригады СМП, мин [Me (25%; 75%)]	53,0 (38,0; 90,0) (n=3846)	55,0 (40,0; 84,0) (n=8216)	55,0 (40,0; 80,0) (n=9706)
Время от приезда бригады СМП/поступления в стационар до регистрации первой ЭКГ, мин [Me (25%; 75%)]	25,0 (6,0; 851,0) (n=1436)	18,0 (5,0; 420,0) (n=2762)	14,0 (5,0; 55,0) (n=3812)
Время от первого медицинского контакта до начала ТЛТ, мин [Me (25%; 75%)]	28,0 (15,0; 64,0) (n=898)	23,0 (10,0; 45,0) (n=2306)	20,0 (10,0; 40,0) (n=3056)
Время проведения ЧКВ от начала болевого синдрома за грудной или его эквивалента, мин [Me (25%; 75%)]	300,0 (180,0; 780,0) (n=134)	305 (200,0; 706,0) (n=2343)	330 (201,0; 750,0) (n=2786)

ния в случае его возникновения в средствах массовой информации в какой-то степени оказывает позитивное влияние. Также отмечается уменьшение времени от приезда бригады СМП/поступления в стационар до регистрации первой ЭКГ с 25 мин (медиана) в 2009 г. до 14 мин (медиана) в 2011 г., разброс данного показателя (75%) снизился с 851 мин (более 13 ч) до 55 мин в 2011 г., что связано с оснащением бригад СМП электрокардиографами (табл. 3).

При анализе оперативности проведения реперфузионных мероприятий установлена позитивная тенденция в виде уменьшения времени от первого медицинского контакта до начала проведения тромболитической терапии (ТЛТ) с 28 мин (медиана) в 2009 г. до 20 мин (медиана) в 2011 г. Разброс этого показателя (75%) уменьшился с 64 до 40 мин, что связано с более частым приме-

нием ТЛТ на догоспитальном этапе лечения больных с ОКСпСТ.

Время проведения экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) от начала болевого синдрома за грудной или его эквивалента практически не изменилось: в 2009 г. оно составляло 300 мин (медиана), а в 2011 г. – 330 мин (медиана) (см. табл. 3).

При оценке частоты проведения реперфузионных мероприятий у больных с ОКСпСТ в целом по всей выборке установлена положительная динамика в применении ТЛТ, в том числе на догоспитальном этапе. Так, частота применения ТЛТ увеличилась с 22 до 30,2%; на догоспитальном этапе – с 22,5 до 25,2%. Несколько хуже ситуация по частоте применения экстренного ЧКВ больным с ОКСпСТ. За 2009–2011 гг. частота применения ЧКВ существенно не уве-

**Таблица 4. Динамика частоты выполнения реперфузионных мероприятий у больных с ОКСпST в 2009–2011 гг. в РСЦ и ПСО, принимающих участие в «сосудистой программе»**

Показатель, %	2009 г.	2010 г.	2011 г.
ТЛТ, всего	22	27,6	30,2
Из них:			
Догоспитальная ТЛТ	22,5	25,4	25,2
ЧКВ, всего	22,5	22,3	22,2
Из них:			
Первичная ангиопластика	89,4	84,5	82,5
Дополнительная ангиопластика	1,8	2,8	2,1
Спасительная ангиопластика	0,6	2,5	2,2

**Таблица 5. Частота применения реперфузионных мероприятий в РСЦ и ПСО в зависимости от их включения в «сосудистую программу»**

Показатель, %	Субъекты РФ, включившиеся в «сосудистую программу» в 2008 г.	Субъекты РФ, включившиеся в «сосудистую программу» в 2009 г.	Субъекты РФ, включившиеся в «сосудистую программу» в 2010 г.
ТЛТ	24,6	35,4	30,6
Догоспитальная ТЛТ	25,1	19,1	34,9
ЧКВ	25,7	12,1	18,3

**Таблица 6. Сравнительная характеристика использования медикаментозного лечения у больных с ОКСпST в Российском и международных Регистрах**

Показатель, %	Регистр ОКС 2009 г.	Регистр ОКС 2010 г.	Регистр ОКС 2011 г.	EHS ACS Snapshot, 2009	GRACE, 2009
АСК, всего	94,2	97	96,8	97	89,6
АСК на догоспитальном этапе	53,1	61,4	57,2	–	–
Клопидогрел, всего	55,4	76,3	85,3	93	72,1
Клопидогрел на догоспитальном этапе	20,3	28,2	30	–	–
Антикоагулянты	93,1	95,7	96,3	44,5 (НМГ)	58,3 (НМГ), 73,5 (НФГ)
ИАПФ/БРА	78,5	82,3	82,1	84	42,7
БАБ	86,4	89,7	88,9	85,5	53,1
1-я доза БАБ, внутривенно	5,5	7,1	8,9	–	–
Статины	65,4	74,8	81	92	65,6

Примечание. НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

личилась (табл. 4). У более чем 80% больных с ОКСпST выполнялась первичная ангиопластика. Отсутствие положительной тенденции в частоте проведения ЧКВ, видимо, можно объяснить кадровыми проблемами в РСЦ.

В РСЦ и ПСО, включившихся в «сосудистую программу» в 2008 г., частота проведения ЧКВ была несколько выше, чем ТЛТ (25,7 и 24,6% соответственно). Среди РСЦ и ПСО, работающих в «сосудистой программе» с 2009 г., частота применения ТЛТ была почти в 3 раза выше, чем ЧКВ (35,4 и 12,1% соответственно). В этих субъектах догоспитальная ТЛТ на 6% проводится реже, чем в субъектах, включившихся в «сосудистую программу» в 2008 г. При анализе работы РСЦ и ПСО, включившихся в 2010 г. установлена большая частота применения догоспитального тромболитика; при этом ЧКВ применялось более чем у 18% больных с ОКСпST (табл. 5).

Оценка в России медикаментозного лечения больных с ОКСпST в 2009–2011 гг. в сопоставлении с данными крупных международных Регистров: EHS ACS Snapshot-2009 и GRACE-2009 показала, что частота назначения АСК, БАБ, ИАПФ/БРА сопоставима с таковой в международных Регистрах. Обращает на себя внимание недостаточно частое назначение АСК и клопидогрела на догоспитальном этапе у больных с ОКСпST, оцениваемых в Российском Регистре ОКС. В Российских и международных рекомендациях по лечению

больных с ОКС указано на необходимость скорейшего назначения этих препаратов от начала коронарной катастрофы [15–18]. У больных с ОКСпST, наблюдавшихся в международных Регистрах ОКС, более часто назначают статины и менее часто – антикоагулянты, чем в Российском Регистре (табл. 6).

Ограничениями Регистра ОКС является то, что в отдельных медицинских учреждениях информация вводится не по всем леченым больным. По оперативным данным, это объясняется нехваткой кадров для ведения Регистра ОКС, в отдельных случаях пациенты отказываются от введения их данных в Регистр ОКС.

Анализ организации и качества медицинской помощи больным с ОКС в динамике за 2009–2011 гг. в РСЦ и ПСО показал:

- уменьшение времени «боль–вызов СМП» на 25 мин, времени «приезд СМП–снятие ЭКГ» на 11 мин;
- положительную динамику в частоте проведения ТЛТ у больных с ОКСпST с 22,0 до 30,2%, в том числе на догоспитальном этапе – с 22,5 до 25,2%;
- в большинстве анализируемых РСЦ недостаточно часто применяли экстренную ЧКВ у больных с ОКСпST; наиболее высокая частота (25,7%) применения экстренной ЧКВ была в РСЦ, включившихся в «сосудистую программу» в 2008 г.;

- недостаточно часто назначали на догоспитальном этапе лечения больных с ОКСпST АСК (57,2%) и клопидогрел (30%).

Особенностью Регистра ОКС является то, что анализ медицинской помощи может быть получен в оперативном режиме по требованию руководителей органов управления здравоохранением и главными кардиологами субъектов РФ как по каждому медицинскому учреждению в отдельности, так и по их совокупности. Эта информация может быть использована в целях улучшения организации медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах больным с ОКС.

#### Литература

1. Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D et al. The internet tracking registry of acute coronary syndromes (ITrACS): a multicenter registry of patients with suspicion of acute coronary syndromes reported using the standardized reporting guidelines for emergency departments chest pain. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 666–77.
2. Zia M, Goodman SH, Peterson ED et al. Paradoxical use of invasive cardiac procedures for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: An international perspective from the Crusade initiative and the Canadian ACS Registries I and II. *Can J Cardiol* 2007; 23 (13): 1073–9.
3. Matsen CB, Luther SL, Stewart AK et al. A match made in heaven? Trying to combine ACS-NSQIP and NCDB databases. *J Surg Res* 2011; 165 (1): 1–6.
4. Wan Azman, Wan Ahmad, Zambabari R et al. Malaysian national Cardiovascular Disease Database (NCVD) – Acute coronary syndrome (ACS) Registry: How are we different? *CVD Prevention and Control* 2011; 6: 81–9.
5. Joensen AM, Jensen MK, Overvad K et al. Predictive values of acute coronary syndrome discharge diagnoses differed in the Danish National Patient Registry. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 188–94.
6. Czarnecki A, Welsb RC, Yan RT et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE). *Canadian J Cardiol* 2012; 28: 40–7.
7. Gurn HS, Gore JM, Anderson FA et al. Comparison of acute coronary syndrome in patients receiving versus not receiving chronic dialysis (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] Registry). *Am J Cardiol* 2012; 109: 19–25.
8. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–93.
9. Госкомстат России. Ежегодный статистический сборник 2011 г.
10. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 годы в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского Регистра ОКС). *Тер. арх.* 2011; 83 (1): 18–23.
11. Бойцов С.А., Кривonos О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Ч. 1. Менеджер здравоохранения. 2010; 5: 19–29.
12. Бойцов С.А., Кривonos О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Ч. 2. Менеджер здравоохранения. 2010; 6: 14–9.
13. Бойцов С.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежного Регистров острого коронарного синдрома. *Кардиол. вестн.* 2010; 1: 82–6.
14. Emad Abu-Assi, Jose M. Garcia-Akuna, Carlos Pena-Gil. Validation of the Grace Risk Score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (6): 640–8.
15. Wenger NK. 2011 ACCF/AHA Focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 Guideline): Highlights for the clinician. *Clin Cardiol* 2012; 35 (1): 3–8.
16. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2007; 6 (8).
17. ESC Guidelines for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
18. Thygesen K, Joseph S, Alpert and Harvey D. Universal definition of Myocardial infarction. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–38.

\* —————



О.В.Степанова, А.В.Чадин, Т.Г.Куликова,  
В.П.Масенко, С.Н.Терещенко

## Роль Rho-ассоциированной киназы в формировании миофибрилл и сократимости кардиомиоцитов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

### Резюме

**Цель исследования.** Установить локализацию Rho-ассоциированной киназы (ROCK) в зрелых кардиомиоцитах (КМЦ) человека и исследовать ее вовлеченность в формирование миофибрилл (МФ) и регуляцию сократимости КМЦ.

**Материалы и методы.** Локализации ROCK определяли на образцах миокарда левого желудочка взрослых людей, погибших от травм головного мозга. ROCK выявляли на криосрезах миокарда методом непрямой иммунофлуоресценции. Участие ROCK в формировании МФ и сократимости КМЦ изучали на модели культивируемых неонатальных КМЦ крыс с использованием специфического ингибитора этой протеинкиназы – Y-27632. Процесс сборки МФ оценивали по формированию Z-дисков, которые выявляли методом иммунофлуоресценции при окрашивании на  $\alpha$ -актинин. Сократимость исследовали при прижизненном видеонаблюдении КМЦ.

**Результаты.** Установлено, что протеинкиназа ROCK локализуется в Z- и вставочных дисках зрелых КМЦ. Специфический ингибитор ROCK Y-27632 замедлял образование МФ в культивируемых КМЦ. Применение Y-27632 на КМЦ со зрелым сократительным аппаратом вызывало выраженные аритмогенные эффекты, которые выявлялись только в КМЦ, культивируемых с высокой плотностью, и которые могут быть связаны с нарушением межклеточных взаимодействий.

**Заключение.** Возможна вовлеченность ROCK в образование новых МФ и регуляцию сократительной активности КМЦ, что может играть важную роль как при развитии сердца, так и при патологических процессах (гипертрофии миокарда и дилатационной кардиомиопатии).

**Ключевые слова:** Rho-ассоциированная киназа, образование миофибрилл, сократимость, межклеточные взаимодействия, кардиомиоциты.

### The role of Rho-associated protein kinase in myofibrillogenesis and cardiomyocyte contractility

O.V.Stepanova, A.V.Chadin, T.G.Kulikova, V.P.Masenko, S.N.Teresbenko

### Summary

**Aim.** To determine the ROCK localization in adult human cardiomyocytes and to investigate the implication of this protein kinase in myofibrillogenesis and cardiomyocyte contractility regulation.

**Materials and methods.** The ROCK localization was detected in the samples of left ventricle of adults died of brain trauma. ROCK was visualized in heart cryosections using indirect immunofluorescence. ROCK participation in myofibrillogenesis and cardiomyocyte contractility was studied in the model of rat cultured neonatal cardiomyocytes by using the specific protein kinase inhibitor – Y-27632. The myofibrillogenesis process was estimated by the formation of Z-discs, detected by immunofluorescence staining for  $\alpha$ -actinin. Contractility was studied at video surveillance in live cardiomyocytes.

**Results.** It was found that ROCK is localized in intercalated and Z-discs of adult human cardiomyocytes. We have shown that the specific ROCK inhibitor Y-27632 slows myofibrillogenesis in cultured cardiomyocytes. The inhibitor Y-27632 caused a marked arrhythmogenic effects in cardiomyocytes with mature contractile apparatus. These effects were indicated only in cardiomyocytes cultured with a high density and might be connected with disturbance of intercellular interactions.

**Conclusion.** Received data allow to suppose the ROCK implication in the formation of new myofibrils and contractile activity regulation, it may be play an important role in heart development and in some pathological processes as heart hypertrophy and dilated cardiomyopathy.

**Key words:** Rho-associated protein kinase, myofibril formation, contractility, intercellular interactions, cardiomyocytes.

### Сведения об авторах

Степанова Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: stepan@cardio.ru

Чадин Андрей Викторович – науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-68-82

Куликова Татьяна Гавриловна – науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-68-82

Масенко Валерий Павлович – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-64-56

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-61-17

**R**ho-ассоциированная киназа (ROCK) относится к типу серин/треониновых протеинкиназ и экспрессируется в клетках позвоночных и беспозвоночных животных. Известно около 20 субстратов, фосфорилируемых ROCK, включая белки цитоскелета, легкие цепи миозина, фосфатазу миозина, LIM-киназу, которая играет важную роль в полимеризации актина [1]. ROCK вовлечена в различные виды активности клетки, такие как организация цитоскелета и формирование фокальных контактов, деление, миграция, апоптоз [2]. Появляются данные об участии ROCK в развитии сердца. Показано, что специфическое ингибирование ROCK нарушает формирование сердечных камер и трабекул у культивируемых эмбрионов мыши [3]. Есть экспериментальные данные и о вовлечении ROCK в такие патологические процессы, как гипертрофия миокарда и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Так, гиперэкспрессия белка RhoA, активатора ROCK, в сердце мыши приводит к ДКМП и нарушению сократимости [4]. Сигнальный каскад, активирующий ROCK, опосредует развитие гипертрофии миокарда мыши, что приводит к сердечной недостаточности, связанной с нарушением сократимости сердца [5]. Так как ROCK имеет достаточно широкую специфичность, механизмы ее вовлечения в эти процессы пока остаются неясными.

Как известно, в эмбриогенезе в сердце активируется процесс образования новых миофибрилл (МФ), так называемый саркомерогенез (СГ). Процесс СГ достаточно хорошо охарактеризован при изучении куриных эмбриональных кардиомиоцитов (КМЦ) в культуре. Была предложена модель, согласно которой различают три стадии образования МФ: премиофибриллы, созревающие и зрелые МФ [6]. Премиофибриллы располагаются по краям распластанных КМЦ и состоят из мини-саркомеров. Саркомерный эквивалент Z-дисков в премиофибриллах – это Z-тельца. Эти структуры локализуются на клеточной мембране. Связывая короткие актиновые филаменты, они отвечают за прикрепление последних к поверхности КМЦ. Премиофибриллы содержат немышечный миозин типа IIВ, который, по-видимому, отвечает за антиполярное расположение актиновых филаментов в мини-саркомерах [7]. Созревающие фибриллы формируются, когда соседние премиофибриллы выстраиваются рядом на уровне своих Z-телец, содержащих  $\alpha$ -актинин, и включают в свой состав титин и кардиоспецифичный (саркомерный) миозин. Созревающие фибриллы характеризуются присутствием двух типов миозина типа II: немышечного миозина и саркомерного миозина [8]. В зрелых МФ Z-тельца, содержащие  $\alpha$ -актинин, сливаются и формируют широкие поперечные полосы зрелых Z-дисков. В Z-дисках выявляется немышечный миозин IIВ [9, 10]. Филаменты саркомерного миозина упорядоченно выстраиваются посередине саркомеров [11], и этот этап СГ совпадает со способностью культивируемых КМЦ к сокращению [8], что свидетельствует о полноценной сборке МФ.

Одним из ключевых этапов СГ является замена немышечного миозина премиофибрилл на саркомерный миозин в составе зрелых МФ КМЦ. Механизмы регуляции СГ, связанные с поддержанием стабильности премиофибрилл, пока остаются

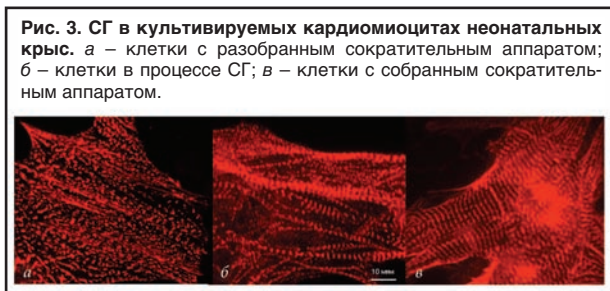
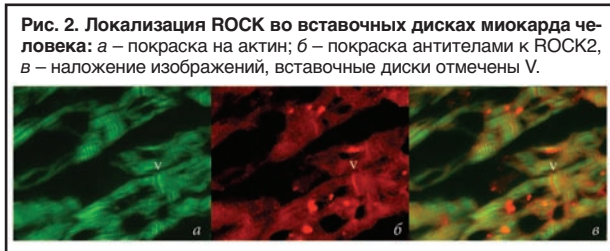
малоизученными. Стабильность премиофибрилл зависит от фосфорилирования немышечного миозина, которое необходимо для сборки филаментов немышечного миозина из мономеров, поддержания его филаментарного состояния и активации моторного домена. Основной киназой, которая может фосфорилировать миозины типа II, является киназа легких цепей миозина (КЛЦМ). Она принимает активное участие в процессе СГ. Так, в экспериментах на культуре КМЦ крыс было показано, что при ингибировании ферментативной активности КЛЦМ наблюдается торможение СГ, а гиперэкспрессия скелетной КЛЦМ в КМЦ приводит к усилению СГ [12]. Помимо КЛЦМ в сердце обнаружено еще несколько киназ с более широкой специфичностью, способных фосфорилировать регуляторные легкие цепи миозина *in vitro*. К ним относится и ROCK. Однако участие этой протеинкиназы в процессе созревания сократительного аппарата и сократимости КМЦ остается малоизученным. Нет данных о локализации этой протеинкиназы в миокарде.

Целью данной работы было установление локализации ROCK в сердце и изучение ее роли в СГ и сократительной активности культивируемых КМЦ.

## Материалы и методы

**Реактивы и антитела.** В работе использовали биохимические реактивы аналитической чистоты фирм Sigma (США), Serva (Германия), Fluka (Швейцария), Реахим (Россия), Fisher (США), Bio-Rad (США). В работе с клеточными культурами использовали реагенты и культуральный пластик фирм Invitrogen (США), HyClone (США), и Corning (Нидерланды). В работе также были использованы ангиотензин II – AT II (Sigma, США) Y-27632 (CALBIOCHEM, USA), коллагеназа А (Roche Diagnostics, USA) и антитела к ROCK-2-изоформе (Bethyl, США), саркомерному  $\alpha$ -актину Sigma (США). Для выявления актина использовали фаллоидин, конъюгированный с флуорофором Alexa Fluor 488 Molecular Probes (США).

**Культура клеток.** Первичная культура неонатальных КМЦ крыс была получена по методике EVerhoeven и соавт. [13] с некоторыми модификациями. Сердца 2–3-дневных крыс помещали в холодный бескальциевый буферный раствор Кребса–Рингера, разрезали и подвергали диссоциации под воздействием коллагеназы А, концентрацией 2 мг/мл в течение 10 мин при 37°C. Коллагеназу А растворяли в растворе Кребса–Рингера с добавлением 50  $\mu$ M Ca<sup>2+</sup>. Клетки, полученные в ходе 1 и 2-й обработки коллагеназой А, удаляли, а оставшуюся ткань подвергали дальнейшей ферментативной обработке. Супернатант с клетками центрифугировали при 400 г в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в среде для посадки (ростовые среды DMEM и M199 в соотношении 4:1, 5% ФБС (фетальная бычья сыворотка), 5% лошадиной сыворотки, 2mM L-глутамин, пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл). Данную процедуру выполняли 4–5 раз до полной диссоциации ткани. Далее клетки помещали в инкубатор на 60 мин (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) для адгезии фибробластов и их устранения. Полученные клетки посадили на культуральные чашки в среду для посадки с низкой (2×10<sup>4</sup> клеток/см<sup>2</sup>) и высокой (5×10<sup>4</sup> клеток/см<sup>2</sup>)



плотностями для разных экспериментов. Для изучения СГ КМЦ были посажены на покровные стекла. Клетки инкубировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе (5%  $\text{CO}_2$ , 37°C) в течение суток, после чего среду для посадки заменили средой роста [DMEM и M199 в соотношении 4:1, 1% ФБС, 2mM L-глутамин, пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл) с добавлением АТ II (100 нМ) и специфического ингибитора ROCK Y-27632 (10 мкМ)]. Стекла с КМЦ фиксировали на 2 и 3-й дни эксперимента. Сократительную активность КМЦ изучали на 3-й день эксперимента.

**Аутопсийный материал миокарда человека.** В работе использовали образцы миокарда левого желудочка, полученные от 6 людей без сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст  $29,5 \pm 2,5$  года), погибших в результате черепно-мозговой травмы.

**Имунофлуоресценция.** Криосрезы образцов миокарда человека фиксировали ацетоном в течение 20 мин при температуре -20°C. Далее срезы после промывки в фосфатно-солевом буфере

(ФСБ) инкубировали в присутствии эмбриональной телячьей сыворотки в течение 30 мин при комнатной температуре для снижения неспецифического окрашивания. Срезы инкубировали после промывки в ФСБ с первичными антителами в соответствующих разведениях. После промывки в ФСБ срезы инкубировали с вторичными антителами, конъюгированными с флуорофором. Окрашенные срезы промывали ФСБ и заключали в среду Aqua Polymount (США).

Клетки, посаженные на стекла, фиксировали 3,7% формальдегидом в течение 2 мин при комнатной температуре. После отмывки ФСБ проводили пермеабиллизацию 1% раствором TritonX-100 с последующей отмывкой. После этого стекла инкубировали в присутствии эмбриональной телячьей сыворотки в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее методика совпадала с таковой для окрашивания срезов.

Имунофлуоресцентные изображения получали с помощью микроскопа Zeiss Axiovert 200M (Германия) и снимали на цифровую камеру высокого разрешения AxioCam, управляемую программой Axiovision v.3.1. Окончательные изображения монтировали в программе Adobe Photoshop.

**Видеомикроскопия.** Прижизненное видеонаблюдение клеток производили на микроскопе Zeiss Axiovert 200M (Германия) и снимали на цифровую камеру высокого разрешения. Видеокамера CM-M1 (JAC Corp.) позволяет адекватно записывать сократительную активность кластеров КМЦ (80–200 сокращений в минуту), а перевод кадров в цифровой формат позволяет анализировать динамику сокращений с помощью компьютера.

Статистическую обработку данных производили в программе GraphPad Prism. Запись данных и построение графиков производили в программе Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

Мы определяли локализацию изоформы ROCK2 в миокарде человека. Были изготовлены криосрезы образцов миокарда, и методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания была установлена колокализация ROCK2 с  $\alpha$ -актинином, основным белком Z-дисков. При совместном окрашивании на актин эта протеинкиназа располагалась в середине I-дисков, что также указывает на ее локализацию в Z-дисках зрелых саркомеров (рис. 1). Мы также установили, что эта протеинкиназа локализуется во вставочных дисках между КМЦ (рис. 2).

Для того чтобы изучить роль ROCK в сократимости культивируемых КМЦ, мы наладили метод измерения сокращения этих клеток по видеозаписям. Специфический ингибитор ROCK Y-27632 в присутствии АТ II (активатора Rho/ROCK-сигнального пути) вызывал выраженные аритмогенные эффекты (данные не показаны). При этом максимальная частота сокращений составила 170 уд/мин, а минимальная – 30 уд/мин. В контроле – около 100 уд/мин. Наблюдалась также асинхронность сокращения КМЦ в разных участках монослоя. Эти эффекты были связаны, по-видимому, с нарушениями межклеточных взаимодействий. Это согласуется с впервые показанной нами локализацией ROCK во вставочных дисках.

Как известно, вставочные диски представляют собой комплекс межклеточных соединений раз-



ных типов, в том числе полосок слипания (*fascia adherens* – FA). FA являются поддерживающими структурами для сокращающихся МФ, так как именно к ним прикрепляются актиновые филаменты терминальных саркомеров двух соседних клеток. В состав FA входят кадгеринины, которые образуют комплексы с актином при участии катенинов и других белков [14]. Так как ROCK участвует в формировании актиновых филаментов и перестройках цитоскелета, ее ингибирование, возможно, приводит к изменениям белковых взаимодействий в области FA и нарушает сократимость КМЦ. Другим возможным механизмом может быть нарушение передачи импульса сокращения через щелевые соединения, образованные белком коннексином, которые также локализируются во вставочных дисках. Недавно было показано, что при аритмогенных кардиомиопатиях правого желудочка выявляются ультраструктурные изменения вставочных дисков [14], что также свидетельствует об участии этих структур в поддержании ритма сердечных сокращений.

Опосредованное влияние на сократимость КМЦ может оказывать и локализация ROCK2 в Z-дисках саркомеров. В тех же структурах ранее был обнаружен немышечный миозин IIВ [10], который, по-видимому, является одним из субстратов изучаемой протеинкиназы. Функциональное значение фосфорилирования немышечного миозина в Z-дисках неизвестно. Однако с большой долей вероятности можно предположить, что фосфорилирование немышечного миозина будет стабилизировать этот белок в Z-дисках, поддерживать его в филаментарном состоянии и придавать этим структурам определенную жесткость, необходимую для сокращения КМЦ. Есть данные, что при ишемии миокарда и ДКМП наблюдается расширение Z-дисков [15, 16]. Наряду с другими причинами изменения их структуры можно предположить и нарушение фосфорилирования немышечного миозина, которое может осуществляться ROCK.

Мы изучили роль ROCK в СГ культивируемых неонатальных КМЦ крыс. В ходе получения первичной культуры сократительный аппарат КМЦ разбирается, и на 1-й день культивирования Z-диски не собраны. В это время к одним клеткам был добавлен АТ II, а к другим – АТ II и специфический ингибитор ROCK Y-27632. Как известно, АТ II активирует RhoA/ROCK-сигнальные каскады в КМЦ и одновременно является одним из факторов, активирующих образование новых МФ [17, 18]. Процесс СГ был оценен по формированию Z-дисков. Методом иммунофлуоресценции был выявлен  $\alpha$ -актинин, и было подсчитано количество КМЦ с несобранными (в виде Z-телец), полусобранными (в центре клеток уже сформированы Z-диски, тогда как по периферии они представляют собой Z-тельца) и окончательно сформированными Z-дисками (рис. 3). Специфический ингибитор ROCK Y-27632 замедлял СГ в КМЦ, обработанных АТ II. На 3-й день эксперимента в отсутствие Y-27632 КМЦ с полностью собранными Z-дисками было 82%, с полусобранными – 16% и с несобранными – 2%. С ингибитором ROCK было 58, 36 и 6% соответственно. КМЦ с полностью собранным сократительным аппаратом на 3-й день было значительно больше без добавления ингибитора (рис. 4).

До сих пор выявлено около 20 субстратов ROCK, фосфорилирование многих из которых данной киназой связывают с формированием актиновых филаментов и участием в перестройках цитоскелета [19]. Известно, что белок RhoA участвует в индуцированном АТ II образовании премиофибрилл из актиновых филаментов [17]. Так как белок RhoA является активатором ROCK, можно предположить, что его влияние на СГ опосредовано именно этой протеинкиназой. Помимо участия в формировании актиновых филаментов, ROCK может быть задействована и в стабилизации немышечного миозина при СГ, так как ее субстратами являются также миозин и фосфатаза миозина. Ингибирование ROCK в наших экспериментах не останавливала СГ полностью. Вероятно, кроме ROCK в образовании премиофибрилл участвуют и другие киназы [12]. Возможно, их активности недостаточно, сборка премиофибрилл замедляется, что приводит к выявленному нами эффекту замедления созревания всего сократительного аппарата КМЦ, выраженному в сборке Z-дисков.

Полученные данные позволяют предположить значимую роль ROCK в становлении сократительного фенотипа КМЦ, который характеризуется сформированным сократительным аппаратом и способностью клеток к сокращению. Таким образом, ROCK может быть особенно важна при развитии сердца. Образование новых МФ наблюдается не только при развитии сердца, но и при таких состояниях, как патологическая гипертрофия миокарда. При ДКМП наблюдаются как дистрофические изменения сократительного аппарата КМЦ, так и гипертрофические, выраженные в сборке новых МФ [20]. Показанное нами участие ROCK в сборке МФ дает возможность предположить вовлеченность этой протеинкиназы в молекулярные механизмы, задействованные при гипертрофии миокарда и ДКМП. Экспериментальные данные, полученные при исследованиях развития гипертрофии и ДКМП на мышцах, показывают нарушение сократимости миокарда при этих патологических состояниях [4, 5]. Вовлеченность ROCK в регуляцию сократимости миокарда может быть обусловлена ее участием в стабилизации Z- и вставочных дисков. Дальнейшие эксперименты по изучению экспрессии ROCK в эндомиокардиальных биоптатах пациентов с ДКМП и сопоставленные результатов с клиническими данными по сократимости миокарда у этих пациентов позволят получить более ясное представление об участии ROCK в регуляции сократимости при ДКМП.

**Исследование поддерживается грантом РФФИ 10-04-01814.**

#### Литература

1. Amano M, Fukata Y, Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase. *Exp Cell Res* 2000; 261: 44–51.
2. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322–34.
3. Zhao Z, Rivkees SA. Rho-associated kinases play an essential role in cardiac morphogenesis and cardiomyocyte proliferation. *Dev Dyn* 2003; 226: 24–32.
4. Sab VP, Minamisawa S, Tam SP et al. Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure. *J Clin Invest* 1999; 103: 1627–34.



5. Satoh S, Ueda Y, Koyanagi M et al. Chronic inhibition of Rho kinase blunts the process of left ventricular hypertrophy leading to cardiac contractile dysfunction in hypertension-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 59–70.
6. Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. The premyofibril: Evidence for its role in myofibrillogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton* 1994; 28: 1–24.
7. LoRusso SM, Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. Premyofibrils in spreading adult cardiomyocytes in tissue culture: evidence for re-expression of the embryonic program for myofibrillogenesis in adult cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1997; 37: 183–98.
8. Du A, Sanger JM, Lin KK, Sanger JW. Myofibrillogenesis in the first cardiomyocytes formed from isolated quail precardiac mesoderm. *Dev Biol* 2003; 257: 382–94.
9. Takeda KY, Qian ZX, Chin S et al. Nonmuscle myosin II localizes to the Z-lines and intercalated discs of cardiac muscle and to the Z-lines of skeletal muscle. *Cell Motil Cytoskeleton* 2000; 46: 59–68.
10. Dudnakova TV, Stepanova OV, Dergilev KV et al. Myosin light chain kinase colocalizes with nonmuscle myosin IIB in myofibril precursors and sarcomeric Z-lines of cardiomyocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006; 63: 375–83.
11. Dabiri GA, Turnacioglu KK, Sanger JM et al. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9493–8.
12. Aoki H, Sadoshima J, Izumo S. Myosin light chain kinase mediates sarcomere organization during cardiac hypertrophy in vitro. *Nat Med* 2000; 6: 183–8.
13. Verboeven EA, Moerings EP, Lamers JM et al. Inhibitory effects of calcium channel blockers on thyroid hormone uptake in neonatal rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281 (5): 1985–91.
14. Basso C, Czarnowska E, Barbera M Della et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006; 27 (15): 1847–54.
15. Sasbida H, Ucbida K, Abiko Y. Changes in cardiac ultrastructure and myofibrillar proteins during ischemia in dogs, with special reference to changes in Z lines. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 1161–72.
16. Fitzl G, Meyer U, Wassilew G et al. Morphological investigations of the myocardium of cardiomyopathic hamsters during the post-natal development and experimental hypoxia. A quantitative ultrastructural study. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50: 245–52.
17. Aoki H, Izumo S, Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: a critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res* 1998; 82: 666–76.
18. Kobayashi N, Nakano S, Mita S et al. Involvement of rho-kinase pathway for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and cardiovascular remodeling in hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 459–66.
19. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322–34.
20. Luk A, Abn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *Clin Pathol* 2009; 62: 219–25.

И.П.Дробкова, С.П.Веселова, В.С.Жданов

## Влияние статинов на морфологические структуры нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца при хронической ИБС (морфометрическое исследование)

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ) с количественной оценкой степени их уязвимости и влияние статинов на процессы их стабилизации.

**Материалы и методы.** Изучали 68 нестабильных АСБ коронарных артерий, полученных в результате эндартерэктомии у 19 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), не получавших статины, и 30 больных, принимавших эти препараты. Использовали гистологические, гистохимические методы и компьютерную морфометрию. Для количественной характеристики особенностей нестабильных АСБ определяли их индекс нестабильности (ИН).

**Результаты.** Содержание липидов и макрофагов в нестабильных АСБ у больных ИБС, получавших статины, было меньше на 23,8 и 38,9% соответственно, чем у больных, их не принимавших. Количество коллагеновых волокон в нестабильных АСБ больных, получавших статины, было больше на 24,6%, чем у нелеченых больных. В результате этих изменений ИН АСБ у больных ИБС при лечении статинами был ниже на 40%, чем у нелеченых больных, что свидетельствует о снижении деструктивных процессов в нестабильных АСБ.

**Заключение.** У больных ИБС, получавших лечение статинами, снижается вероятность разрыва нестабильных АСБ с последующим тромбообразованием и развитием сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, нестабильные атеросклеротические бляшки, индекс нестабильности.

### Effects of Statins on Morphological Structures of Unstable Coronary Atherosclerotic Plaques in Chronic Ischemic Heart Disease (A Morphometrical Study)

I.P.Drobkova, S.P.Veselova, V.S.Zhdanov

### Summary

**Goal.** To study unstable atherosclerotic plaques (AP) and to evaluate the degree of their vulnerability and the effects of statins on their stabilization.

**Materials and methods.** Unstable AP (n=68) were studied in endarterectomized coronary arteries from 19 IHD patients who were not treated with statins and from 30 IHD patients on statin therapy. Histological, histochemical and computer morphometry methods were used. Instability index was calculated to characterize unstable AP.

**Results.** The contents of lipids and macrophages in unstable AP of statin-treated patients were 23,8 and 38,9% lower, respectively, than those in patients untreated with statins. The number of collagen fibers in unstable AP and treated patients was 24,6% greater than in untreated patients. Instability index in patients on statins was 40% lower than in patients on conventional therapy, which indicates a slowdown of destructive processes in unstable AP.

**Conclusion.** The probability of unstable AP rupture with subsequent thrombus formation and development of cardiovascular complications decreases in IHD patients treated with statins.

**Key words:** IHD, coronary arteries, unstable atherosclerotic plaque, instability index.

### Сведения об авторах

Дробкова И.П. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им.АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Веселова С.П. – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отд-ния ИКК им.АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Жданов В.С. – д-р мед. наук, руководитель лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им.АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail vszhdanov@cardio.ru

Хроническое течение ишемической болезни сердца (ИБС) и периоды обострения заболевания определяются особенностями морфогенеза атеросклеротических поражений коронарных артерий (КА) сердца. Атеросклеротические бляшки (АСБ) артерий, являющиеся причиной сосудистых катастроф, долгое время могут находиться в стабильном состоянии, обеспечивая доброкачественное течение хронического заболевания. АСБ становятся опасными, когда под влиянием тех или иных факторов они трансформируются в нестабильные, или уязвимые, с последующим нарушением целостности их структуры, тромбозом и развитием острого коронарного синдрома. Вероятность разрыва АСБ зависит от внешних факторов риска и внутренних причин, связанных с неустойчивостью самой бляшки. Поэтому разрыв АСБ можно предотвратить, повышая ее устойчивость. Это может быть достигнуто медикаментозными средствами, в частности липидснижающей терапией с использованием препаратов статинового ряда, которые применяются наиболее широко для лечения гиперлипидемий. Они еще оказывают влияние на процессы, связанные с метаболизмом сосудистой стенки, так называемые плеiotропные эффекты [1–4].

Вопрос о влиянии статинов на процессы стабилизации АСБ при хронической форме ИБС в морфологическом аспекте изучен недостаточно. Нами проведено морфометрическое исследование основных структурных компонентов АСБ в КА человека, что дает возможность выявления нестабильных АСБ с количественной оценкой степени их уязвимости и влияния статинов на процессы их стабилизации. Для количественной характеристики патоморфологических особенностей нестабильных АСБ и оценки их структурных изменений под влиянием статинов используется индекс нестабильности (ИН) АСБ. Этот показатель был предложен и использовался M.Shioimi и соавт. при изучении ряда структурных компонентов атеросклеротических поражений в сосудах у животных [5] и был использован нами при исследовании АСБ КА, полученных при эндартерэктомии у больных ИБС [6]. ИН пред-

ставляет собой отношение суммы площадей, занимаемых липидами (Лп) и макрофагами (Мф) в АСБ (так называемый липидный комплекс) к сумме площадей, занимаемых коллагеновыми волокнами (КВ) и гладкомышечными клетками (ГМК). Лп и клетки воспаления являются дестабилизирующими АСБ факторами, а ГМК и КВ, напротив, стабилизируют ее.

### Материалы и методы

Исследовали эндартерэктомированные сегменты КА 19 мужчин с хронической формой ИБС, не получавших липидснижающих препаратов (контрольная группа – КГ), и 30 больных, принимавших статины от 3 мес до 1 г и более (основная группа – ОГ). Больные, принимавшие статины симвастатин, аторвастатин и розувастатин, вошли в одну группу, поскольку данные статины оказывают сходные фармакологические эффекты. Гиполипидемический эффект проявляется в частичном обратимом ингибировании редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктаза), приводящем к снижению скорости синтеза холестерина в клетках печени. Ингибированием синтеза изопреновых производных в цепи обмена мевалоновой кислоты обусловлено плеiotропное действие статинов.

Всего было изучено 68 нестабильных АСБ КА сердца. Криостатные срезы толщиной 10 мкм окрашивали на липиды жирным красным О. Мф выявляли с помощью стандартного метода азосочетания на кислую фосфатазу, которая является маркером этих клеточных элементов. Для визуализации ГМК использовали общепринятую гистохимическую методику выявления НАД-Н-диафоразы. КВ окрашивали по методу Массона. Количественную оценку изучаемых структурных компонентов проводили методом компьютерной морфометрии с использованием системы анализа и цифровой обработки изображений (Adobe Photoshop 7.0). Площадь, занятая указанными структурами, представлена в процентах от площади всей АСБ. Полученные данные позволили определить ИН АСБ как отношение суммы площадей, занятых Лп и Мф, к сумме площадей, занятых КВ и ГМК в АСБ. Нестабильные АСБ имели ИН выше 1, что

Площадь, занимаемая Лп, Мф, КВ и ГМК, в нестабильных АСБ КА больных хронической ИБС, принимавших и не принимавших статины (в % от площади АСБ) (M±m)					
Морфологическая структура нестабильных АСБ	Лп	Мф	КВ	ГМК	ИН
Нестабильные АСБ больных, не принимавших статины, n=32	31,1±2,4**	7,2±0,7***	14,1±1,4*	3,0±0,4	2,3±0,3***
Нестабильные АСБ больных, принимавших статины, n=36	23,7±1,8	4,4±0,5	18,7±1,7	2,9±0,3	1,3±0,2

Примечание. При сравнении нестабильных АСБ больных, принимавших и не принимавших статины: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ ; \*\*\* $p < 0,01$ .

свидетельствовало о преобладании дестабилизирующих структур – Лп и Мф над стабилизирующими.

### Результаты

Нестабильные АСБ КА, согласно выбранному критерию, имеющие ИН выше 1, были обнаружены как в КГ больных, так и в ОГ. Площадь Лп в нестабильных АСБ больных, не получавших и получавших статины, составляла 31,1 и 23,7% соответственно, т.е. содержание Лп в АСБ под влиянием статинов уменьшалось на 23,8% (см. таблицу). Такой же характер изменений отмечался в отношении Мф. Площадь, занятая Мф в нестабильных АСБ, в КГ больных была 7,2%, в ОГ – 4,4%, т.е. уменьшение составило 38,9% ( $p \leq 0,01$ ). Таким образом, площадь, занятая Лп и Мф в нестабильных АСБ КА больных ИБС при лечении статинами стала существенно меньшей, чем в КГ, что свидетельствует о снижении влияния факторов, дестабилизирующих АСБ.

Площадь КВ в нестабильных АСБ в КГ и ОГ составляла 14,1 и 18,7% соответственно (см. таблицу). В нестабильных АСБ у больных, получавших статины, количество КВ было больше на 24,6% ( $p \leq 0,05$ ), чем в АСБ пациентов без этой терапии. Содержание ГМК в нестабильных АСБ КА 2 групп больных было практически одинаковым (см. таблицу). КВ и ГМК являются структурами, стабилизирующими АСБ, и увеличение содержания КВ в нестабильных АСБ КА оценивается как фактор положительного влияния статинов на процесс их стабилизации.

В результате структурных изменений в нестабильных АСБ ИН АСБ снижался с 2,3 у больных, не получавших статины, до 1,3 у больных, их получавших, т.е. он уменьшался более чем на 40% под влиянием статинов ( $p \leq 0,01$ ). Это уменьшение ИН АСБ связано, с одной стороны, с ограничением действия дестабилизирующих факторов (снижение площади Лп и Мф), с другой – с увеличением содержания КВ как структуры, отвечающей непосредственно за устойчивость АСБ к разрыву.

### Обсуждение

Ведущую роль при возникновении осложнений ИБС играет не столько размер АСБ КА, сколько количественное соотношение ее структур, приводящее к развитию нестабильности бляшки [7, 8]. Поэтому в качестве критерия оценки нестабильности АСБ в нашем исследовании изучалось соотношение содержания стабилизирующих ее структур, к которым относят ГМК и КВ, и дестабилизирующих, представленных Лп и Мф. Структурные изменения, происходящие в нестабильных АСБ, отражает их ИН, который снижается под действием статинов. Снижение ИН, связанное с уменьшением площади Лп и Мф с одновременным увеличением КВ в АСБ, свидетельствует о положительном влиянии этих препаратов на процессы метаболизма липидов и воспаления сосудистой стенки.

Снижение содержания Лп в нестабильных АСБ при лечении статинами обусловлено снижением их уровня в плазме крови и меньшим поступлением в сосудистую стенку [9, 10]. Представляет интерес факт обнаружения ГМГ-КоА-редуктазы в АСБ, полученных при коронарной атерэктомии у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. В нестабильных АСБ, по сравнению со стабильными, выявлялась высокая экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы, способствующей дестабилизации бляшек [11].

Захват окисленных липопротеидов осуществляется Мф через сквенджер-рецепторы и приводит к нерегулируемому накоплению Лп в нестабильной АСБ. Как элемент клеточного воспаления Мф играют ключевую роль в дестабилизации АСБ, продуцируя большое количество провоспалительных цитокинов, а также протеолитических ферментов, участвующих в деструкции внеклеточного матрикса АСБ [12–14]. Показано, что при формировании нестабильной АСБ доминирующей из функций Мф является секреция металлопротеиназ (ММП), разрушающих коллагеновые и эластические структуры [15–17]. Статины способны подавлять миграцию, пролиферативную и секреторную активность Мф, в частности секрецию ММП, что приводит к стабилизации АСБ за счет уменьшения деструкции внеклеточного матрикса [18–21].

Нами обнаружены уменьшение площади, занятой Мф, увеличение площади КВ в нестабильных АСБ под влиянием статинов. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [22–24]. Однако в ряде исследований увеличения синтеза коллагеновых структур в АСБ не отмечалось [5, 25]. Коллаген – один из основных элементов внеклеточного матрикса АСБ – является важным фактором ее стабильности. Снижение его содержания в нестабильных АСБ связано как с процессами деградациии, так и с нарушением его синтеза из-за уменьшения количества ГМК и снижения их секреторной или пролиферативной активности либо из-за их повышенного апоптоза [8, 15, 26–28]. Влияние статинов на пролиферативную и секреторную активность ГМК исследователями оценивается неоднозначно: одни указывали на увеличение количества ГМК в АСБ при изучении действия статинов [5, 24, 29], другие – на его уменьшение [30] или на отсутствие каких-либо изменений в содержании ГМК [23, 25]. При изучении ГМК в нестабильных АСБ мы также не обнаружили статистически значимых различий 2 групп у больных ИБС. По-видимому, различные представители группы статинов обладают разной антипролиферативной и проапоптотической активностью. Различия в действии статинов могут быть связаны с разной способностью препаратов проникать в клетки. Полагают, что липофильные статины вызывают апоптоз различных клеток сосудистой стенки, включая ГМК, тогда как гидрофильные не вызывают этого эффекта [31].



Обнаруженные в нашем исследовании изменения структурных элементов нестабильных АСБ под влиянием статинов свидетельствуют о снижении процессов дестабилизации в АСБ за счет уменьшения накопления липидов, макрофагальных элементов и увеличения содержания КВ, на что указывает ИН нестабильных АСБ у больных ИБС, принимавших статины, который более чем на 40% ниже по сравнению с этим ИН у пациентов, не принимавших данные препараты.

Таким образом, у больных ИБС, получавших терапию статинами, снижается вероятность разрыва нестабильных АСБ с последующим тромбообразованием и развитием сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

В нестабильных АСБ больных ИБС, принимавших статины, площадь, занятая Лп и Мф (структур, дестабилизирующих бляшку), значительно меньше, чем у больных, не принимавших эти препараты. При лечении статинами в нестабильных АСБ количество КВ (структур, стабилизирующих АБ) больше, нежели у больных, не принимавших статины. ИН АСБ в группе больных ИБС, леченных статинами, на 40% ниже, чем у больных КГ, что свидетельствует о снижении деструктивных процессов в нестабильных АСБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства г. Москвы, госконтракт № 8/3-280н-10 от 27 мая 2010 г.

### Литература

1. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм, 2005.
2. Аронов Д.М., Луанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: АЛЕВ-В; 2008.
3. Makris GC, Lavida A, Nicolaidis AN et al. The effect of statins on carotid plaque morphology: a LDL-associated action or one more pleiotropic effect of statins? *Atherosclerosis* 2010; 213 (1): 8–20.
4. Shaw SM, Fildes JE, Yonan N et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009; 112 (1): 4–12.
5. Shiomu M, Yamada S, Ito T. Atheroma stabilizing effects of simvastatin due to depression of macrophages or lipid accumulation in the atheromatous plaques of coronary plaque-prone WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2005; 178: 287–94.
6. Черначенко Н.М., Дробкова И.П., Веселова С.П., Жданов В.С. Морфометрическая характеристика атеросклеротических бляшек в коронарных артериях человека при ИБС по данным определения их индекса нестабильности. *Арх. пат.* 2011; 6: 6–10.
7. Сивергина Л.О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома. *Арх. пат.* 2005; 3: 51–4.
8. Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 6–11.
9. Kitamoto S, Nakano K, Hirouchi J et al. Cholesterol-lowering independent regression and stabilization of atherosclerotic lesions by pravastatin and by antimonocyte chemoattractant protein-1 therapy in non human primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1522–28.
10. Kovarnik T, Aschermann M. Regression of atherosclerotic plaques during treatment with statins. *Cas Lek Cesk* 2004; 143: 669–74.
11. Lee CW, Park CS, Hwang I et al. Expression of HMG-CoA reductase in human coronary atherosclerotic plaques and relationship to plaque destabilization. *Heart* 2011; 97: 715–20.
12. Yu Y, Koike T, Kitajima S et al. Temporal and quantitative analysis of expression of metalloproteinases (MMPs) and their endogenous inhibitors in atherosclerotic lesions. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1503–16.
13. Wang KY, Tabimoto A, Sasaguri Y. Extracellular matrix and atherosclerosis. *J UOEH* 2010; 32: 195–203.
14. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213–20.
15. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Exper Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 265–82.
16. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука, 2011.
17. Peeters W, Moll FL, Vink A et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome. *Eur Heart J* 2011; 32 (18): 2314–26.
18. Pucci A, Formato L, Muscio M et al. PPAR $\gamma$  in coronary atherosclerosis: in vivo expression pattern and correlation with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis* 2011; 218 (2): 479–85.
19. Kunte H, Amberger N, Busch MA et al. Markers of instability in high-risk carotid plaques are reduced by statins. *J Vasc Surg* 2008; 47: 513–22.
20. Croons V, Martinet W, De Meyer GR. Selective removal of macrophages in atherosclerotic plaques as a pharmacological approach for plaque stabilization: benefits versus potential complications. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 495–508.
21. Castro PF, Miranda R, Verdejo HE et al. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function and exercise capacity. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 435–41.
22. Чумаченко П.В., Жданов В.С., Белоконов Е.В. и др. Противовоспалительные свойства статинов на примере изучения эндауртерэктомированных атеросклеротических бляшек коронарных артерий. *Арх. пат.* 2009; 4: 23–6.
23. Cuccurullo C, Yezzi A, Faria ML et al. Suppression of rage as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2716–23.
24. Pucci A, Sbeiban I, Formato L et al. In vivo coronary plaque histology in patients with stable and acute coronary syndromes: relationships with hyperlipidemic status and statin treatment. *Atherosclerosis* 2007; 194 (1): 189–95.
25. Solem J, Levin M, Kalsson T et al. J Intern Med 2006; Statin treatment is not associated with consistent alterations in inflammatory status of carotid atherosclerotic plaques. *J Intern Med* 2006; 259 (3): 267–75.
26. Лысова Н.Л., Трусов О.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия нестабильной атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. *Арх. пат.* 2007; 4: 22–5.
27. Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF et al. Diagnosis and treatment of coronary vulnerable plaques. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 209–22.
28. Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 31–40.
29. Hartung D, Sarai M, Petrov A et al. Resolution of apoptosis in atherosclerotic plaque by dietary modification and statin therapy. *J Nucl Med* 2005; 46: 2051–6.
30. Bellosta S, Arnaboldi L, Gerosa L et al. Statins effect on smooth muscle cell proliferation. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 347–56.
31. Katsiki N, Tzilomalos K, Chatzizisis Y et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on vascular cell apoptosis: beneficial or detrimental? *Atherosclerosis* 2010; 211: 9–14.

\*



В.З.Ланкин, А.К.Тихазе, Е.М.Кумскова

## Захват культивируемыми моноцитами-макрофагами человека липопротеидов низкой плотности, обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить эффективность поглощения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов, культивируемыми моноцитами-макрофагами человека.

**Материалы и методы.** Липопротеиды из плазмы крови человека окисляли при помощи C-15 липоксигеназы ретикулоцитов кролика или модифицировали в присутствии малонового диальдегида. После этого исследовали захват окисленных или модифицированных ЛПНП культивируемыми макрофагами человека по накоплению холестерина.

**Результаты.** Показано, что ЛПНП плазмы крови человека, окисленные C-15 липоксигеназой из ретикулоцитов кролика, захватываются культивируемыми макрофагами человека с той же эффективностью, что и неокисленные (исходные) ЛПНП. В то же время малонилдиальдегид-модифицированные ЛПНП поглощаются культивируемыми макрофагами весьма активно. Исходя из отличий в катаболизме ЛПНП с разным содержанием первичных и вторичных продуктов окисления, предложено различать собственно окисленные ЛПНП (содержащие высокий уровень липогидропероксидов) и ЛПНП, химически модифицированные вторичными продуктами свободнорадикального окисления альдегидной природы. В соответствии с этим «атерогенными» являются альдегид-модифицированные, но не окисленные (липогидропероксид-содержащие) ЛПНП.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, карбонильный стресс, модифицированные липопротеиды низкой плотности, липогидропероксиды, малоновый диальдегид, липоксигеназа.

### Uptake of lipohydroperoxide-rich and malonyldialdehyde-modified low-density lipoproteins by human macrophages

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

### Summary

**Aim.** To investigate the uptake of low-density lipoprotein (LDL) with different levels of primary and secondary products of free radical lipoperoxidation by human macrophages.

**Materials and methods.** LDL from human blood plasma was oxidized with C-15 rabbit reticulocyte lipoxigenase or modified with malonyldialdehyde. After this it was investigated the uptake of oxidized or modified LDL by cultured human macrophages on the cholesterol accumulation.

**Results.** It was shown that low-density lipoprotein (LDL) from human blood plasma, which was oxidized by animal C-15 lipoxigenase, is taken up by human macrophages with the same effectiveness compared with non-oxidized (native) LDL. At the same time, malonyldialdehyde-modified LDL is captured by cultivated macrophages very actively.

**Conclusion** based on differences in catabolism of LDL with various levels of primary and secondary products of free radical oxidation, it was offered to discriminate oxidized LDL itself (lipohydroperoxide-rich LDL) and LDL that was chemically modified by secondary free radical oxidation products of aldehyde nature. In this respect, aldehyde-modified, but not oxidized (lipohydroperoxide-containing) LDL are atherogenic.

**Key words:** oxidative stress, carbonyl stress, modified low-density lipoprotein, lipohydroperoxides, malonyldialdehyde, lipoxigenase.

### Сведения об авторах

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., руководитель лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: lankin@cardio.ru

Тихазе Алла Карловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: tikhaze@cardio.ru

Кумскова Елена Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Формирование липидных отложений в магистральных артериях при атеросклерозе связывают с нерегулируемым захватом богатых холестерином (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) клетками стенки сосудов (преимущественно макрофагами моноцитарного про-

исхождения) [1, 2]. Установлено, что культивируемые моноциты-макрофаги человека активно поглощают ЛПНП, химически модифицированные различными природными карбонильными соединениями альдегидной природы, включая малонилдиальдегид (МДА), глиоксаль и метилглиоксаль

[1–5]. Показано, что модифицированные ЛПНП опознаются и захватываются макрофагами при помощи сквенджер-рецепторов, после чего макрофаги превращаются в перегруженные липидами пенные клетки [1–5]. Природный дикарбонил МДА является вторичным продуктом свободнорадикального окисления (СРО) липидов ЛПНП и образуется при окислительной деструкции первичных продуктов окисления – липогидропероксидов [6]. Степень окисленности ЛПНП и, соответственно, соотношение первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления в них может определять различия в биологических эффектах ЛПНП, включая эффективность их поглощения макрофагами, способность вызывать апоптоз этих клеток, экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках и т.п. [3, 7–11]. В связи с этим отдельные авторы для обозначения степени окисленности ЛПНП предлагают такие термины, как «минимально окисленные» ЛПНП или «экстенсивно окисленные» ЛПНП [7, 8, 12–15]. Тем не менее в этих работах степень окисленности ЛПНП оценивали достаточно произвольно, без установления четких количественных критериев по результатам исследования содержания первичных и вторичных продуктов СРО.

При индукции СРО ЛПНП *in vitro* ионами металлов переменной валентности [5, 16–19] сначала образуются первичные продукты окисления – липогидроперокси-производные полиеновых ацилов фосфатидилхолинов наружного фосфолипидного слоя частиц ЛПНП [2]. Тем не менее ионы металлов одновременно катализируют окислительную деструкцию органических гидропероксидов, способствуя образованию вторичных продуктов – различных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов (таких как 4-гидроксиноненаль и 4,5-дигидроксицеленаль) и в конечном итоге МДА [2, 3]. Аналогичные процессы сопряженного накопления первичных и вторичных продуктов неизбежно происходят и при любых других способах окисления ЛПНП в условиях *in vitro* и *ex vivo* – при индукции окисления азоинициаторами [20–22], гипогалоидами [23–25], пероксидом водорода или органическими гидропероксидами (такими как гидропероксид трет-бутила) [17, 18, 26], гемом или содержащими гемопротеид системами (гемоглобин, пероксидаза хрена, цитохром P-450) [27–31], а также при инкубации ЛПНП в присутствии различных типов клеток (полиморфноядерные нейтрофилы, эндотелиоциты и др.), генерирующих супероксидные анион-радикалы и активные формы кислорода [32–34]. Очевидно, что *in vivo* в кровотоке циркулируют ЛПНП различной степени окисленности с разным соотношением первичных и вторичных продуктов окисления, что сильно усложняет оценку роли различных продуктов окисления в увеличении атерогенности ЛПНП (захвата клетками стенки сосудов частиц ЛПНП).

Изменение конформации единственного белка ЛПНП – апопротеина В-100 (апоВ-100) может происходить вследствие изменения вязкости его липидного окружения при накоплении полярных ацилгидропероксидов в процессе свободнорадикального перекисного окисления фосфатидилхолинов наружного слоя частиц ЛПНП, как это было продемонстрировано нами при окислении ЛПНП и липосом [6, 35–38]. Кроме того, конформация апоВ-100 может изменяться при химическом взаимодействии альдегидных групп природных карбо-

нилов (преимущественно МДА) с  $\epsilon$ -аминогруппами лизиновых остатков молекул апоВ-100, что сопровождается образованием внутри- и межмолекулярных сшивок (cross links) типа шиффовых оснований [1–5]. Таким образом, как пространственная ориентация белковой молекулы апоВ, так и/или рецепторные и антигенные свойства белка в процессе накопления первичных и вторичных продуктов в частицах ЛПНП могут претерпевать значительные изменения. В соответствии с этим, с нашей точки зрения, следует различать собственно окисленные (ацилгидропероксид-содержащие) ЛПНП и ЛПНП, модифицированные природными карбонилами. Тем не менее разделить окисленные и модифицированные ЛПНП при использовании имеющихся модельных систем СРО ЛПНП невозможно, поскольку в процессе окисления ЛПНП в модельных системах накопление и первичных, и вторичных продуктов окисления липидов происходит практически одновременно.

Существует единственный корректный способ получения окисленных (обогащенных ацилгидроперокси-производными фосфатидилхолинов) ЛПНП без существенной примеси вторичных продуктов, основанный на использовании С-15 животной липоксигеназы [6], который был разработан нами для контролируемого окисления биомембран *in vitro* [39]. С-15 животная липоксигеназа может непосредственно окислять полиеновые ацилы в молекулах фосфолипидов [6, 39–42] и эфиров ХС [43, 44] без их предварительного гидролиза при физиологических значениях рН, в отличие от С-15 растительной липоксигеназы, способной окислять исключительно свободные полиеновые жирные кислоты в сильно щелочной среде [40–43]. При окислении свободной арахидоновой кислоты С-15 растительной липоксигеназой (липоксигеназа соевых бобов) образуется 15-гидропероксиарахидонат, а при окислении содержащего арахидонат фосфатидилхолина или холестериларахидоната С-15 животной липоксигеназой (липоксигеназа ретикулоцитов кролика) образуются соответствующие 15-гидропероксиацилпроизводные арахидоната [44, 45]. Нами и другими авторами показано, что ЛПНП плазмы крови человека являются хорошим субстратом для окисления С-15 животной липоксигеназой [42, 46], причем при ассоциации с частицами ЛПНП происходят конформационные изменения молекулы фермента, что сопровождается активацией липоксигеназы и увеличением эффективности ферментативного окисления ЛПНП [40–42]. Таким образом, имеется возможность корректного получения из одного и того же образца плазмы крови человека как окисленных ЛПНП при помощи их мягкого ферментативного окисления С-15 животной липоксигеназой, так и модифицированных ЛПНП при помощи химической реакции с природными дикарбонилами. Такой подход позволяет провести селективное исследование биологического действия ЛПНП, модифицированных либо первичными, либо вторичными продуктами СРО липидов.

Настоящая работа посвящена изучению различий в поглощении ферментативно окисленных ЛПНП и модифицированных МДА ЛПНП культивируемыми моноцитами-макрофагами человека.

#### Материалы и методы исследования

Для выделения ЛПНП использовали объединенную плазму венозной крови от трех здоровых до-

норов, взятой натошак в присутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Плазму дважды центрифугировали в градиенте плотности NaBr в течение 2 ч при 41 000 об/мин в угловом роторе 50Ti при 4°C в рефрижераторной ультрацентрифуге Beckman L-8 (США) [47], а затем проводили диализ против 2000 объемов изотонического фосфатного буфера – ИФБ (80 г/л NaCl, 2 г/л  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 9 г/л  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 2 г/л KCl) pH 7,4 в течение 18 ч при 4°C.

Содержание белка в ЛПНП определяли по методу Лоури, содержание апоВ – при помощи тест-наборов фирмы Mabtech (Швеция).

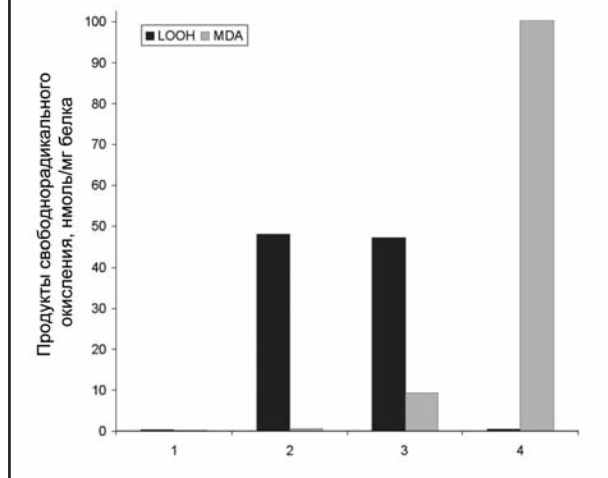
Экспериментальную анемию с сопутствующим ретикулоцитозом у кроликов вызывали путем подкожного введения гемолитика фенилгидразина (6,25 мг/кг) ежедневно в течение 4 сут. С-15 липоксигеназы из лизата обогащенной ретикулоцитами клеточной массы крови выделяли высаливанием 55%  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , как описано ранее [40], а затем подвергали последовательной очистке до гомогенного состояния (по данным электрофореза в полиакриламидном геле), используя ионообменную хроматографию на ДЭАЭ-сефадексе А50 в линейном градиенте NaCl и препаративное изоэлектрофокусирование в диапазоне pH 5–7 [40]. Очистка грубого препарата С-15 липоксигеназы ретикулоцитов кролика до гомогенного состояния была проведена в Институте биохимии медицинского факультета Университета А.Гумбольдта (Берлин, Германия).

Для приготовления модифицированных МДА ЛПНП свежесодержанные ЛПНП обрабатывали приготовленным ex tempore МДА, который получали из 1,1,3,3-тетраэтоксипропана путем кислотного гидролиза [48]. ЛПНП (100 мкг апоВ) инкубировали с 1 мкмоль МДА в темноте при 37°C и pH 6,5 в течение 3 ч [49]. От избытка МДА после модификации ЛПНП избавлялись при помощи диализа против 2000 объемов ИФБ pH 7,4 в течение 18 ч при 4°C.

В связи с самоинактивацией С-15 липоксигеназы [45] ферментативное окисление ЛПНП инициировали при 37°C трехкратным внесением порций (по 1 ед/мл) гомогенного препарата С-15 липоксигеназы ретикулоцитов кролика в среду, содержащую 0,5 мг/мл белка ЛПНП, 0,154 М NaCl и 20 мМ трис-HCl pH 7,4. Накопление первичных продуктов окисления – липоидпероксидов определяли по увеличению оптической плотности конъюгированных диенов при 233 нм [16] ( $\epsilon_{233}=2,5 \times 10^4 \times \text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ ), накопление вторичных продуктов – по образованию веществ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой по поглощению при 532 нм [50] в пересчете на МДА ( $\epsilon_{532}=1,56 \times 10^5 \times \text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ ) на спектрофотометре Hitachi 220А (Япония).

Для получения культуры макрофагов (мононуклеаров) человека производили взятие крови доноров в стерильных условиях и выделяли моноцитарно-лимфоцитарную фракцию в градиенте фиколла-хипака [33]. Подсчет полученного количества клеток производили в счетной камере (Nemocytometer). Клетки сажали в пластиковую стерильную 24-гнездную плашку для тканевых культур (Nucloп, Дания) по  $5 \times 10^5$  клеток в лунку и культивировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе (95% воздуха/5%  $\text{CO}_2$ ) при 37°C в течение 14 сут со сменой инкубационной среды через каждые 48 ч. Затем культуральную среду заменяли на свежую среду 199, содержащую 10% липопротеид-дефицитной сыворотки крови здоровых доноров, полученную ультрацентрифугированием ( $d > 1,215$  г/мл) [51], а также по 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина, 2,5 мкг/мл фунгизона и 2 мМ L-глутамин, после чего вносили исследуемые ЛПНП. Через 7 ч инкубирования в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при 37°C удаляли среду инкубации с ЛПНП, а затем липиды из прикрепленных к субстрату макрофагов трижды экстрагировали смесью гексан-изопропанол (3:2, по объему) [52]. Экстракт выпаривали в вакууме и определяли содержание общего ХС с помощью тест-наборов Boehringer-Mannheim GmbH (Германия) на химическом анализаторе Multiscan MCC LabSystems Oy (Финляндия) при 492 нм. Все используемые реагенты были получены от фирмы Sigma (США).

Рис. 1. Содержание первичных – липоидпероксиды (темные столбики) и вторичных – МДА (светлые столбики) продуктов свободнорадикального окисления в неокисленных ЛПНП (1), в ЛПНП, окисленных С-15 липоксигеназой ретикулоцитов кролика (2), в тех же ЛПНП после 3-часовой аэробной инкубации (3) и в ЛПНП, модифицированных МДА (4).



гированием ( $d > 1,215$  г/мл) [51], а также по 100 ед/мл пенициллина и стрептомицина, 2,5 мкг/мл фунгизона и 2 мМ L-глутамин, после чего вносили исследуемые ЛПНП. Через 7 ч инкубирования в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при 37°C удаляли среду инкубации с ЛПНП, а затем липиды из прикрепленных к субстрату макрофагов трижды экстрагировали смесью гексан-изопропанол (3:2, по объему) [52]. Экстракт выпаривали в вакууме и определяли содержание общего ХС с помощью тест-наборов Boehringer-Mannheim GmbH (Германия) на химическом анализаторе Multiscan MCC LabSystems Oy (Финляндия) при 492 нм. Все используемые реагенты были получены от фирмы Sigma (США).

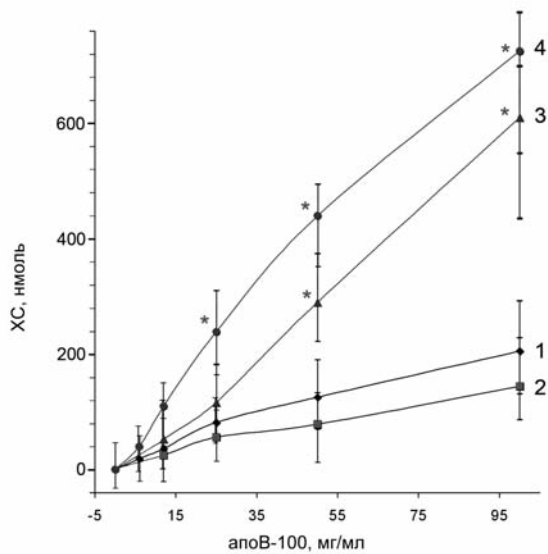
### Результаты и их обсуждение

По данным анализа, исходный препарат ЛПНП (неокисленные ЛПНП после диализа в тех же условиях, что и модифицированные МДА ЛПНП) содержал 0,2 нмоль липоидпероксидов (LOOH) и 0,1 нмоль МДА на 1 мг белка (молярное отношение LOOH/МДА=2). После окисления ЛПНП С-15 липоксигеназой ретикулоцитов (как описано в методической части статьи) содержание липоидпероксидов в препарате возросло до 48,1 нмоль/мг белка, а содержание МДА составило 0,6 нмоль/мг белка (молярное отношение LOOH/МДА=80). «Старение» окисленных липоксигеназой ЛПНП (инкубация в 0,154 М NaCl и 20 мМ трис-HCl pH 7,4 в течение 3 ч) приводило к небольшому снижению содержания липоидпероксидов (47,2 нмоль/мг белка), тогда как уровень МДА в среде инкубации увеличивался более чем в 15 раз (9,4 нмоль МДА/мг белка, молярное отношение LOOH/МДА=5). Содержание липоидпероксидов в препарате МДА-модифицированных ЛПНП после диализа практически не отличалось от их содержания в препарате неокисленных ЛПНП (0,3 нмоль/мг белка), тогда как содержание МДА возросло до 100,3 нмоль/мг белка (молярное отношение МДА/LOOH=1/334) (рис. 1).

Таким образом, были получены следующие препараты ЛПНП: неокисленные ЛПНП (ЛПНП без какой-либо химической или ферментативной обработки) с низким уровнем первичных и вторичных



Рис. 2. Поглощение культивируемыми макрофагами человека ЛПНП с различным содержанием первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления: 1 – неокисленные ЛПНП, 2 – ЛПНП, окисленные С-15 липоксигеназой ретикулоцитов кролика, 3 – те же ЛПНП после 3-часовой аэробной инкубации, 4 – модифицированные МДА ЛПНП.



Содержание ХС приведено в расчете на 105 клеток; содержание апоВ – в расчете на 1 мл культуральной среды (среды инкубации). Приведены средние данные трех опытов. Знаком «\*» отмечены точки, отличие которых от соответствующих контрольных точек (неокисленные ЛПНП, кривая 1) статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

продуктов СРО, модифицированные МДА ЛПНП с низким содержанием липогидропероксидов и препараты ЛПНП с ферментативно накопленным высоким уровнем липогидропероксидов на фоне низкого содержания МДА (ферментативно окисленные ЛПНП) или аналогичный препарат с высоким содержанием МДА (ферментативно окисленные ЛПНП после «старения»).

Окисленные С-15 животной липоксигеназой ЛПНП захватывались культивируемыми моноцитами-макрофагами человека с такой же низкой эффективностью, что и исходные (неокисленные) ЛПНП ( $p > 0,05$ ). Модифицированные МДА ЛПНП, напротив, весьма активно поглощались культивируемыми моноцитами-макрофагами человека (рис. 2). Накопление МДА в среде при «старении» окисленных С-15 животной липоксигеназой ЛПНП сопровождалось резким увеличением захвата частиц ЛПНП культивируемыми моноцитами-макрофагами человека (см. рис. 2).

Следовательно, увеличение содержания липогидропероксидов в ЛПНП не приводит к увеличению их захвата культивируемыми макрофагами, тогда как поглощение макрофагами модифицированных МДА ЛПНП (образующихся в том числе при увеличении концентрации МДА в среде инкубации) происходит весьма активно. На основании этих данных можно полагать, что атерогенность частиц ЛПНП (способность накапливаться в клетках стенки сосудов), содержащих первичные продукты СРО, не изменяется по сравнению с неокисленными ЛПНП, однако резко возрастает после химической модификации белковых компонентов частиц ЛПНП вторичными продуктами СРО ЛПНП альдегидной природы. Важную роль альдегидной модификации ЛПНП в атерогенезе подтверждают полученные ранее данные о том, что глиоксаль-моди-

фицированные ЛПНП, накопление которых может происходить вследствие усиленного автоокисления глюкозы при сахарном диабете, захватываются культивируемыми макрофагами человека даже с большей эффективностью, чем модифицированные МДА ЛПНП [3]. Таким образом, представляется необходимым четко различать понятия «окисленные» и «модифицированные» ЛПНП, характеризуя эти частицы по содержанию конкретных продуктов СРО. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование антиоксидантов при атеросклерозе оправдано на ранних стадиях развития окислительного стресса (преимущественное накопление первичных продуктов СРО в ЛПНП), тогда как при выраженном карбонильном стрессе (активное накопление вторичных продуктов окисления и модифицированных ЛПНП) антиатерогенный эффект при применении антиоксидантов может отсутствовать, что подтвердили результаты проведенных клинических исследований [53].

#### Литература

- Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E or other antioxidants in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 603–7.
- Lankin VZ, Tikbaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds.) *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*. IOS Press, NATO Science Series 2003; 344: 218–31.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизм окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007; 72: 1081–90.
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2311–6.
- Lankin VZ, Konovalova GG, Tikbaze AK, Nedosugova LV. The influence of glucose on free radical peroxidation of low density lipoproteins in vitro and in vivo. *Biochem (Mosc.) Series B. Biomed Chem* 2011; 5 (Suppl): 284–92.
- Lankin VZ. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds.) *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*. IOS Press, NATO. Science Series 2003; 1: 3448–23.
- Humdal RS, Gomez-Muñoz A, Kong JY et al. Oxidized low density lipoprotein inhibits macrophage apoptosis by blocking ceramide generation, thereby maintaining protein kinase B activation and Bcl-XL levels. *J Biol Chem* 2003; 278: 24399–08.
- Boullier A, Yankin L, Quebenberger O et al. Minimally oxidized LDL offsets the apoptotic effects of extensively oxidized LDL and free cholesterol in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1169–76.
- Galle J, Schneider R, Heinloth A et al. Lp(a) and LDL induce apoptosis in human endothelial cells and in rabbit aorta: role of oxidative stress. *Kidney Int* 1999; 55: 1450–61.
- Takei A, Huang Y, Lopes-Virella MF. Expression of adhesion molecules by human endothelial cells exposed to oxidized low density lipoprotein. Influences of degree of oxidation and location of oxidized LDL. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 79–86.
- Colomé C, Martínez-González J, Vidal F et al. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. *Atherosclerosis* 2000; 149: 295–302.
- Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ et al. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 1561–8.



13. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS et al. Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1213–9.
14. Itabe H, Mori M, Fujimoto Y et al. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. *J Biochem* 2003; 134: 459–65.
15. Bae YS, Lee JH, Choi SH et al. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake. *Circ Res* 2009; 104: 1355–63.
16. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic Res Commun* 1989; 6: 67–75.
17. Yosbida Y, Furuta S, Niki E. Effects of metal chelating agents on the oxidation of lipids induced by copper and iron. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1210: 81–8.
18. Pinchuk I, Lichtenberg D. Copper-induced LDL peroxidation: interrelated dependencies of the kinetics on the concentrations of copper, hydroperoxides and tocopherol. *FEBS Lett* 1999; 450: 186–90.
19. Horsley ET, Burkitt MJ, Jones CM et al. Mechanism of the antioxidant to pro-oxidant switch in the behavior of dehydroascorbate during LDL oxidation by copper(II) ions. *Arch Biochem Biophys* 2007; 465: 303–14.
20. Nenseter MS, Halvorsen B, Rosvold O et al. Paracetamol inhibits copper ion-induced, azo compound-initiated, and mononuclear cell-mediated oxidative modification of LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1338–44.
21. Kontush A, Spranger T, Reich A et al. Whole plasma oxidation assay as a measure of lipoprotein oxidizability. *Biofactors* 1997; 6: 99–109.
22. Raveh O, Pinchuk I, Fainaru M, Lichtenberg D. Kinetics of lipid peroxidation in mixtures of HDL and LDL, mutual effects. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1486–97.
23. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Гипохлорит, окислительная модификация липопротеинов крови и атеросклероз. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 2001; 131: 484–94.
24. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры. *Вестник РАМН.* 2010; (1): 27–39.
25. Jayaraman S, Gantz DL, Gursky O. Effects of oxidation on the structure and stability of human low-density lipoprotein. *Biochemistry* 2007; 46: 5790–7.
26. Agil A, Fuller CJ, Jital I. Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible Fenton reaction. *Clin Chem* 1995; 41: 220–5.
27. Klouche K, Morena M, Canaud B et al. Mechanism of in vitro heme-induced LDL oxidation: effects of antioxidants. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 619–25.
28. Miller YI, Altamentova SM, Shaklai N. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin stems from a heme-initiated globin radical: antioxidant role of haptoglobin. *Biochemistry* 1997; 36: 12189–98.
29. Bamm VV, Tsemakbovich VA, Shaklai N. Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin-hemichrome. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 349–58.
30. Natella F, Nardini M, Ursini F, Scaccini C. Oxidative modification of human low-density lipoprotein by horseradish peroxidase in the absence of hydrogen peroxide. *Free Radic Res* 1998; 29: 427–34.
31. Aviram M, Kent UM, Hollenberg PF. Microsomal cytochromes P-450 catalyze the oxidation of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1999; 143: 253–60.
32. Hulten LM, Ullstrom C, Krettek A et al. Human macrophages limit oxidation products in low density lipoprotein. *Lipids in Health and Disease* 2005; 4: 6–17.
33. Биленко М.В., Хильченко А.В., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Влияние антиоксиданта пробуккола на клеточноопосредованное окисление ЛПНП in vitro и in vivo. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 2003; 136: 126–8.
34. Zhao R, Shen GX. Functional modulation of antioxidant enzymes in vascular endothelial cells by glycated LDL. *Atherosclerosis* 2005; 179: 277–84.
35. Деев А.И., Осис Ю.Г., Формазюк В.Е. и др. Увеличение содержания воды в липидной фазе липопротеидов при перекисном окислении. *Биофизика.* 1983; 28: 629–31.
36. Формазюк В.Е., Осис Ю.Г., Деев А.И. и др. Влияние перекисного окисления липидов на структуру сывороточных липопротеидов. *Биохимия.* 1983; 48: 331–8.
37. Ланкин В.З., Осис Ю.Г., Тихазе А.К. Гидроперокси- и гидроксипроизводные свободных ненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов как модификаторы структуры липосомальных мембран. *Доклады РАН.* 1996; 351: 269–71.
38. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Осис Ю.Г. Моделирование каскада ферментных реакций в липосомах, включающих последовательное свободнорадикальное окисление, восстановление и гидролиз полиеновых ацилов фосфолипидов для исследования влияния этих процессов на структурно-динамические параметры мембраны. *Биохимия.* 2002; 67: 679–89.
39. Осис Ю.Г., Ланкин В.З., Вихерт А.М. Животные литоксигеназы как инструмент для пероксидации фосфолипидов мембран. *Доклады АН СССР.* 1984; 276: 989–92.
40. Ланкин В.З., Гордеева Н.Т., Осис Ю.Г. и др. Литоксигеназы животных: Изменение активности литоксигеназы ретикулоцитов при взаимодействии с липопротеидами плазмы крови. *Биохимия.* 1983; 48: 914–21.
41. Ланкин В.З., Гордеева Н.Т., Тихазе А.К., Вихерт А.М. Литоксигеназы животных: Природа субстрата и изменение конформации литоксигеназы ретикулоцитов при взаимодействии с мембранами. *Биохимия.* 1985; 50: 1894–900.
42. Lankin V, Kubn H, Hiebsch C et al. On the nature of the stimulation of the lipoxygenase from rabbit reticulocytes by biological membranes. *Biomed Biochim Acta* 1985; 44: 655–64.
43. Некрасов А.С., Ланкин В.З., Вихерт А.М. Эфиры холестерина как субстрат животных литоксигеназ. *Доклады АН СССР.* 1986; 290: 755–8.
44. Belkner J, Wiesner R, Kubn H, Lankin VZ. The oxygenation of cholesterol esters by the reticulocyte lipoxygenase. *FEBS Lett* 1991; 279: 110–4.
45. Kubn H, Wiesner R, Stender H et al. Requirement of monohydroperoxy fatty acids for the oxygenation of 15LS-HETE by reticulocyte lipoxygenase. *FEBS Lett* 1986; 203: 247–52.
46. Belkner J, Stender H, Kubn H. 15-Lipoxygenase preferentially oxygenates a subfraction of human low density lipoprotein. *Adv Exp Med Biol* 1997; 407: 465–9.
47. Tertov VV, Kaplun VV, Dvoryantsev SN, Orekhov AN. Apolipoprotein B-bound lipids as a marker for evaluation of low density lipoprotein oxidation in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 608–13.
48. Requena JR, Fu MX, Ahmed MU et al. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. *Biochem J* 1997; 322: 317–25.
49. Fogelman AM, Shechter I, Seager J et al. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2214–8.
50. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984; 105: 328–33.
51. Tertov VV, Sobenin IA, Gabbasov ZA et al. Multiple-modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization. *Lab Invest* 1992; 67: 665–75.
52. Hara A, Radin NS. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Anal Biochem* 1978; 90: 420–6.
53. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология.* 2004; 44: 72–81.

А.С.Колегаев, Д.И.Черкашин, Б.А.Руденко, А.А.Ширяев, Р.С.Акчурун

## Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии, развившемся после коронарного стентирования

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

### Аннотация

Представлен клинический пример сложного хирургического лечения рецидива приступов стенокардии у пациента, который через 6 мес после множественного стентирования коронарных артерий стал кандидатом на коронарное шунтирование с распространенной эндартерэктомией.

**Ключевые слова:** стенокардия, коронарное стентирование, коронарное шунтирование, ствол левой коронарной артерии.

### CABG after PCI, clinical case for changing standard of surgical treatment

AS.Kolegaev, DI.Cherkasbin, BARudenko, AAShiryayev, RSAkchurin

### Annotation

The improvement of technology and effectiveness of PCI leads to the constant increasing of the amount of such procedures all over the world. Simultaneously within last ten years we see the growth of quantity of patients with the recurrence of angina in the nearest period after PCI which cause the necessity of re-PCI or CABG. We often observe the serious distal lesion of coronary arteries after PCI which complicates the CABG procedure and worsens the postoperative prognosis. We present a clinical case of difficult surgical treatment of a patient with angina recurrence after 1 year of PCI. With huge endarterectomy.

**Key words:** angina pectoris, coronary stenting, CABG, left main coronary artery stenosis.

### Сведения об авторах

Колегаев Александр Сергеевич – аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: Kolegaev-as@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Игоревич – аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: Cherkasbin83@yandex.ru

Руденко Борис Александрович – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ангиографии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Ширяев Андрей Андреевич – д-р. мед. наук, проф. вед. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Акчурун Ренат Сулейманович – акад. РАН, проф., руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Совершенствование технологии чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и высокая их эффективность определяют постоянный рост числа проведения этих процедур во всем мире. С 1994 г. количество произведенных коронарных ангиопластик с имплантацией стентов превысило число операций аортокоронарного шунтирования (АКШ). Так, к 2006 г. на одно АКШ выполняли в среднем 3 ЧКВ [1–3]. В течение последнего десятилетия наблюдается неуклонный рост числа пациентов, у которых вскоре после ЧКВ развился рецидив клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и возникли показания к проведению новой реваскуляризации – повторной коронарной ангиопластики или АКШ. Как показывают рандомизированные клинические исследования от GABI (1994 г.) до ARTS II (2010 г.) [4–8], основной причиной рецидива клинических проявлений ИБС у таких пациентов становится формирование рестенозов в области стентов и новых стенозов в самих коронарных артериях (КА).

Несмотря на применение новых технологий, совершенствование подготовки специалистов и

как следствие – меньшую травматичность и большую эффективность коронарного стентирования, 20–25% больных ИБС становятся в ближайшие годы после ангиопластики кандидатами на хирургическое лечение [8–11]. При этом наиболее современные исследования подтверждают преимущества первичного АКШ по сравнению с отделенными результатами коронарного стентирования в отдаленном периоде. При метаанализе данных 25 рандомизированных и нерандомизированных исследований (18 538 пациентов после установки стентов с лекарственным покрытием и 15 740 – перенесших АКШ) отмечено, что установка таких стентов вызывает меньшее количество периоперационных осложнений, но обуславливает большее количество поздних инфарктов миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых осложнений, а также повторных реваскуляризаций, чем оперативное лечение [12]. Нередко после стентирования развиваются тяжелые дистальные диффузные поражения КА, что осложняет последующее хирургическое вмешательство и ухудшает послеоперационный прогноз [13]. Поскольку в отделениях коронарной хи-

рургии количество пациентов с рецидивами приступов стенокардии после ранее проводившейся ангиопластики неуклонно возрастает, необходимо учитывать специфику этих больных. Ниже представлен клинический пример сложного хирургического лечения рецидивов стенокардии у пациента, ставшего кандидатом на проведение АКШ, которому менее года тому назад была проведена ангиопластика со стентированием КА.

Больной А. 67 лет поступил в клинику 09.03.2010 с жалобами на одышку, сжимающие боли за грудиной при незначительных физических нагрузках и при ускорении темпа ходьбы в холодную погоду, купирующиеся приемом нитратов и отдыхом. Из анамнеза известно, что 03.06.2009 у него возник ИМ передней локализации. В связи с поздним поступлением в стационар (через 14 ч от начала болевого приступа) реперфузионную терапию не проводили. Течение ИМ было неосложненным. Ангинозные боли не рецидивировали, нарушений ритма сердца (НРС) и признаков сердечной недостаточности (СН) не отмечалось. Больной был выписан 16.06.2009.

С 30.06.2009 по 09.07.2009 пациент повторно находился на стационарном лечении из-за рецидива стенокардии. На коронарограмме были выявлены окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА), 85% стеноз артерии тупого края (АТК), 80% стеноз правой коронарной артерии (ПКА). Больному было рекомендовано оперативное лечение.

Пациенту за 5 дней до вмешательства была назначена комбинированная антитромботическая терапия: ацетилсалициловая кислота (125 мг/сут) в сочетании с плавиксом (75 мг/сут), а также 03.07.2009 выполнена транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием ПНА, ПКА и АТК.

Правым радиальным доступом был установлен направляющий катетер AL2, который был заменен на AL3. За место стеноза в дистальную треть АТК был проведен коронарный проводник. Выполнена преддилатация стеноза баллонным катетером. В проксимальной трети АТК установлен стент Surpher. Далее коронарный проводник провели за место окклюзии в дистальный сегмент ПНА и после преддилатации баллонным катетером в среднем сегменте ПНА установили стенты Surpher. В проксимальном сегменте ПНА от устья установили стент Surpher. В устье ПКА ввели направляющий катетер JR4 и в дистальном сегменте ее установили стент Surpher. В проксимальном сегменте ПКА от устья установили стент Endeavor Resolute. Остаточный стеноз в местах установки стентов в АТК, ПНА и ПКА был нулевым. Больной был выписан из клиники 17.07.2009.

В дальнейшем состояние пациента оставалось относительно стабильным. Ангинозные боли не рецидивировали, НРС, проявлений СН не было. Рекомендованную при выписке терапию получал в полном объеме, включая двойную антиагрегантную (тромбо асс 100 мг/сут и плавикс 75 мг/сут).

В январе 2010 г. больного вновь стали беспокоить приступы стенокардии при небольших физических нагрузках, купирующиеся после приема 1 таблетки нитроглицерина. В дальнейшем отметил учащение и утяжеление болевых приступов. 9 марта 2010 г. был вновь госпитализирован в кардиоцентр для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При коронарографии: правый тип кровоснабжения миокарда. Ствол левой КА (ЛКА) в терминальном отделе стенозирован на 70%. ПНА в устье стенозирована на 70%, далее неровности контуров и в месте установки стентов без стенотических изменений. Огибающая артерия (ОА) в устье стенозирована на 30%, в проксимальном сегменте на уровне отхождения стентированной 1 АТК стенозирована на 60%. 1 АТК без стенотических изменений. ПКА с неровностями контуров, рестеноз в месте установки стента. Пациент был направлен в отделение сердечно-сосудистой хирургии для решения вопроса о проведении операции АКШ.

При суточном мониторинге электрокардиографии по Холтеру: основной ритм синусовый, минимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) – 37, средняя ЧСС – 48, максимальная – 71 уд/мин. Эпизодов снижения и подъема сегмента ST более 1,0 мм не было.

Нагрузочная проба на ишемию миокарда положительная, толерантность высокая. Больному был поставлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения. Атеросклероз аорты, КА (стеноз ствола ЛКА, ПНА, ОА). Постинфарктный кардиосклероз (ИМ передней локализации от 2.06.2009). Состояние после ангиопластики со стентированием ПНА, ПКА, АТК от 3.07.2009. Показания к операции: критическое поражение коронарного русла, стеноз ствола ЛКА, угроза развития фатального ИМ.

16.03.2010 пациенту по жизненным показаниям была выполнена операция аорто- и маммарокоронарного шунтирования. Под эндотрахеальным наркозом были выделены и подготовлены в качестве аутотрансплантатов большие подкожные вены обеих нижних конечностей. После продольной стернотомии выделена левая внутригрудная артерия (ВГА). Были проведены перикардиотомия, системная гепаринизация, канюляция аорты и правых отделов сердца. Введена кардиоплегическая канюля в корень аорты, и начато искусственное кровообращение. Гипотермия до 28°C. Поперечный зажим на аорту. Холодовая и медикаментозная кардиopleгия. С использованием операционного микроскопа наложены дистальные анастомозы: аутовен с диагональной артерией, ПКА (эндартерэктомия из «креста» с частью стента из задней межжелудочковой ветви), АТК. Наложены анастомоз ВГА с ПНА (после пролонгированной эндартерэктомии). Наложено 3 проксимальных анастомоза аутовенозных шунтов с аортой. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно. Реперфузия. Анастомозы проходимы, герметичны. Деканюляция. Гемостаз. Дренажирование переднего средостения, полости перикарда, левой плевральной полости. Подшиты электроды для ЭКС. Проволочный шов грудины. Послойное ушивание раны. Время ишемии миокарда составило 58 мин, общее время искусственного кровообращения – 91 мин.

Фотографии удаленной атеросклеротически измененной интимы со стентированным сегментом представлены на рис. 1 и 2.

Вечером в день операции пациент был экстубирован после 2 сут наблюдения и при полной стабилизации состояния переведен для дальнейшего лечения в хирургическое отделение, где проводилась плановая терапия. Приступов стенокардии, клинических признаков СН и НРС в послеопера-



ционном периоде не отмечалось. Пациент был выписан 26.03.2010 на амбулаторное наблюдение. В дальнейшем на протяжении 12 мес клиническая картина оставалась стабильной.

### Обсуждение

Рецидив приступов стенокардии после любого вида инвазивного лечения ИБС остается серьезной проблемой современной кардиологии и кардиохирургии. В нашем случае речь идет о клинически значимом и достаточно тяжелом рецидиве острого коронарного синдрома у пациента, которому было проведено успешное эндоваскулярное лечение, но в последующем он стал кандидатом для АКШ. Подобные клинические ситуации являются предметом многочисленных исследований, и в литературе обсуждаются причины и факторы риска развития рестеноза стента. Рестеноз – результат избыточной и неконтролируемой пролиферативной реакции клеточных элементов в ответ на травму и инородное тело [12]. Развитие ее связывается с применением баллонной ангиопластики и непокрытых лекарствами стентов. С помощью лекарственного покрытия стентов удалось добиться впечатляющих результатов в подавлении развития рестеноза: частота его развития после применения таких стентов составляет от 5 до 9% в течение 1-го года после установки стентов [13–16].

Однако рестеноз – не единственная причина развития болезни после успешной пластики. Прогрессирование атеросклероза в других сегментах пораженной КА – проксимальнее или дистальнее места пластики – такая же серьезная проблема, как рестеноз. Какова доля этого вида поражения в структуре всех коронарных проблем у больных с рецидивом коронарного синдрома? Какова роль самого эндоваскулярного вмешательства в формировании этого поражения, особенно если клинический эффект непродолжителен? Учитывая количество проводимых в наши дни процедур ЧКВ, в том числе сложных и повторных, очевидна актуальность анализа указанных проблем, особенно у больных, направленных на хирургическую реваскуляризацию по поводу тяжелого рецидива болезни. Требуется дальнейшая детализация и последовательное изучение таких вопросов, как роль катетеризации сердца в этом процессе, влияние локализации стенозов (проксимальные или дистальные), лекарственного покрытия стентов и др. Обсуждается возврат приступов стенокардии как результат прогрессирования тяжести атеросклероза, спровоцированного эндоваскулярным вмешательством [17].

Развитие эндоваскулярных технологий привело к существенному расширению клинических и морфологических показаний к интервенционному вмешательству. Коронарное стентирование в настоящее время выполняется при различных, в том числе осложненных, поражениях коронарного русла (бифуркационные стенозы, извитость проксимальных сегментов, хронические окклюзии, малый диаметр сосуда и т.д.) [1, 18, 19]. При таких особенностях поражения обычно требуются технически сложные приемы: проведение одновременно двух коронарных баллонов либо стентов, использование инструментов большего диаметра, имплантация одновременно двух стентов и др. В подобных случаях современные эндо-

Рис. 1. Атеросклеротическая бляшка из ПНА.



Рис. 2. Атеросклеротическая бляшка из области «креста».



Рис. 3. Коронароангиография до (а) и после (б) стентирования.



васкулярные технологии обеспечивают отличный непосредственный результат, однако могут оказывать травмирующее действие на интиму непораженных сегментов. К таким технологиям относят применение крупных проводниковых катетеров с максимальной поддержкой (back-up) и суперселективной катетеризацией артерий, использование второго проводника при извитости сегмента, kissing-дилатацию при бифуркационном стентировании и др. [18]. Подобные эндоваскулярные вмешательства в определенных участках сосуда (поворот, изгиб, плоская бляшка) приводят к микротравмам интимы, неразличимым при ангиографии. Такая поврежденная интима может стимулировать пролиферативные клеточные реакции, аналогичные механизму образования рестеноза [20–23], и формировать новые значимые стенозы в проксимальных участках крупных сосудов и стволе ЛКА (рис. 3 а, б).

Несмотря на то продемонстрирован один клинический пример, в нашем отделе накоплен значительный опыт по лечению пациентов после эндоваскулярных вмешательств, в том числе с быстрым прогрессированием атеросклероза в стволе ЛКА.

Мы убеждены, что необходимы крупные исследования, в том числе морфологические, позволяющие детально проанализировать механизмы прогрессирования атеросклероза у больных с рецидивом стенокардии после эндоваскулярного вмешательства.

Представленный клинический случай интересен тем, что помимо обнаружения быстрого прогрессирования коронарного атеросклероза после



ЧКВ и возникновения проксимальных стенозов, стеноза ствола ЛКА, рестеноза стента было проведено успешно технически сложное коронарное вмешательство из-за невозможности проведения реваскуляризации без выполнения коронарной эндартерэктомии ввиду тотального атеросклеротического поражения ПКА и ПНА с вовлечением в стенозирующий процесс стентов.

#### Литература

1. Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 840–5.
2. Society of Thoracic Surgeons. Spring 2007 Report-Adult Cardiac Database Executive Summary 2007.
3. King SB, Aversano T, Ballord WL et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 update of the clinical competence statement on cardiac interventional procedures. *Circulation* 2007; 116: 98–124.
4. Rigatelli GL, Rigatelli G. Coronary artery angiography in the interventional era: a combination of technological advancements and improved skill. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 183–7.
5. Rigatelli GI, Docali G, Rossi P, Rigatelli G. Changes in the way diagnostic coronary arteriography is performed due to the interventional prospect: the clinical impact. *Int J Cardiovasc Imag* 2004; 20: 79–82.
6. Rao C, Stanbridge Rex De Lisle, Chikwe J et al. Percutaneous coronary stenting compromise the long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery? A Microsimulation Study. *J Am Thorac Surg* 2008; 85: 501–7.
7. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965–70.
8. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575–81.
9. Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 582–8.
10. Hamman EL, Racz MJ, Walford G et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174–83.
11. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226–30.
12. Yan TD, Padang R, Rob C et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for the treatment of coronary artery disease: meta-analysis of randomized of nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 5 (141): 1134–44.
13. Bonaros N, Vill D. Major risk stratification models do not predict perioperative outcome after coronary bypass grafting in patient previous percutaneous intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 39: 164–9.
14. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006; 59: 232–9.
15. Rensing BJ, Vos J, Smits PC et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22: 2125–30.
16. 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.
17. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326–9.
18. Henry A, Barnett SD, Hunt SL, Chon A. The effect of previous coronary stenting on short – and intermediate – term outcome after surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thor Cardiovasc Surg* 2009; 138: 316–23.
19. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1769–76.
20. Faggian G, Rigatelli G, Santini F et al. Left main coronary stenosis as a late complication of percutaneous angioplasty: an old problem, but still a problem. *J Geriatric Cardiol* 2009; 6: 26–30.
21. Wayne VS, Harper RW, Pitt A. Left main coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61: 459–60.
22. Roberts N, Jabangiri M, Xu Q. Progenitor cells in vascular disease. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 583–91.
23. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13: 249–53.
24. Gabbasov ZA, Kozlov SG, Suburova OS et al. Stromal progenitor cells and leucocytes after implantation of stents with drug covering. *J Cardiol* 2010; 1: 36–41.
25. Gabbasov ZA, Agapov AA, Suburova OS et al. Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 295–300.

— \* —

Д.Р.Олисаева<sup>1</sup>, О.А.Фомичева<sup>1</sup>, Ю.А.Карпов<sup>1</sup>, О.Ю.Ненашева<sup>1</sup>, В.П.Васильев<sup>1</sup>,  
А.А.Ширяев<sup>1</sup>, П.С.Дыдыкина<sup>2</sup>, Т.М.Решетняк<sup>2</sup>, Е.Л.Насонов<sup>2</sup>

## Коронарное шунтирование у больной системной красной волчанкой (клинический случай)

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ;

<sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН

### Аннотация

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у женщин, при котором в патологический процесс могут вовлекаться различные системы организма. Проведение любого планового оперативного вмешательства у больных СКВ связано с высокой вероятностью развития послеоперационных осложнений. Данные об оперативном лечении ишемической болезни сердца и его исходах при СКВ в настоящее время немногочисленны. В данной статье приводится клинический случай успешного оперативного лечения ишемической болезни сердца пациентки с СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, коронарное шунтирование.

### Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus (case report)

D.R.Olisaeva, O.A.Fomicheva, Yu.A.Karpov, O.Yu.Nenasheva, V.P.Vasilev, A.A.Sbiryayev, P.S.Didikina, T.M.Reshetnyak, E.L.Nasonov

### Annotation

Systemic Lupus Erythematosus – chronic autoimmune disease of unknown etiology, which mainly affect females. Pathological process can involve any system of organism. Risk of post-surgery complications is increased after any elective operations in SLE patients. There is a lack of data about surgical treatment of ischemic heart disease in SLE patients and their outcomes. We present clinical case of successful CABG in SLE patient.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, coronary artery bypass grafting.

### Сведения об авторах

Олисаева Диана Руслановна – аспирант отдела ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-68-33

Фомичева Ольга Аркадьевна – науч. сотр. отдела ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: 06051968@mail.ru

Карпов Юрий Александрович – проф., зам. по науке – 1-й зам. генерального дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)140-98-39

Ненашева Ольга Юрьевна – врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Васильев Владислав Петрович – ст. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-66-76

Ширяев Андрей Андреевич – проф., вед. науч. сотр. лаб. микрохирургии сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)140-98-36

Дыдыкина Полина Сергеевна – врач-ординатор ФГБУ НИИ ревматологии РАМН

Решетняк Татьяна Магомедовна – проф., вед. науч. сотр. лаб. системных ревматических заболеваний ФГБУ НИИ ревматологии РАМН. E-mail: t\_resbetnyak@yahoo.com

Насонов Евгений Львович – академик РАМН, проф., дир. ФГБУ НИИ ревматологии РАМН. E-mail: sokrat@mail.ru

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Повреждения органов и тканей являются следствием иммунокомплексного воспаления, вызываемого неконтролируемой продукцией антител к собственным клеткам и их компонентам. Для СКВ типичны поражение кожи, слизистой полости рта, полисерозит (плеврит, перикардит, асцит), пневмонит, артриты или артралгии, нефрит, поражение нервной системы (эпилепсия, психозы), трофические нарушения (похудание, алопеция), лихорадка, реже (но все-таки достаточно часто) при активной СКВ – лимфоаденопатия и гепатоспленомегалия. Лабораторными проявлениями СКВ являются иммунологические нарушения

(появляются антиядерные антитела: антигнуклеарные антитела и антитела к нативной ДНК), гематологические изменения (гемолитическая анемия, цитопения, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения) и ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1–3]. При установлении диагноза СКВ учитывают наличие 11 критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов [4]. Одной из ведущих причин смерти больных СКВ становится сердечно-сосудистая патология, обусловленная развитием атеросклероза сосудов. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных СКВ выше в 5–9 раз, чем в общей популяции, а у женщин в возрасте 35–44 лет – в 50 раз. Средний возраст возникновения ИМ у пациентов с СКВ составляет 49 лет, что на 20 лет ниже, чем в общей популяции [5–10]. В настоящее время

имеются весьма немногочисленные данные о хирургическом лечении ишемической болезни сердца при СКВ и его исходах [11–13]. Именно это делает представленный нами клинический случай крайне интересным.

**Пациентка Ш. 60 лет с диагнозом СКВ.** Дебют заболевания в 2002 г. (46 лет) с рецидивирующими артритов суставов кистей и стоп, появления сыпи в области декольте после пребывания на солнце. Через год впервые были выявлены признаки нефрита (протеинурия до 1,5 г/л, эритроцитурия), артериальная гипертензия и увеличение СОЭ. По месту жительства в г. Иваново диагностирована СКВ, и начато лечение преднизолоном (максимальная начальная доза 60 мг/сут в течение 2 мес с постепенным снижением до поддерживающей – 15 мг/сут) и циклофосфамидом 1000 мг/мес №3.

В 2005 г. (49 лет) перенесла ИМ передне-перегородочной локализации. При коронарографии: умеренный стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в дистальном отделе (30%), умеренные стенозы передней межжелудочковой артерии в средней и дистальной третях (30–40%). С этого момента постоянно получала гипотензивную терапию, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. В то же время сохранялась высокая активность СКВ (нефрит, перикардит, лейкопения), что потребовало увеличения дозы преднизолона с 15 до 30 мг/сут и проведения 3 сеансов плазмафереза.

Несмотря на полное соблюдение пациенткой всех рекомендаций, отмечалось нарастание протеинурии, и к 2007 г. (51 год) она достигла 25 г/сут, появились гипопропротеинемические отеки, гиперхолестеринемия (13,3 ммоль/л), признаки хронической почечной недостаточности (креатинин – 157 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 72 мл/мин).

С 2007 г. пациентку ежегодно госпитализировали в НИИР РАМН, где были обнаружены антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте и анти-нуклеарный фактор, диагноз СКВ не вызывал сомнений. В марте 2008 г. произведена биопсия почки, верифицирован тип нефрита – фокальный мезангиопролиферативный гломерулонефрит в сочетании с нефросклерозом (индекс активности – 6 баллов из 24, индекс хронизации – 10 баллов из 12). Неоднократно проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно за весь период болезни 5 г) и циклофосфамидом (суммарно 35 г), применялись антикоагулянты прямого действия. Внутривенное введение и прием высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) всегда сопровождалось подъемами артериального давления (АД) и возникновением приступов стенокардии, а длительное использование цитостатика привело к росту активности печеночных трансаминаз. В 2008 г. циклофосфамид был заменен на комбинацию азатиоприна 100 мг/сут и гидроксихлорохина 400 мг/сут, которую больная получала около года, затем в связи с развитием гепатотоксического действия все базисные препараты были отменены. Постепенно была снижена доза ГКС до 12,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

К январю 2009 г. (52 года) наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения протеинурии до 0,52 г/сут, стабилизации АД, нормализа-

ции уровня креатинина в крови. Несмотря на антиангинальную терапию в полном объеме, в 2009–2010 гг. отмечалось прогрессирование тяжести стенокардии. В августе 2010 г. (54 года) пациентка была госпитализирована в ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ для определения дальнейшей тактики ведения.

Пациентка поступила в ИКК им. А.Л.Мясникова 20.07.2010 с жалобами на давящую боль за грудной, возникающую при физической нагрузке (ходьбе на расстоянии 100 м, подъеме на 1 лестничный пролет), боли купировались в покое или после ингаляции изокет-спрея в течение 1–2 мин.

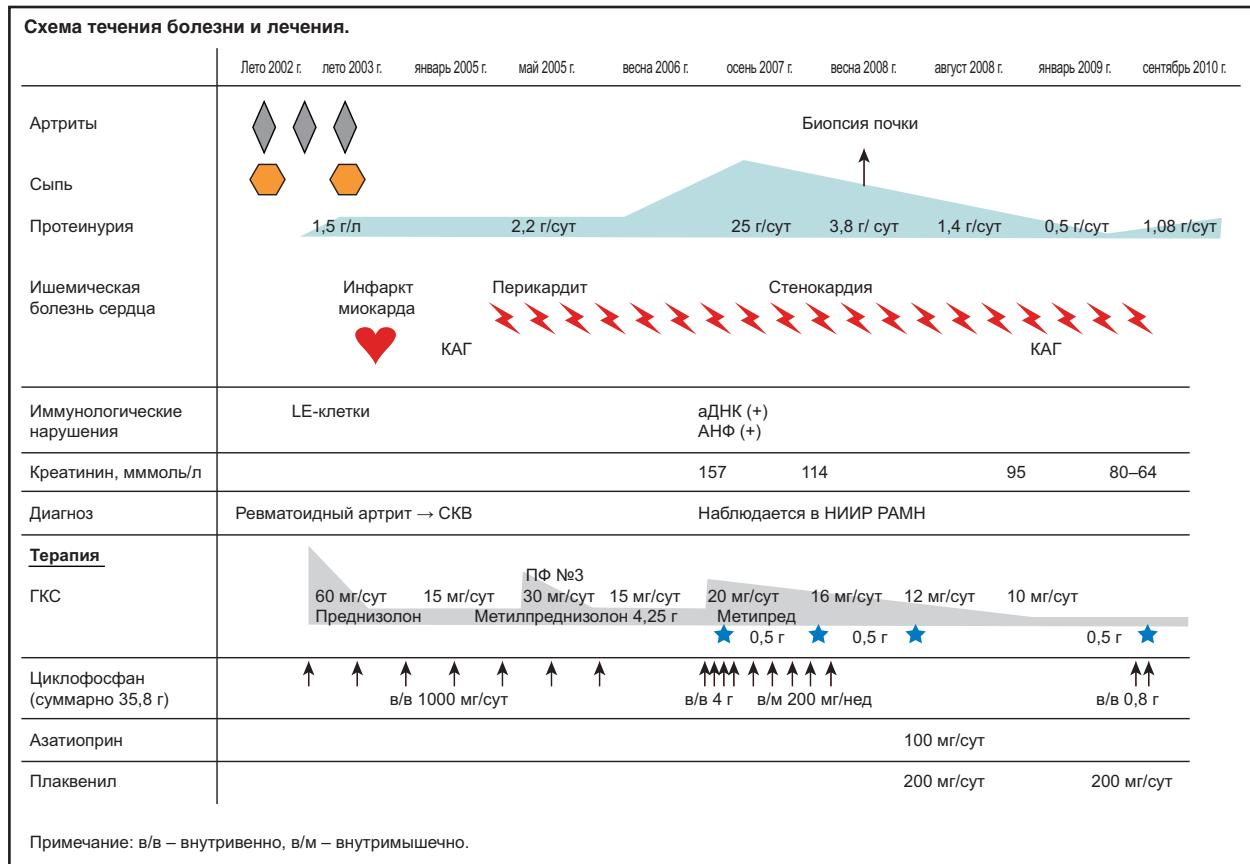
На серии электрокардиограмм при поступлении: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 60 уд/мин, снижение сегмента *ST-T* до 1,5 мм в I, II, aVL, V4–V6, двухфазный зубец *T* в отведениях I, aVL, V4–V6, отклонение электрической оси сердца влево, ротация сердца левым желудочком (ЛЖ) вперед, вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ. В крови отмечалось повышение уровней общего холестерина (7,68 ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности – ЛПНП (5,14 ммоль/л), триглицеридов (2,43 ммоль/л). Уровень креатинина в пределах нормы, клиренс его 92,26 мл/ч. Общий анализ крови без патологии. В анализе мочи – протеинурия (0,16 г/л). По данным суточного мониторинга электрокардиограммы при лечении конкором 10 мг/сут усугубления снижения сегмента *ST-T*, значимых нарушений ритма не зарегистрировано. При эхокардиографии камеры сердца не расширены, имеются зоны нарушенной локальной сократимости ЛЖ – акинезия верхушечно-перегородочного, передне-верхушечного углов верхушки с истончением этих сегментов до 0,4 см; сократительная функция ЛЖ удовлетворительная, фракция выброса (ФВ) ЛЖ более 60%; межжелудочковая перегородка не утолщена, в зоне рубца истончена (0,4 см), задняя стенка ЛЖ не утолщена; аортальный и митральный клапаны без патологии; признаков легочной гипертензии нет; гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

На фоне ограничения режима, усиления антиангинальной терапии и двойной антитромбоцитарной терапии ангинозные приступы не рецидивировали.

При коронароангиографии (КАГ): правый тип кровоснабжения сердца; ствол ЛКА стенозирован в среднем отделе на 60%, в терминальном отделе на 70%; передняя нисходящая артерия (ПНА) имеет протяженный стеноз 90% в проксимальном сегменте от устья, в среднем сегменте имеет стенозы до 70 и 80%; огибающая артерия (ОА) имеет стеноз 80% в проксимальном сегменте, дистальное русло сохранено, 1-я артерия тупого края окклюзирована, заполняется по внутрисистемным коллатералям; правая коронарная артерия (КА) в среднем сегменте имеет осложненный стеноз 70%, дистальные отделы сохранены; КА острого края стенозирована на 99%; ФВ 46%; гипокинезия передне-бокового и локальная дискинезия верхушечного сегментов ЛЖ.

Проведение КАГ осложнилось развитием пульсирующей гематомы в месте пункции, проводилась компрессия гематомы под контролем ультразвука с повторным наложением давящей повязки в течение 2 дней. В общем анализе крови значимого снижения уровня эритроцитов и гемоглобина не отмечалось. До полного закрытия





соустья был отменен плавикс в течение 3 дней, на фоне чего отмечался рецидив приступов стенокардии в покое.

В контрольных анализах мочи в сентябре 2010 г. (54 года) отмечалось нарастание протеинурии до 1,8 г/л, в связи с чем госпитализирована в НИИР РАМН для проведения подготовительного лечения перед аортокоронарным шунтированием (АКШ). Внутривенно вводили метилпреднизолон по 250 мг №2 и циклофосфан по 400 мг №2, в дальнейшем в качестве базисной терапии назначили плаквенил 400 мг/сут. Доза ГКС внутрь оставлена прежней (12,5 мг/сут в пересчете на преднизолон). Учитывая одновременное обнаружение массивной лейкоцитурии и бактериурии, вероятную связь протеинурии с обострением хронического пиелонефрита, проводили антибактериальную терапию с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Лечение привело к уменьшению протеинурии и лейкоцитурии. Схема течения болезни и лечения больной представлена на рисунке.

Больная поступила в ИКК им. А.Л.Мясникова 16.11.2010 в стабильном состоянии для проведения АКШ. Данные предоперационного обследования без отрицательной динамики. В анализах крови и мочи значимых отклонений от нормы не выявлено. Протеинурия составляла 0,25 г/л.

**Описание операции**

Под эндотрахеальным наркозом были выделены и подготовлены в качестве аутотрансплантатов большие подкожные вены обеих нижних конечностей. Продольная стернотомия. Выделена левая внутренняя грудная артерия (ВГА). Перикардиотомия. Системная гепаринизация. Канюляция аорты и правых отделов сердца. Кардиоплегическая ка-

нюля в корень аорты. Начато искусственное кровообращение (ИК). Поперечный зажим на аорту. Холодовая и медикаментозная кардиоплегия. С использованием операционного микроскопа наложены дистальные анастомозы: аутовен с ОА, диагональной артерией, задняя межжелудочковая ветвь + заднебоковая ветвь (секвенциально). Наложена анастомоз ВГА с ПНА. Снят зажим с аорты. Боковое отжатие аорты. Наложено 3 проксимальных анастомоза аутовенозных шунтов с аортой. Сердечная деятельность восстановилась самостоятельно. Реперфузия. Анастомозы проходимы, герметичны. Деканюляция. Гемостаз. Дренажирование переднего средостения, полости перикарда, левой и правой плевральных полостей. Подшиты электроды для электрокардиостимулятора. Проволочный шов грудины. Послойное ушивание раны. Повязки. Время ишемии – 55 мин. Время ИК – 82 мин.

Особенностью данного случая является назначение инфузии высоких доз метилпреднизолон 250 мг/сут для предоперационной подготовки, в период ИК и в 1-е сутки послеоперационного периода, а также раннее начало гепаринотерапии, после окончания выделений по дренажам, для профилактики тромботических осложнений и предупреждения повышения активности СКВ. На 12-е сутки у больной образовался диастаз кожных покровов в проекции послеоперационных ран обеих голеней, что потребовало ежедневных перевязок в госпитальном и амбулаторном порядке. В дальнейшем послеоперационный период протекал стандартно. ГКС использовали в поддерживающей дозе 12 мг/сут. Проводилось лечение меронемом, ванкомицином, арикстрой, кардиомагнилом, микосистом, конкором, метипредом, плаквенилом. Больная выписана на 20-е сутки в стабильном состоянии на стандартной терапии

$\beta$ -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой, ГКС (12 мг/сут), плаквенилом 400 (мг/сут). Заживление ран голени вторичным натяжением через 2 мес. Через 3 мес после операции лечение остается прежним, признаков активности СКВ, стенокардии и недостаточности кровообращения нет.

### Обсуждение

Проведение любого планового оперативного вмешательства у больных СКВ довольно проблематично, что связано с высокой вероятностью развития послеоперационных осложнений и существующим мнением у некоторых врачей об опасности оперативных вмешательств при таком хроническом заболевании. По данным литературы, операция АКШ у больных СКВ является операцией высокого риска, которая может вызывать значимое, быстрое и неконтролируемое обострение заболевания и является основной причиной высокой летальности этих пациентов. Однако в случае успешного ее проведения и предупреждения всех возможных осложнений отдаленные результаты сопоставимы с результатами вмешательства у больных без СКВ. М.Уга и соавт. [14] выполнили АКШ 7 пациентам с СКВ (4 женщины и 3 мужчин, средний возраст – 59,8 года). Ранняя госпитальная смерть наступила у 1 (12,5%), причина смерти – нарушение функционирования шунтов. За 35,3 мес (разброс 5–91 мес) наблюдения умер еще 1 больной (причина смерти – не кардиологическая). Состояние остальных больных оставалось стабильным без ухудшения функции шунтов, что было доказано при КАГ [14]. С.Лин и соавт. [15] проследили исходы кардиологических операций у 9 больных СКВ: у 6 – АКШ, у 2 – протезирование клапанов сердца и у 1 – трансплантация почки–сердце. Ранняя госпитальная смерть наступила у 51-летней больной через 9 дней после операции АКШ от тяжелого посткардиотомического шока и полиорганной недостаточности. Еще одна 54-летняя пациентка спустя 4 мес после АКШ умерла от сепсиса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*.

Инфекция – основной фактор высокой смертности больных СКВ после АКШ. Развитие инфекционного эндокардита Либмана–Сакса – наиболее частая причина осложнений у данной категории больных. Нити фибрина и скопления тромбоцитов формируют узелки, локализующиеся на створках клапанов, способные в любой момент инфицироваться. Вероятность развития медиастенита также велика. Поэтому антибиотикотерапия в послеоперационном периоде особенно важна.

Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гиперлипидемия, волчаночный нефрит, способствуют нарушению работы шунтов в раннем периоде. Поэтому перед проведением оперативного лечения больная была повторно обследована и пролечена в НИИР РАМН, в результате чего степень активности СКВ перед операцией была низкой. У больных СКВ некоторые кардиохирурги рекомендуют использовать артериальные сосуды в качестве шунтов. В нашем случае проводилось аутовенозное шунтирование. С учетом наличия при СКВ полиорганной патологии, а также длительного использования ГКС предлагается выполнение операции АКШ off-pump (без применения ИК). Однако до настоящего времени

четкого алгоритма проведения АКШ при СКВ не представлено. В нашем случае операцию выполняли с использованием ИК по стандартной методике.

В настоящее время благодаря развитию ранней квалифицированной помощи больным СКВ удастся достигнуть более длительного периода ремиссии, чем несколько лет назад. Однако при использовании для лечения СКВ высоких доз ГКС риск остается высоким. Проведение баллонной ангиопластики пока в литературе представлено единичными случаями, без описания отдаленных результатов. Таким образом, в случае необходимости проведения АКШ при СКВ врачи должны с особой тщательностью определять риск развития осложнений, зависящий от выраженности полиорганной патологии. Проведение лечения для снижения активности СКВ непосредственно перед АКШ позволяет минимизировать риск развития осложнений. В нашем случае успешное проведение оперативного лечения и стабильные результаты отдаленного периода (15 мес) могли быть достигнуты благодаря предварительному лечению больной ревматологами и кардиологами.

### Литература

1. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 647–60.
2. Клинические рекомендации. Ревматология, 2-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Рациональная терапия ревматических заболеваний. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: Литтерра, 2005.
4. Tan E, Cohen A, Fries J et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–7.
5. Moder K, Miller T, Tazelaar H. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 275–84.
6. Karrar A, Sequeira W, Block J. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 200; 30: 436–43.
7. Westerweel PE, Remco KMAC, Koomans HA et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2007; 56 (5): 1384–96.
8. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 166–9.
9. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 223–6.
10. Bozbuga N, Erentug V, Kaya E et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus. *J Card Surg* 2004; 19: 471–2.
11. Jaideep T, Karunakara P, Damodar Rao Kodem et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus. A case report. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 25: 27–8.
12. Rinaldi RG, Carballido J, Betancourt B et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus. Report of 2 cases. *Tex Heart Inst J* 1995; 22: 185–88.
13. Bossert T, Falk V, Gummert JF et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Kardiol* 2003; 92: 219–21.
14. Ura M, Sakata R, Nakayama Y et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15 (5): 697–701.
15. Lin C, Lee M, Hsu R. Cardiac surgery in patients with systemic lupus erythematosus. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2005; 4: 618–21.

М.В.Ежов<sup>1</sup>, Л.А.Егорова<sup>1</sup>, М.С.Сафарова<sup>1</sup>, М.Г.Митрошкин<sup>1</sup>, О.И.Афанасьева<sup>1</sup>,  
И.М.Меднис<sup>2</sup>, В.В.Кухарчук<sup>1</sup>, Г.А.Коновалов<sup>2</sup>, С.Н.Покровский<sup>1</sup>

## Регрессия коронарного атеросклероза после афереза липопротеида $\alpha$ у молодого мужчины с ишемической болезнью сердца (клинический случай)

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России;

<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва

### Аннотация

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда, манифестирует в молодом возрасте реже, чем в среднем и пожилом. Однако это не свидетельствует о том, что молодые пациенты с ИБС встречаются редко в общей популяции. Липопротеид  $\alpha$  (ЛП- $\alpha$ ) рассматривается в качестве атеротромбогенного фактора из-за его структурной гомологии с липопротеидами низкой плотности и плазминогеном. Приводится случай обратного развития коронарного атеросклероза, верифицированного данными ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования, у молодого мужчины с ИБС после длительного экстракорпорального удаления ЛП- $\alpha$  в течение 2 лет.

**Ключевые слова:** коронарная болезнь сердца, липопротеид  $\alpha$ , аферез.

### Lipoprotein $\alpha$ apheresis for coronary atherosclerosis regression in young CHD patient: a case report

M.V.Ezhov, L.A.Egorova, M.S.Safarova, M.G.Mitrosbkin, O.I.Afanasieva, I.M.Mednis,

V.V.Kukharchuk, G.A.Konovalev, S.N.Pokrovsky

### Annotation

Coronary heart disease (CHD), particularly myocardial infarction (MI), develops at a young age less often than in middle-aged and elderly subjects. However, this does not indicate that in general population CHD is a rare finding in young patients. Lipoprotein  $\alpha$  – Lp  $\alpha$  – is considered to be atherotrombogenic factor due its structural resemblance to low density lipoprotein and plasminogen. We present a case of a young CHD patient with coronary atherosclerosis regression that was verified by angiography and intravascular ultrasound data after regular extracorporeal removal of lipoprotein  $\alpha$  during two years.

**Key words:** coronary heart disease, lipoprotein  $\alpha$ , apheresis.

### Сведения об авторах

Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Егорова Людмила Александровна – аспирант отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Сафарова Майя Санановна – лаборант-исследователь отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Митрошкин Максим Геннадьевич – лаборант-исследователь лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научно-диспансерного отдела ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Афанасьева Ольга Ильинична – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России

Меднис Инна Мадисовна – врач отд. экстракорпоральных методов лечения клинико-диагностического центра МЕДСИ, Москва

Кухарчук Валерий Владимирович – чл.-кор. РАМН, проф., руководитель отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Коновалов Геннадий Александрович – д-р мед. наук, проф., руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий клинико-диагностического центра МЕДСИ, Москва

Покровский Сергей Николаевич – д-р биол. наук, проф., руководитель лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России

Коронарный атеросклероз, долгое время протекая бессимптомно, в половине случаев проявляется инфарктом миокарда (ИМ) или внезапной смертью. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) манифестирует в молодом возрасте реже, чем у лиц среднего и пожилого возраста, однако это не свидетельствует о том, что молодые больные встречаются редко в общей популяции.

Очевидно, что пациенты, обратившиеся к врачу по поводу проявлений болезни, являются лишь «верхушкой айсберга», поскольку большинство лиц с субклиническим течением заболевания остаются необследованными. Среди больных моложе 40 лет можно выделить 2 группы: с одно- и многососудистым поражением. Первая и более многочисленная группа характеризуется наличи-



ем поражения одной коронарной артерии (КА) и обычно одним стенозом [1]. Разрыв атеросклеротической бляшки – наиболее частая причина острого коронарного синдрома. По нашим данным, наличие хотя бы одной окклюзии КА может быть сопряжено с более высокой концентрацией в крови такого генетически детерминированного показателя, как липопротеид  $\alpha$  (ЛП- $\alpha$ ) [2].

ЛП- $\alpha$  – сложный надмолекулярный комплекс, в составе которого, помимо частицы, подобной липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), имеется апобелок  $\alpha$ , обладающий высокой степенью структурной гомологии с молекулой плазминогена [3]. Благодаря особенностям строения ЛП- $\alpha$  рассматривается как связующее звено между процессами атерогенеза и тромбообразования [4]. Популяционные и генетические исследования последних лет показали независимую от традиционных факторов риска роль повышенного уровня ЛП- $\alpha$  в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Необходимо отметить, что уровень ЛП- $\alpha$  устойчив к медикаментозному воздействию, за исключением высоких доз никотиновой кислоты, и единственным эффективным способом коррекции уровня ЛП- $\alpha$  являются методы терапевтического афереза.

Мы наблюдали случай развития ИБС в молодом возрасте с возможным участием в патогенезе заболевания ЛП- $\alpha$  и регрессии коронарного атеросклероза в результате длительного специфического удаления этой частицы из кровотока.

**Больной К.** в возрасте 34 лет 18.03.09 впервые в жизни ощутил давящие боли в левой половине грудной клетки в состоянии покоя. На электрокардиограмме (ЭКГ), снятой бригадой скорой медицинской помощи через 2 ч от начала приступа, признаков ишемии миокарда зафиксировано не было. Болевой синдром расценили как межреберную невралгию, ввели обезболивающий препарат и оставили пациента дома. Однако боли нарастали. На повторной ЭКГ через 5 ч от их начала было зарегистрировано повышение сегмента *ST* до 5 мм в отведениях I, aVL, V1–V6. Больной был госпитализирован в Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна с диагнозом «острый ИМ передней локализации». Спустя 6 ч от начала ангинозных болей проводили системный тромболизис альтеплазой без достижения четких признаков реперфузии. В раннем периоде течение ИМ было без осложнений. На серии ЭКГ признаки рубцевания передней стенки левого желудочка – *QS* в отведениях V1–V4. При эхокардиографии (ЭхоКГ) в 1-е сутки заболевания выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 43%, гипокинезия его передне-перегородочной стенки. В анализе крови было выявлено повышение уровня общего холестерина (ОХС) до 6 ммоль/л. Был начат прием ацетилсалициловой кислоты, небиволола, симвастатина в дозе 20 мг/сут. Через 6 мес после ИМ при нагрузочной ЭхоКГ с чреспищеводной электростимуляцией при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 140 уд/мин выявлены признаки безболевой ишемии миокарда. В Институте хирургии им. А.В.Вишневского 21.09.09 больному была проведена коронарная ангиография (КАГ), выявившая окклюзию передней нисходящей артерии

(ПНА), обусловившей ИМ, и была выполнена ангиопластика с имплантацией двух стентов, покрытых эверолимусом. При амбулаторном обследовании в Клинико-диагностическом центре МЕДСИ у больного впервые выявили повышение в крови уровня ЛП- $\alpha$  до 80 мг/дл, что в 2,5 раза превышало верхнюю границу нормы (30 мг/дл). Больной был направлен в отдел проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. При поступлении больной жалоб не предъявлял. Из классических факторов риска – курение в течение 20 лет по 20 сигарет в сутки. При физическом обследовании ЧСС – 60 уд/мин, артериальное давление (АД) – 120/70 мм рт. ст. На фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут ОХС – 4,4 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,3 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,02 ммоль/л, ЛП- $\alpha$  – 81 мг/дл, ХС ЛПНП – 2,6 ммоль/л, апобелок  $\alpha 1$  – 96 мг/дл, апобелок  $\beta$  – 100–133 мг/дл. При нагрузке на тредмиле, эквивалентной 7 метаболическим единицам и ЧСС 155 уд/мин, выявили признаки безболевой ишемии миокарда в виде подъема сегмента *ST* в V1–V4 до 2 мм. ЭКГ вернулась к исходной на 3-й минуте восстановительного периода. По данным ЭхоКГ камеры сердца не расширены, истончение апикального сегмента до 0,6 см; гипокинезия переднеперегородочного сегмента. Общая сократимость удовлетворительная, фракция выброса – 57%, диастолическая функция не нарушена.

Больному была проведена КАГ и выявлены стенозы в среднем сегменте ПНА на 66%, огибающей артерии (ОА) – на 33%, правой коронарной артерии (ПКА) – на 58%. Для более точной оценки характера поражения больному было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) ПКА ультразвуковым датчиком Eagle Eye Gold (Volcano Corp., USA). Проведена обратная тракция ультразвукового катетера со скоростью 0,5 мм/с при помощи автоматического протягивающего устройства. Перед тракцией интракоронарно вводили 250 мкг нитроглицерина. В среднем сегменте ПКА была визуализирована протяженная атерома. Анализ бляшки методом «виртуальной гистологии» позволил классифицировать ее как фиброатерому и определить ее состав. Общий объем атеромы составил 64,7 мм<sup>3</sup>, объем некротической части – 11,3 мм<sup>3</sup> (17,5%), кальциноза – 3,6 мм<sup>3</sup> (5,6%), фиброзного и фиброзно-липидного компонентов – 41,3 мм<sup>3</sup> (63,8%) и 8,5 мм<sup>3</sup> (13,5%) соответственно. Индекс уязвимости бляшки, рассчитываемый как отношение объемов некротической зоны и кальциноза, составил 3,13.

Был поставлен диагноз ИБС: безболевая ишемия миокарда, стенозирующий атеросклероз КА, постинфарктный кардиосклероз (ИМ передней локализации от 18.03.09); стентирование ПНА 21.09.09. Первичная гиперлипидемия типа IIa. Гиперлипидемия  $\alpha$  (ГЛП- $\alpha$ ).

Больной был выписан на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут, клопидогрелом 75 мг/сут, бисопрололом 5 мг/сут, аторвастатином 40 мг/сут. В связи с наличием ГЛП- $\alpha$  больного включили в Московскую Программу по лечению рефрактерных дислипидемий. Он подписал информированное согласие на проведение процедуры терапевтического афереза. С 26.11.09 по

21.09.11 в Клинико-диагностическом центре МЕДСИ на плазмосепараторе COBE Spectra (США) ему провели 51 процедуру афереза ЛП-α (в среднем 2 раза в месяц). Продолжительность каждой процедуры составила 120–150 мин. Скорость кровотока от 70 до 90 мл/мин, плазмотока – 30 мл/мин. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. Побочных эффектов за время проведения процедур отмечено не было, переносимость хорошая. В ходе проведения процедур афереза отмечалось снижение уровней ЛП-α в среднем на 62%, ХС ЛПНП – на 30%. Уровень ЛП-α после процедур снижался до 20–30 мг/дл.

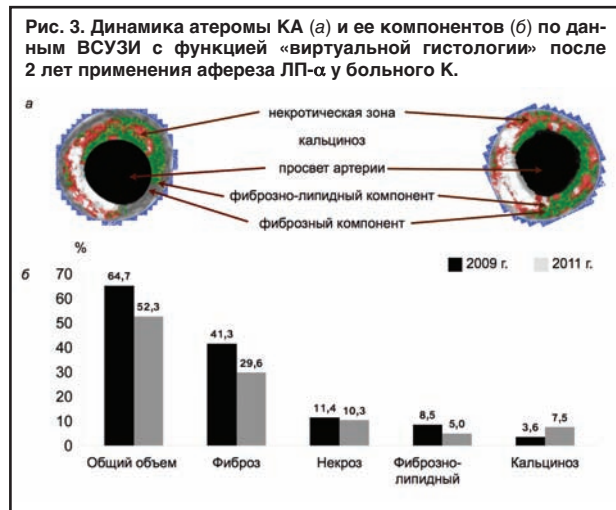
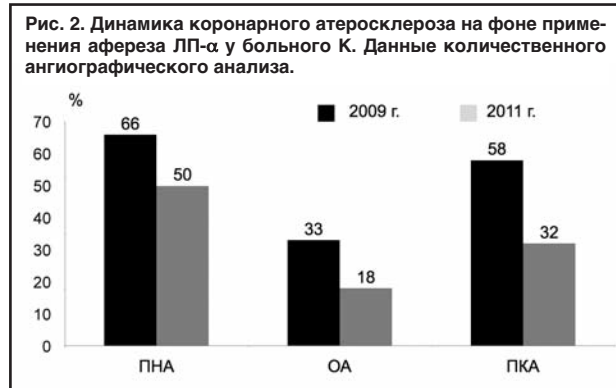
За время наблюдения с ноября 2009 г. по сентябрь 2011 г. при плановых визитах в ИКК им. А.Л.Мясникова отмечено достоверное снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП (рис. 1). Концентрации маркеров атеросклероза и воспаления, определенные в начале периода наблюдения, не выходили за пределы нормальных значений: высокочувствительный С-реактивный белок – 1,1 мг/л, интерлейкин-6 – 3,5 пг/мл, гомоцистеин – 11,4 мкмоль/л, фибриноген – 3,5 г/л, ассоциированная с липопротеидами фосфолипаза А2 – 213 нг/мл.

После курса афереза 29.09.11 больной был повторно госпитализирован в ИКК им. А.Л.Мясникова. При поступлении жалоб не было, состояние удовлетворительное, ЧСС 62 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. При повторной КАГ было выявлено уменьшение степени стенозирования всех трех магистральных КА (рис. 2). По результатам ВСУЗИ ПКА отмечено снижение объема атеромы на 19%, некротической зоны – на 9%, увеличение содержания кальция на 48%, индекс уязвимости бляшки снизился более чем в 2 раза: с 3,13 до 1,37 (рис. 3).

**Обсуждение**

Ранее в исследованиях с использованием ВСУЗИ для оценки динамики атеромы было показано, что применение статинов последнего поколения в высоких дозах приводит к замедлению прогрессирования и стабилизации коронарного атеросклероза, а у некоторых больных – к его регрессии [6, 7]. В недавно завершившемся исследовании SATURN лечение максимальной дозой статинов в течение 2 лет приводило к уменьшению абсолютного объема атеромы на 1%, общего объема атеромы – на 4–6 мм<sup>3</sup> [8]. Наблюдаемый нами больной получал аторвастатин в дозе 40 мг/сут с поддержанием на протяжении 2 лет уровня ХС ЛПНП в пределах 2 ммоль/л, что должно было обеспечить отсутствие прогрессирования атеросклероза КА. Применение афереза ЛП-α с регулярным снижением его уровня привело к уменьшению по данным КАГ степени стенозирования всех имеющихся поражений, а в ПКА – к уменьшению объема атеромы на 12 мм<sup>3</sup>, к ее стабилизации и изменению качественного состава бляшки за счет уменьшения зоны некроза и снижения индекса уязвимости, что является, на наш взгляд, важным результатом данной работы.

Исследования с применением метода ВСУЗИ для оценки динамики патологического процесса единичны, и на фоне монотерапии статином ранее отмечалось лишь незначительное изменение качественного состава бляшки [9]. Метод «виртуальной гистологии» основан на спектральном анализе радиочастотных данных, отраженных от



атеромы. Сигнал дифференцируется на 4 основных типа, каждый из которых соотносится с одним из основных компонентов бляшки. Им присвоен особый цветовой код: фиброному компоненту – зеленый, фиброзно-липидному – зелено-желтый, некротическому – красный, кальцинозу обозначен белым цветом.

При обследовании 473 мужчин с ИБС с помощью ВСУЗИ было установлено, что индекс уязвимости более 3 был напрямую связан с курением и соотношением ОХС/ХС ЛПВП. Уменьшение объема некротической части и увеличение содержания кальция (т.е. снижение коэффициента NC/DC), по-видимому, отражает процессы «стабилизации» потенциально уязвимых в прошлом бляшек [10]. Более кальцинированные бляшки чаще встречаются у больных со стабильным течением ИБС. При ВСУЗИ 101 атеромы с разрывом фиброзной покрышки содержание кальция в них было достоверно меньше, чем в бляшках без разрыва [11].

Наиболее вероятным объяснением существенного изменения количественного и качественно-го состава бляшки у больного К., на наш взгляд, может быть длительная экстракорпоральная элиминация из кровотока ЛП- $\alpha$ . В отечественных и зарубежных исследованиях была отмечена связь повышенного содержания ЛП- $\alpha$  с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза у молодых лиц [2, 5, 12]. Следует отметить, что единственным фактором риска, кроме ЛП- $\alpha$ , который способствовал развитию ИМ у мужчины в возрасте 34 лет, стало курение.

Проводить коррекцию повышенного уровня ЛП- $\alpha$  ( $\geq 50$  мг/дл) рекомендуется больным категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений после достижения у них целевых значений ХС ЛПНП [13]. Однако клинические исследования по снижению высокого уровня ЛП- $\alpha$  единичны [14]. По данным многоцентрового исследования с применением различных систем для афереза ЛПНП регулярное снижение концентрации ЛП- $\alpha$  до нормального уровня после процедуры терапевтического афереза приводило к достоверному снижению частоты коронарных осложнений на 86% [15]. В настоящее время единственным возможным способом специфически снизить только уровень ЛП- $\alpha$  в крови является метод афереза ЛП- $\alpha$  с применением иммуносорбента, содержащего моносpezifические антитела к ЛП- $\alpha$ . В результате одной такой процедуры снижается концентрация ЛП- $\alpha$  на 70–90% без существенных изменений уровней других липидов и белков [16, 17].

Перспективной мы видим проведение крупного контролируемого интервенционного исследования по снижению высокого уровня ЛП- $\alpha$  для прямого доказательства его участия в атерогенезе.

### Благодарности

Авторы благодарят сотрудников Клинико-диагностического центра МЕДСИ, принимавших участие в проведении процедур афереза данному больному, сотрудников лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, в частности Е.А.Уткину и М.И.Афанасьеву, за помощь в определении уровня липидов, ЛП- $\alpha$ , показателей воспаления. Работа выполнена при поддержке Правительства г. Москвы – Госконтракт №8/3-284н-10.

### Литература

1. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1269–72.
2. Ежов МВ, Афанасьева ОИ, Камбегова АА и др. Роль факторов риска атеросклероза в развитии ишемической бо-

лезни сердца у мужчин молодого возраста. *Тер. арх.* 2009; 81: 50–4.

3. MacLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ et al. cDNA Sequence of human apolipoprotein( $\alpha$ ) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–7.
4. Loscalzo J, Weunfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein( $\alpha$ ), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240–6.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein( $\alpha$ ) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
8. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
9. Gogas BD, Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM. Assessment of coronary atherosclerosis by IVUS and IVUS-based imaging modalities: progression and regression studies, tissue composition and beyond. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27: 225–37.
10. Missel E, Mintz GS, Carlier SG et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2008; 29: 2141–7.
11. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS et al. Intravascular ultrasound study of patterns of calcium in ruptured coronary plaques. *Am J Cardiol* 2005; 96: 352–7.
12. Zorio E, Falco C, Arnaud MA et al. Lipoprotein ( $\alpha$ ) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. *Haematologica* 2006; 91: 562–5.
13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32 (14): 1769–818.
14. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S et al. Treatment of symptomatic hyperLp( $\alpha$ )lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci* 2010; 42: 21–6.
15. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D. Group of Clinical Investigators. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein ( $\alpha$ ) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
16. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein ( $\alpha$ ) [Lp( $\alpha$ ) apheresis]: preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67–68: 323–30.
17. Коновалов ГА. Иммуносорбционные методы лечения – новая концепция в медицине. *Вестн. МЕДСИ.* 2009; 3: 56–63.

— \* —



Я.В.Щиголева, С.Н.Терещенко, Л.Е.Самойленко, В.Б.Сергиенко

## Радионуклидные методы исследования при оценке перфузии и симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ

### Резюме

Представлены данные литературы, посвященной исследованию перфузии и симпатической активности миокарда при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с помощью радионуклидных методов. ГКМП относится к кардиомиопатиям с первичным повреждением миокарда, характеризующимся дезорганизацией миофибрилл кардиомиоцитов, гипертрофией сердечной мышцы, преимущественным нарушением диастолической сердечной функции. Клиническое течение ГКМП характеризуется разнообразием клинических симптомов и форм: от латентного или бессимптомного до неуклонно прогрессирующего течения с развитием развернутой картины сердечной недостаточности; одним из исходов данного заболевания является внезапная смерть, особенно у людей молодого возраста. В качестве одного из факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, рассматривают нарушения перфузии миокарда, которые могут быть стойкими и необратимыми, как отражение участков фиброза различной распространенности и степени выраженности, либо преходящими вследствие ишемии миокарда. В последние годы большое внимание уделяется исследованию симпатической активности миокарда, нарушения которой, вероятно, могут влиять на развитие и прогрессирование заболевания. Возможно, оценка симпатической активности миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ при ГКМП будет иметь прогностическую ценность, а нарушение региональной симпатической активности является маркером раннего повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** однофотонная эмиссионная компьютерная томография, симпатическая иннервация, метайодбензилгуанидин ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ), гипертрофическая кардиомиопатия.

### Radionuclide imaging methods in the evaluation of the myocardial perfusion and sympathetic activity as the patients with a hypertrophic cardiomyopathy

Ya.V.Schigoleva, S.N.Tereschenko, L.E.Samoilenko, V.B.Sergienko

### Summary

This article presents the review that outlined studies on myocardial perfusion and sympathetic activity by radionuclide imaging methods in the patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). HCM embodies several heterogeneous primary myocardial disorders characterized by cardiomyocytes myofibrils disarrangement, hypertrophy of a cardiac muscle, and predominantly diastolic dysfunction. Clinical course of HCM can vary from latent or asymptomatic to steadily progressive into advanced stage with overt heart failure, the sudden death being one of the outcomes, especially in young patients. Impairment of the myocardial perfusion has been considered as a predictive factor of the clinical course and prognosis in HCM. These perfusion abnormalities may be fixed and irreversible due to myocardial fibrosis of different extent and severity, or transient as an indicator of myocardial ischemia. During last decades' significant attention has been given to the research in the field of investigation of the myocardial sympathetic activity. It has been shown that myocardial sympathetic innervations impairment may influence development and disease progressing. Probably, the evaluation of myocardial sympathetic activity with  $^{123}\text{I}$ -MIBG in patients with HCM would have some prognostic value, and detection of impairment of the regional sympathetic activity might be a marker of early damage of a myocardium.

**Key words:** single-photon emission computed tomography (SPECT), sympathetic innervations, metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), hypertrophic cardiomyopathy.

### Сведения об авторах

Щиголева Яна Валерьевна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: yasa26@mail.ru

Терещенко Сергей Николаевич – проф., д-р мед. наук., руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495) 414-61-17

Самойленко Людмила Евгеньевна – д-р мед. наук., вед. науч. сотр. отд. радионуклидных исследований сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495) 414-64-19

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук., проф., руководитель отд. радионуклидных исследований сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495) 414-63-11

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий, в ее основе лежат изменения миокарда в виде его гипертрофии, уменьшения размеров полостей левого и/или

правого желудочков, нарушений диастолической и систолической функции сердца [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны: от латентного или бессимптомного течения до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся

ся медикаментозному лечению форм. Наиболее частые клинические признаки: одышка, болевые ощущения в груди кардиалгического и/или стенокардического характера, нарушения сердечного ритма, пре- и синкопальные состояния, головокружение. Нередко исходом ГКМП, особенно в молодом возрасте, является внезапная смерть (ВС) [1, 2].

Общепризнанна концепция о преимущественно наследственной природе заболевания. При этом основной тип наследования является ауто-сомно-доминантным. Описано около 450 мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки, а также в митохондриальной ДНК [3].

В настоящее время наблюдается повсеместный рост регистрации этой патологии, обусловленный как истинным повышением числа больных ГКМП, так и существенным увеличением частоты выявления этого заболевания благодаря внедрению в повседневную клиническую практику электро- и эхокардиографии (ЭКГ и ЭхоКГ) [3, 4]. Более точным неинвазивным методом диагностики и дифференциальной диагностики ГКМП является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которую можно выполнить в специализированных кардиологических учреждениях, а также однофотонная позитронная эмиссионная компьютерная томография (ОПЭКТ) миокарда. ОПЭКТ у больных ГКМП позволяет оценить кровоснабжение миокарда на микроциркуляторном уровне и резерв коронарного кровотока, выделять пациентов с преходящей ишемией миокарда, тем самым определять тактику лечения этих больных [5, 6].

Согласно данным статистики за последние 10 лет распространенность ГКМП в общей популяции составляет 0,2–0,5%. Заболевание выявляется преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста, у мужчин, и имеет неуклонно прогрессирующее течение с высокой угрозой ВС [7, 8]. Смертность взрослых больных составляет 2–4%, в детском и подростковом возрасте – 4–6%; причиной половины летальных исходов считается ВС [9, 10].

До сих пор не изучены все факторы, влияющие на течение заболевания и выживаемость больных ГКМП. Одним из факторов, определяющих течение и прогноз заболевания, является нарушение кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. Нарушения перфузии миокарда у больных ГКМП, по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСГМ) и МРТ с контрастированием, выявляются в большинстве случаев. Судя по данным большинства исследований, нарушения перфузии при ГКМП встречаются во всех областях миокарда левого желудочка (ЛЖ). Преходящие дефекты перфузии наиболее часто локализуются в межжелудочковой перегородке, передней стенке, верхушке ЛЖ, несколько реже – в боковой и нижнезадней его стенках. Анализ данных ЭхоКГ и ПСГМ показал совпадение в большинстве случаев областей максимальной гипертрофии миокарда ЛЖ и преходящих нарушений перфузии миокарда ЛЖ у больных ГКМП. Предполагают, что миокардиальная ишемия в таких случаях обусловлена в большей степени относительной коронарной недостаточностью в этих областях. Стабильные нарушения перфузии наиболее

часто выявляются в нижнезадней, нижнебоковой стенках миокарда ЛЖ и верхушке, несколько реже – в передней стенке и межжелудочковой перегородке. При сопоставлении данных ПСГМ с данными ЭхоКГ оказалось, что стабильные дефекты перфузии наиболее часто локализуются в областях миокарда ЛЖ, имеющих нормальную толщину [1, 11–16].

Предполагают, что в основе преходящих нарушений перфузии миокарда у больных ГКМП лежит миокардиальная ишемия, а стойкие нарушения перфузии обусловлены наличием участков фиброза, характерных для гипертрофии миокарда. В патологоанатомических исследованиях у больных ГКМП выявлено наличие изменений миокарда ЛЖ от мелкоочагового диффузного фиброза до обширных трансмуральных рубцов при интактных коронарных артериях [17–21]. По отечественным и зарубежным данным, при ГКМП преходящие нарушения перфузии миокарда выявляются у 20–45% больных, стойкие ее нарушения – у 25–30% больных [1, 20–25].

Среди неинвазивных методов диагностики нарушений кровоснабжения миокарда наиболее чувствительным является ПСГМ, хотя нельзя не отметить хорошую чувствительность МРТ с контрастированием в выявлении участков фиброза [22, 23]. ПСГМ является «золотым стандартом» в диагностике преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами [22]. Существенным преимуществом ПСГМ является возможность сочетания ее с нагрузочными, фармакологическими, психологическими пробами и визуализация участков преходящей ишемии, спровоцированной этими пробами. Обработка результатов таких исследований не требует значительных временных затрат. Еще одним преимуществом ПСГМ по сравнению с контрастными неинвазивными исследованиями является более низкая стоимость исследования. Внедрение в клиническую практику ОПЭКТ, в том числе и синхронизированной с ЭКГ, и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) позволило более точно изучать распределение коронарного кровотока и функцию миокарда, а также объективизировать влияние медикаментозного лечения на перфузию и функцию сердца. Применение ОПЭКТ и ПЭТ существенно повысило чувствительность и специфичность диагностики нарушений кровоснабжения на микроциркуляторном уровне и резерва перфузии у больных ГКМП [24–27].

Более точная информация о региональной перфузии у больных ГКМП может быть получена при помощи ПЭТ. Этим методом перфузию можно оценить с помощью изотопов,  $^{15}\text{N}$ -аммония,  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ,  $^{38}\text{K}$ , или  $^{82}\text{Rb}$ . Окислительный метаболизм обычно исследуют с помощью  $^{11}\text{C}$ -ацетата, а утилизацию (метаболизм) глюкозы – с  $^{18}\text{F}$ -флюородоокси-глюкозой (ФДГ). В настоящее время более распространено одновременное применение двух разных изотопов, позволяющих оценивать и метаболизм, и перфузию:  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{15}\text{N}$ -аммония. Признаки несоответствия перфузии и метаболизма лежат в основе диагностики жизнеспособности миокарда и служат наиболее точной ее характеристикой. Основным преимуществом ПЭТ является точная количественная оценка показателей региональной миокардиальной перфузии.

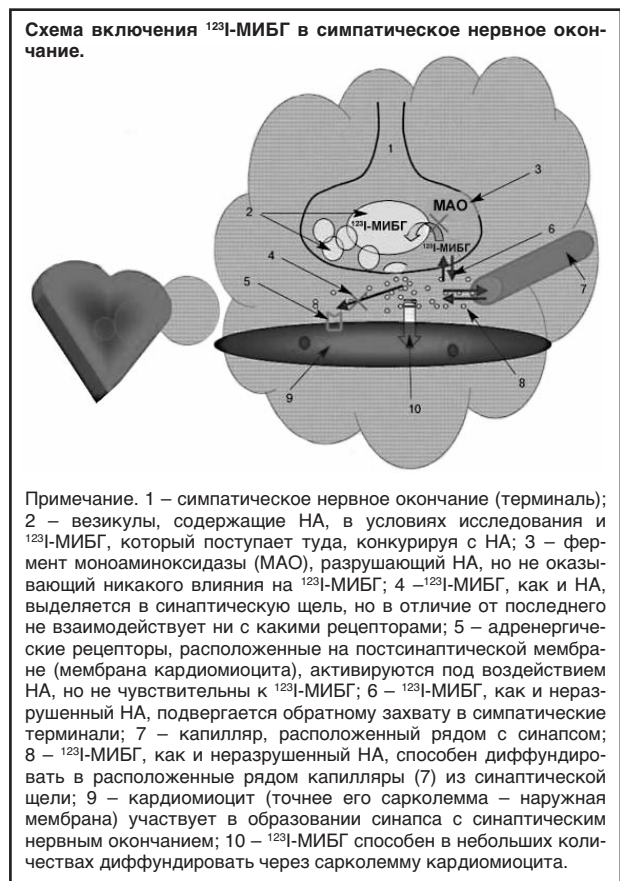
Исследования, выполненные у больных ГКМП с применением ПЭТ, показали, что преходящие нарушения перфузии, являющиеся отражением ишемии и, следовательно, нарушений метаболизма, могут встречаться и в областях визуально негипертрофированного миокарда ЛЖ [1, 12, 25, 27]. Эти данные свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс всего миокарда ЛЖ у пациентов с ГКМП [28–30]. Полученные данные согласуются с патологоанатомическим исследованием В. Maron (2000 г.), в котором были выявлены обширное распространение дезорганизации мышечных волокон в миокарде больных ГКМП и отсутствие корреляции между степенью гипертрофии миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и хаотичным расположением мышечных волокон по данным микроскопии. Авторы доказали вовлечение в патологический процесс не только гипертрофированных участков миокарда, но и областей миокарда с нормальной толщиной.

Фактором, играющим важную роль в развитии и прогрессировании заболевания, может быть нарушение симпатической активности миокарда (САМ). Нарушения симпатической иннервации сердца обнаружены при ишемической болезни, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца, кардиомиопатиях, гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваниях [31, 32]. Полагают, что нарушение нейрональной функции сердца является повреждающим и прогностически крайне неблагоприятным фактором в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний.

Для неинвазивной оценки САМ в клинической практике применяют радионуклидные методы исследования с помощью радиофармпрепаратов (РФП), получивших название нейрональных маркеров. Это направление в кардиологии начало свое развитие после того, как был синтезирован и впервые применен для оценки общей САМ у здоровых добровольцев мета-йодбензилгуанидин, меченный радиоактивным йодом ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) [34]. Уже разработаны более десятка РФП – нейрональных маркеров для ПЭТ, которые позволяют получать изображения функционирующих терминалей симпатического отдела вегетативной нервной системы как в сердце, так и других органах и оценивать их функциональную активность [35], судить о плотности распределения и активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, а также допаминовых рецепторов.

Одним из наиболее доступных неинвазивных методов исследования симпатической иннервации сердца является ПСГМ с меченым нейротрансмиттером  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, который является структурным аналогом норадреналина (НА) и отражает процесс захвата, накопления и высвобождения НА, не вызывая при этом его фармакологических эффектов [36]. ПСГМ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет определить общий и региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, плотность распределения функционирующих терминалей и, следовательно, косвенно оценить плотность распределения адренорецепторов в сердце (см. рисунок) [32].

Аккумуляция  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде осуществляется с помощью двух механизмов захвата. Первый, основной путь (захват 1) – это нейрональ-



ный захват, который происходит даже тогда, когда концентрации НА или  $^{123}\text{I}$ -МИБГ низкие. Он осуществляется при участии переносчика обратного нейронального захвата катехоламинов, зависит от  $\text{Na}^+$  и аденозинтрифосфата и блокируется с помощью трициклических антидепрессантов. Нейрональным механизмом захватывается 80–88% РФП [37, 38].

Другой механизм аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце (захват 2) является ненейрональным, происходит при высокой концентрации НА или  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, не блокируется трициклическими антидепрессантами. Нейрональным механизмом в миокарде аккумулируется 12–20% РФП [37–39].

2–4%  $^{123}\text{I}$ -МИБГ включается в миокард путем пассивной диффузии, которая вносит только лишь малую часть в процесс захвата. Это было подтверждено экспериментом, в котором блокады захвата 1, захвата 2 и их комбинированная блокада вызывали снижение накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на 88, 29 и 96% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что изображения миокарда, полученные с помощью  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, отражают специфический нейрональный активный захват 1 или, как принято условно называть, САМ. У 3–4% пациентов РФП в сердце не накапливается [37–39].

После внутривенного введения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ обнаруживается в сердце через 1–2 мин [31], он вымывается из симпатических окончаний (СО) либо путем диффузии, либо через везикулы вместе с нейротрансмиттерами и НА. Выводится почками преимущественно в неизменном виде [31, 39–41].

В сердце интравезикулярная аккумуляция  $^{123}\text{I}$ -МИБГ относительно постоянна, тогда как экстравезикулярная аккумуляция резко снижается от 5 мин до 6 ч. Равновесие между концентрацией



РФП в интра- и экстравезикулярном пространстве достигается примерно через 4 ч после введения РФП [31, 42]. В раннем накоплении  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде участвуют оба механизма захвата: нейрональный и ненейрональный [37, 38]. Со временем, в связи с уменьшением концентрации  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, степень захвата 2 снижается, и накопление РФП происходит только за счет захвата 1. Учитывая это, оценке САМ осуществляют по сцинтиграммам, зарегистрированным через 4 ч после введения РФП [37, 38].

В сердце распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ неоднородно, поэтому можно судить о наличии очаговых изменений функции СО и оценить общее количество функционирующих адренергических терминалей. Нарушение региональной нейрональной активности визуализируется как область сниженной аккумуляции РФП. В норме может отмечаться некоторое снижение аккумуляции в верхушке ЛЖ по сравнению с ней в других участках миокарда [43], что объясняется естественным анатомическим снижением плотности адренергических терминалей [44]. Снижение САМ может наблюдаться также у здоровых лиц в старших возрастных группах, поскольку с возрастом происходит снижение плотности адренергических рецепторов [44, 45].

По распределению РФП в сердце можно судить о наличии как региональных нарушений функции СО, так и оценивать общую САМ и судить о степени влияния симпатической нервной системы (СНС) на сердце. Общая САМ определяется соотношением захвата  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в нем с захватом РФП в других органах. Общепринятым является показатель сердце/средостение, у практически здоровых лиц он варьирует от 1,9 до 3,0 [31, 38, 46, 47].

Степень влияния СНС на сердце отражает вымывание  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (структурного неметаболизирующегося аналога НА) из миокарда [31]. Разность между поглощением  $^{123}\text{I}$ -МИБГ во времени отражает процесс конкурирующего накопления РФП и НА. Высвобождение НА порциями в спокойном состоянии определяет постепенное накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в СО. При изменении влияния СНС на сердце меняется количество выделенного НА, уровень обратного захвата НА и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, нарушается процесс постепенного накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и меняется скорость его вымывания из миокарда. Таким образом, определение скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ дает представление о влиянии СНС на сердце. Нарушения нейрональной функции сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях в основном ассоциированы с повышенным влиянием СНС на сердце. Нарушения САМ могут быть следствием различных патологических процессов, в том числе первичных и вторичных кардионейропатий, обнаруживающихся при органических поражениях миокарда. При этом повреждение СО может быть функциональным и преходящим или анатомическим и постоянным в зависимости от степени выраженности патологического процесса. Длительно существующее повышение влияния СНС может приводить к развитию гипертрофии миокарда, ишемии, фиброзу, аритмиям, а также может индуцировать апоптоз, повышать риск ВС [31], т.е. провоцировать изменения, характерные и для ГКМП.

При изучении нейрональной функции миокарда при ГКМП были выявлены изменения как ре-

гиональной, так и общей симпатической активности. Предполагают, что нарушения региональной симпатической активности у больных ГКМП могут отражать раннее повреждение миокарда, что имеет большое значение для прогрессирования повреждения миокарда [48]. У больных ГКМП отмечались более низкий захват МИБГ и более высокая скорость вымывания РФП, чем в контрольной группе. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между HMR и фракцией выброса ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), уровнями предсердного и мозгового натрийуретического фактора (ПНУФ и МНУФ). Положительная корреляция была выявлена между двумя последними показателями и скоростью вымывания РФП. Многофакторный анализ показал, что уровни МНУФ и ИММЛЖ являются независимыми мощными детерминантами HMR. Уровень норадреналина оказался независимым предсказующим фактором скорости вымывания РФП. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что нарушение САМ отражает нарастание повреждения или дисфункции миокарда при ГКМП [49].

Нельзя исключить, что снижение захвата РФП и ускорение его клиренса отражают просто степень гипертрофии миокарда независимо от причины ее развития. Это следует из того, что изменения САМ очень характерны и для поражения сердца при артериальной гипертензии (АГ). Ведь СНС играет ключевую роль в развитии АГ [50], при этом значительные нарушения адренергической иннервации определяются на миокардиальном уровне [51]. После того как в 1991 г. впервые провели сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у больных АГ [52], было отмечено, что у больных с гипертоническим поражением сердца имеются нарушения САМ, которые напрямую зависят от выраженности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [53]. Более того, у больных с регрессией ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии наблюдалось улучшение САМ [54]. Ни в одной из работ не смогли выявить наличие корреляции между захватом  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и ИММЛЖ, а также уровнем артериального давления (АД) у больных с гипертоническим поражением сердца. При этом миокардиальный захват МИБГ был нормальным или повышенным [55]. Были попытки выявить различия нарушений САМ при ГКМП и при гипертоническом поражении сердца. Но отмечены лишь различия в локализации дефектов накопления РФП или скорости вымывания [56]. При изучении особенностей симпатического влияния на сердце, перфузии и кинетики миокарда у больных АГ при различных вариантах ремоделирования ЛЖ определялось повышение общей активности СНС, проявляющееся уменьшением накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде и увеличением скорости его вымывания, изменением вариабельности сердечного ритма и в меньшей степени – суточной экскреции катехоламинов с мочой [57].

Изучению взаимосвязи между перфузией и симпатической иннервацией гипертрофированной верхушки ЛЖ у больных с апикальным вариантом ГКМП посвящено исследование Y. Taniguchi и соавт. (1994 г.). Больным проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{201}\text{Tl}$  с нагрузкой. У всех 17 пациентов, включенных в исследование, выявля-

лись нарушения РСА в области верхушки ЛЖ. При проведении ОЭКТ с  $^{201}\text{Tl}$  у 13 из 17 больных выявлялись нарушения перфузии, в том числе у 3 пациентов необратимые, как при повреждении миокарда, и у 10 – обратимые, являющиеся отражением ишемии. У 4 больных нарушений перфузии на сцинтиграммах не выявлялось. При сравнении степени выраженности нарушений перфузии и РСА у 12 больных выраженность дефекта аккумуляции по  $^{123}\text{I}$ -МИБГ была большей, чем степень нарушения перфузии по  $^{123}\text{Tl}$  на постнагрузочных сцинтиграммах, у 5 – практически одинакова. Распространенность дефекта включения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ была больше у 11 больных и одинакова у 6 больных по сравнению с  $^{201}\text{Tl}$ . В представленном исследовании ни в одном случае выраженность и распространенность дефектов перфузии не преобладала над выраженностью и распространенностью зон нарушенной симпатической денервации, что, возможно, подтверждает тезис о предшествующем нарушении перфузии и симпатической иннервации [60].

Французские исследователи D.Casset-Senon и соавт. (1994 г.) изучали взаимосвязь нарушений перфузии и симпатической иннервации у больных ГКМП (в возрасте от 20 до 60 лет) с частотой развития желудочковых нарушений ритма. Всем больным проводили сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{201}\text{Tl}$ , а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. У 60% больных были выявлены дефекты перфузии. Стабильные нарушения перфузии выявлялись чаще у больных с умеренной ГЛЖ, а преходящие – при выраженной гипертрофии. Нарушения перфузии коррелировали с наличием желудочковых нарушений ритма по данным холтеровского мониторирования и не были связаны с межмышечными мостиками или систолической компрессией септальных ветвей по данным коронароангиографии. Показатель соотношение сердце/средостение по данным сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ был значительно ниже по сравнению с группой контроля. Однородный захват  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде без явных дефектов аккумуляции РФП или слабо выраженное снижение накопления наблюдалось всего у 1/3 (32%) больных. У 68% больных отмечалось региональное и, реже, глобальное снижение накопления РФП. При умеренной гипертрофии снижение захвата не носило однородный характер, при этом наибольшие изменения наблюдались в области верхушки и боковой стенки ЛЖ. Захват  $^{123}\text{I}$ -МИБГ значительно коррелировал с толщиной межжелудочковой перегородки и ИММЛЖ [61]. Есть мнение, что желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) являются одной из основных причин ВС больных ГКМП, и стратификация пациентов в зависимости от степени риска занимает ведущее место в тактике ведения этой категории больных [62]. При обследовании больных с ЖНРС, возникшими на фоне хронического миокардита и дилатационной кардиомиопатии, у большинства из них были выявлены нарушения САМ, как общей (82,4%), так и региональной (100%). У больных с идиопатическими ЖНРС показатели общей симпатической активности не отличались от практически здоровых лиц, но у большинства (83,3%) больных выявлялись региональные нарушения САМ. При этом степень выраженности нарушений симпатической иннервации миокарда не зависела от ха-

рактера проявлений желудочковой эктопической активности (желудочковая экстрасистолия или желудочковая тахикардия). Интересен факт, что у больных с ЖНРС без признаков органического поражения сердца выявляются региональные нарушения функционального состояния нейрональных СО миокарда [63]. Определенные свидетельства связи нарушений симпатической иннервации сердца и развития ЖНРС при ГКМП были получены у больного, успешно реанимированного после внезапной клинической смерти. При обследовании не было выявлено каких-либо существенных изменений сердца, за исключением выраженной симпатической денервации в средне-базальной части межжелудочковой перегородки и умеренной концентрической ГЛЖ. Ретроспективный анализ коронарных ангиограмм показал наличие систолической компрессии септальной перфорантной ветви. По-видимому, обе находки могли быть причиной развития фатальных ЖНРС [64].

Суммируя имеющиеся данные по изучению САМ у больных ГКМП, можно отметить, что большая их часть свидетельствует о неспецифическом снижении захвата РФП и ускорении его клиренса, нередко зависящих от выраженности гипертрофии. До сих пор нет данных о прогностическом значении нарушений симпатической иннервации при ГКМП, а также о возможности прогнозировать или оценивать эффективность ее лечения. Таким образом, оценка САМ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ как маркера раннего повреждения миокарда при ГКМП представляет практическую значимость в клинико-диагностическом и, возможно, прогностическом аспектах и научную ценность с точки зрения изучения патогенетических механизмов развития и прогноза заболевания.

#### Литература

1. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy – clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680–92.
2. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы. *Болезни сердца и сосудов*. 2006; 1: 38–45.
3. Габрусенко С.А., Сафрыгина Ю.В., Наумов В.Г. и др. Современные подходы к лечению гипертрофической кардиомиопатии. *Лечащий врач*. 2004; 2: 32–7.
4. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997; 96: 214–9.
5. Romero-Farina G, Candell-riera J, Pereztol-Valdes O et al. Myocardial SPECT in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2000; 12: 1589–95.
6. Pobost GM, Henzlouva M. The value of thallium-201 imaging. *N Engl J Med* 1990; 19: 190–2.
7. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы (по материалам сообщения Международного комитета экспертов по ГКМП). *Cons Med*. 2004; 5: 350–5.
8. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: Revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102: 858–64.
9. Мухарьямов Н.М. Кардиомиопатии. М.: Медицина, 1990.
10. Кардиомиопатии. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1990.

11. Camici PG, Cecchi F, Gistri R et al. Dipiridamole-induced subendocardial underperfusion in hypertrophic cardiomyopathy assessed by positron-emission tomography. *Coron Artery Dis* 1991; 2: 837–41.
12. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE et al. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 796–804.
13. Hirasaki S, Nakamura T, Kuribayashi T et al. Abnormal course, abnormal flow, and systolic compression of the septal perforator associated with impaired myocardial perfusion in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1999; 1: 109–17.
14. Morishita S, Kondo Y, Nomura M et al. Impaired retention of technetium 99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 743–7.
15. O'Gara RT, Bonow RO, Maron BJ et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; 76: 1214–23.
16. Pitcher D, Wainwright R, Maisey M et al. Assessment of chest pain hypertrophic cardiomyopathy using exercise thallium-201 myocardial imaging. *Br Heart J* 1980; 44: 655.
17. McKenna WJ, Dianfield J, Faruqi A et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age, clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532–38.
18. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC et al. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1086.
19. Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 59: 689–706.
20. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE et al. Intramural «small vessels» coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545–57.
21. Sutton SJ, Lie JT, Anderson KK et al. Histopathological specificity of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J* 1980; 44: 433.
22. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Кардиоцентр в становлении отечественной ядерной кардиологии. *Кардиологический вестн.* 2010; 1: 62–5.
23. Синицын В.Е., Стукалова О.В., Ларина О.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием в оценке очаговых изменений в миокарде левого желудочка у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестн.* 2008; 2: 54–7.
24. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Ходарева Е.Н., Пауа С.П. Перфузионная сцинтиграфия миокарда: взгляд через 25 лет. *Практикующий врач.* 1996; 15: 20–4.
25. Corbett JR. Fatty acids for myocardial imaging. *Semin Nucl Med* 1999; 3: 237–58.
26. Matsuo S, Nakamura Y. Myocardial metabolic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy assessed by iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid myocardial scintigraphy and its relation to exercise-induced ischemia. *Jpn Circ J* 1998; 3: 167–72.
27. Tamadura E, Kudon T, Matsumori A et al. Impairment of VMIPP uptake precedes abnormalities in oxygen and glucose metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1998; 3: 390–6.
28. Tamadura E, Tamaki N, Matsumori A et al. VMIPP compared with PET metabolism. *Int J Card Imaging* 1999; 1: 61–9.
29. Isbida Y, Nagata S, Yasumura Y et al. Clinical analysis of myocardial perfusion and metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy by single photon emission tomography and positron emission tomography. *J Cardiol* 2001; 37 (Suppl. 1): 121–8.
30. Choudhury L, Rosen SD, Patel D et al. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *A study with positron emission tomography.* *Eur Heart J* 1999; 18: 108–16.
31. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда. *Кардиологический вестн.* 2006; 2: 43.
32. Matheja P, Schafer M, Weckesser T, Schober O. Imaging sympathetic innervation. *J Nucl Med* 1999; 43: 281–90.
33. Nakajo M, Shapiro B, Copp J et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-I-131-iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 8: 672–82.
34. Klane RC, Swanson DP, Wieland DM et al. Myocardial imaging with <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129–32.
35. Свистов А.С., Солодков А.С. Возможности сцинтиграфии миокарда в оценке активности симпатических нервных окончаний в сердце при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта.* 2010; 69: 90–4.
36. Метелица В.Н. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Московское информ. агентство. 2005: 1536.
37. Conen-Solal A, Esanu Y, Logeart D et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 759–66.
38. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1–6.
39. Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M et al. Sympathetic innervation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 5–9.
40. Лоладзе Н.В., Голицын С.П., Самойленко Л.Е. и др. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Кардиология.* 2006; 5: 27.
41. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM et al. Myocardial imaging with <sup>123</sup>I-Meta-Iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129–32.
42. Nakajo M, Shimabukuru K, Yoshimura H et al. Iodine <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in rat heart. *J Nucl Med* 1986; 27: 84–9.
43. D'Alto M, Mauseas S, Basso A et al. The heterogeneity of myocardial sympathetic innervation in normal subjects: an assessment by iodine <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Cardiologia* 1998; 11: 1231–7.
44. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992.
45. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarin receptor in human heart. *Pharmacological <sup>123</sup>I-MIBG uptake in newly diagnosed IDDM patients.* *Diabetes* 1996; 14: 801–5.
46. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Андреев Д.А., Остроумов Е.Н. Клиническое значение сцинтиграфии миокарда с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином для оценки фармакодинамической эффективности бета-адреноблокаторов, применяемых при ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2001; 2: 61–4.
47. Kurata C, Sbouda S, Mikami T et al. Metaiodobenzylguanidine and heart rate variability in heart failure. *Jpn Circ J* 1998; 62: 770–2.
48. Shimizu M, Sugihara N, Kita Y et al. Long-term course and cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 67: 155–60.
49. Matsuo S, Nakamura Y, Tsumamoto T, Kinoshita M. Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 407–11.
50. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypert* 2000; 13 (Suppl. 1): 99–105.



51. Esler M, Rumanitir M, Kaye D, Jennings F. Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 986–9.
52. Fujiwara Y, Hamada M, Sbigematsu Y. Scintigraphic assessment of cardiac adrenergic innervation in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl. 2): 148–55.
53. Sakata K, Sbirotani M, Yoshida H. Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by <sup>123</sup>I-MIBG. *J Nucl Med* 1999; 40: 6–11.
54. Moromoto S, Terada K. Investigation of the relationship between regression of hypertensive cardiac hypertrophy and improvement of cardiac sympathetic nervous dysfunction using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 756–61.
55. Schwebel C, Farget D. Evaluation of norepinephrine content in the myocardium in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 1099–102.
56. Shimizu M, Ino H, Okeie K. Cardiac sympathetic activity in the asymmetrically hypertrophied septum in patients with hypertension or hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2000; 5: 365–70.
57. Солодков А.С., Шуленин К.С. Особенности течения гипертонической болезни при различных вариантах ремоделирования левого желудочка. Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта. 2011; 71.
58. Аверкина Н.В., Габрусенко С.А., Самойленко Л.Е. Оценка перфузии миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией в сопоставлении с клиническими и эхокардиографическими данными. *Тер. арх.* 2003; 4: 20–5.
59. Пирицхалишвили Н.А., Мишева Е.Р. Неинвазивное определение удельной перфузии миокарда у больных с гипертрофией левого желудочка по глобальному захвату <sup>201</sup>Tl. Радионуклидные исследования в кардиологии. 1991.
60. Taniguchi Y, Sugihara H, Terada K et al. Myocardial ischemia and abnormality of cardiac sympathetic nervous function in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 1994; 24: 293–8.
61. Casset-Senon D, Philippe L, Cosnay P et al. Isotopic study of myocardial perfusion and innervation in 28 patients with primary hypertrophic cardiomyopathy: relation to arrhythmia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 475–83.
62. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308–20.
63. Лолодзе Н.В., Голицын С.П., Самойленко Л.Е. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Кардиология. Медиа Сфера.* 2005; 5: 20–1.
64. Han J, Mood DH, Kim YH. Regional cardiac sympathetic denervation and systolic compression of a septal perforator branch in a sudden death survivor with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 434–7.

А.А.Сафиуллина, О.Ю.Нарусов, М.А.Шария, Г.А.Ширяев, Е.Н.Алаева,  
А.Ю.Щедрина, А.А.Скворцов, С.Н.Терещенко

## Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

### Аннотация

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть важным диагностическим методом неинвазивной оценки миокардиального повреждения. В отличие от других методов МРТ определяет не только функциональные и морфологические параметры, но и тканевые изменения, признаки воспаления в миокарде. Недавно принятый Консенсус по диагностике миокардиального воспаления с помощью комплексного МРТ-протокола включает оценку миокардиального отека, раннего и отсроченного накопления гадолиния. В статье представлены литературные данные, посвященные оценке воспаления миокарда с помощью МРТ у пациентов с миокардитами.

**Ключевые слова:** миокардиты, воспалительная кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография.

### The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of inflammatory myocardial diseases

AA.Safiullina, O.U.Narusov, MA.Shariya, GASbiryayev, ENAlaeva,  
AU.Schedrina, AA.Skvortsov, SN.Tereschenko

### Annotation

Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) may be a valuable tool to noninvasively identify and assess the extent of myocardial involvement. Different from other diagnostic modalities, targets for CMR not only include functional and morphological abnormalities but also tissue pathology as diagnostic features of myocardial inflammation. Recently, the International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis developed recommendations for diagnosis of myocardial inflammation. The consensus statement proposed a comprehensive CMR protocol, which included assessment of myocardial edema, relative enhancement and late gadolinium enhancement. This article presents the review that outlined studies on myocardial inflammation by CMR in the patients with myocarditis.

**Key words:** myocarditis, inflammatory cardiomyopathy, cardiovascular magnetic resonance.

### Сведения об авторах

Сафиуллина Альфия Ахатовна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНИК Минздрава России. E-mail: aasafiullina@mail.ru

Нарусов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-66-35

Шария Мераб Арчилович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-64-82

Ширяев Григорий Андреевич – аспирант отд. томографии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-63-97

Алаева Екатерина Николаевна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-61-46

Щедрина Анна Юрьевна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-61-46

Скворцов Андрей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-60-41

Тереженко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: +7(495)414-61-17

**К**ардиомиопатии (КМП) все еще остаются одними из наименее изученных заболеваний сердца. Необходимо дальнейшее изучение их этиологии и патогенеза, многообразия и неспецифичности их клинических проявлений для устранения значительных диагностических и лечебных затруднений. В последнее десятилетие формируется принципиально новая концепция по вопросу определения понятия КМП и их места в структуре заболеваний сердца. Отражением современной эволюции знаний являются постоянный пересмотр, обновление и уточнение данного понятия и его классификации.

В настоящее время для обозначения КМП, вызванных вирусными и/или бактериальными агентами, используют термин «воспалительная КМП» (ВКМП) [1, 2], хотя до сих пор встречается определение «воспалительная дилатационная КМП» [2, 3]. ВКМП впервые была выделена в новой классификации КМП, принятой ВОЗ в 1995 г. [4]. Было дано следующее определение ВКМП: воспалительное заболевание миокарда (миокардит), вызывающее сердечную дисфункцию и относящееся к специфическим КМП. В классификации выделили идиопатическую, аутоиммунную и инфекционную формы ВКМП. В свою очередь миокардит был обозначен как воспалительное заболевание миокарда, которое диагностируется с помощью гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев. Уточнение диагностических критериев ВКМП было проведено на конференциях ВОЗ, которые состоялись в г. Марбурге в апреле и октябре 1997 г. [5]. Согласно принятым рекомендациям гистологическим критерием ВКМП является наличие в биоптатах не только диффузной или локальной лейкоцитарной (либо лимфоцитарной) инфильтрации, но и гипертрофии кардиомиоцитов (КМЦ), а также различных типов фиброза. В последней классификации Американской ассоциации сердца (American Heart Association, 2006) используются оба термина – «миокардит» и «ВКМП», которые отнесены к разряду приобретенных КМП [6]. Мы полагаем, что термин «ВКМП» позволяет объединить различные по этиологии и патогенезу воспалительные заболевания сердечной мышцы с нарушением ее функции. Фактически к ВКМП можно отнести хронический персистирующий и в определенной степени хронический активный миокардит. Этот термин указывает на тяжесть поражения сердца, способствует более точному пониманию патологических механизмов, лежащих в основе развития КМП, дает подходы к

этиотропному лечению. В 1997 г. термины «ВКМП», «хронический миокардит» и «дилатационная КМП (ДКМП) воспалительного генеза» определены как взаимозаменяемые [5].

Диагноз ВКМП должен быть поставлен на основе совокупности данных всех методов, начиная от сбора анамнеза, клинического обследования пациента и заканчивая результатами неинвазивных и инвазивных методов исследования. Разнообразная клиническая картина и нечеткость симптомов у многих пациентов, незнание или недооценка стадии заболевания, сложность выявления возбудителя – это факторы, которые определяют ошибки в диагностике. Диагностические ошибки не позволяют своевременно применить этиопатогенетическое лечение, а следовательно, влиять на развитие заболевания и прогноз.

«Золотым стандартом» для диагностики активности воспалительного процесса в миокарде с использованием морфологических, иммуногистохимических и молекулярных технологий для идентификации вирусного генома являются данные эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) [7]. Следует отметить, что ЭМБ не является абсолютно точным диагностическим методом. Чувствительность ее варьирует от 50 до 63% [8], а ценность результатов зависит от времени проведения исследования. Исследование наиболее информативно при проведении его через несколько дней или недель после разрешения симптомов вирусной инфекции, когда в миокарде можно визуализировать множественные очаги лимфоцитарной инфильтрации [9]. Большое значение также имеет количество взятых образцов. Чем их больше, тем выше вероятность обнаружения воспалительных инфильтратов [10, 11]. Необходимо отметить, что причиной диагностических ошибок также может быть различие в интерпретации разными врачами гистологических препаратов согласно Далласским критериям [12–17].

При проведении ЭМБ в 6% случаев могут быть осложнения, из них 0,7% составляют такие серьезные, как перфорация и тампонада сердца [18, 19]. С учетом этого возникла необходимость в применении неинвазивных методов диагностики ВКМП. В настоящее время наиболее информативным и безопасным методом выявления признаков воспаления и повреждения в миокарде считается магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Ее применение как части комплексного диагностического подхода желательно у больных с подозрением на наличие миокардита. Особенно этот метод важен

для пациентов, которым по каким-либо причинам противопоказано проведение ЭМБ или если ее проведение связано с очень высоким риском осложнений (у больных с рецидивирующим течением заболевания и с впервые возникшей декомпенсацией сердечной деятельности) [20]. МРТ сердца позволяет визуализировать анатомию сердца и отходящих от него сосудов, изучать структуру миокарда, клапанов сердца, функциональные особенности камер сердца в разные фазы его работы. Кроме этого, уникальной возможностью метода является определение состояния тканей сердца. Ведь для воспалительного повреждения ткани миокарда характерны: внутриклеточный и интерстициальный отек, повышение проницаемости капилляров, гиперемия, а в более тяжелых случаях – некроз клеток с последующим формированием фиброза [21]. МРТ позволяет точно характеризовать состояние тканей сердца с помощью измерения времени расслабления T1 и T2 и спиновой плотности. На T2-взвешенных изображениях отек тканей миокарда определяется как область высокой интенсивности МР-сигнала [22]. Чем выше содержание воды в миокарде, тем больше интенсивность сигнала на томограммах. Отек миокарда диагностируется, если соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц  $\geq 2,0$  [22–24]. Применение контрастного препарата (КП) на основе гадолиния позволяет обнаружить увеличение объема крови в миокарде в месте его воспаления [25]. Механизм контрастирования миокарда базируется на двух принципах. Во-первых, хелаты гадолиния являются внеклеточными контрастными агентами, которые по структуре инертны и не могут проникать через мембрану КМЦ. Во-вторых, в неповрежденном миокарде КМЦ плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем ( $\approx 85\%$ ) составляет внутриклеточное пространство [26, 27]. Однако если воспалительный процесс или повреждение миокарда приводят к нарушению целостности клеточной мембраны, то объем распределения КП увеличивается. После введения КП быстро распространяется в интерстициальном пространстве. Эта фаза длится в течение первых минут после инъекции болюса препарата. Как до, так и после внутривенного введения КП оценивается интенсивность сигнала миокарда на T1-взвешенных изображениях. Соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц  $\geq 4,0$  отражает наличие гиперемии и отека, обусловленных наличием острого миокардита (ОМ) [20]. Отсроченное накопление гадолиния свидетельствует о необратимых повреждениях миокарда (некроз и фиброз). При фиброзе отмечается замещение КМЦ коллагеновым матриксом, это вызывает увеличение интерстициального пространства, что и ведет к повышенному накоплению КП [28]. Через 10 мин после введения КП на T1-взвешенных изображениях области с высокоинтенсивным изображением отражают фиброз и некроз в миокарде [29].

Впервые описание T2-взвешенных изображений было сделано в 1991 г. у 11 детей с ОМ [30]. По сравнению с результатами ЭМБ были отмечены 100% специфичность и чувствительность метода. Впервые было показано, что увеличение отноше-

ния интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц на T2-взвешенных изображениях идентифицирует пациентов с ОМ [30]. Вслед за этим были обследованы 75 детей с острой сердечной недостаточностью. По данным ЭМБ 51 из них страдал ОМ, у 24 была выявлена ДКМП. Вновь были отмечены 100% чувствительность и 90% специфичность определения наличия ОМ. При повторном обследовании спустя 2 года этой же группы детей с проведением через каждые 6 мес повторной ЭМБ и МРТ показатели специфичности и чувствительности остались такими же высокими [31].

Первое контролируемое клиническое МРТ-исследование сердца у взрослых пациентов с ОМ было проведено в 1998 г. Обследовали 44 пациентов с симптомами ОМ, 19 из которых соответствовали критериям включения в протокол (изменения на ЭКГ, снижение фракции выброса, положительный тест на тропонин, серологические признаки острой вирусной инфекции, исключение наличия ишемической болезни сердца). У 25 больных диагноз ОМ не подтвердился. Семи из 19 больных проводили ЭМБ, и только у 4 обнаружили морфологические критерии ОМ в биоптате. Установлено, что существенной разницы в интенсивности T2-взвешенных сигналов между группой больных с ОМ и контрольной группой из 18 здоровых добровольцев на 2, 7, 14, 28 и 84-й дни исследования не отмечалось. При оценке T1-взвешенных изображений до и после введения 0,1 ммоль/кг гадолиния на 2-й день характер накопления был очаговым, на 7-й – отмечалось диффузное накопление КП в миокарде, которое сохранялось от 2 до 4 нед. Изображение возвращалось к нормальному через 90 дней. В группе контроля T-1 изображения были идентичными как до, так и после введения КП. Исследователи пришли к выводу, что на ранних стадиях ОМ носит локальный характер, по мере прогрессирования воспалительный процесс распространяется диффузно. Результаты еще одного исследования показали, что локальное раннее накопление КП отмечается в течение первых 7 дней после появления клинической симптоматики миокардита, а в дальнейшем оно имеет диффузный характер. У больных был также обнаружен отек не только миокарда, но и периферических скелетных мышц как в первые 7 дней болезни, так и после, что, по мнению авторов, возможно, свидетельствовало о наличии либо системного воспаления или вовлечения скелетных мышц в этот процесс [32]. С учетом того, что наличие миокардиального отека определяется отношением интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц, то при наличии отека последних любой этиологии могут быть получены псевдонормальные результаты.

На основании того, что фокальное усиление сигнала в раннюю фазу систолы сопровождалось регионарным нарушением локальной сократимости у большинства пациентов с установленным или предполагаемым диагнозом миокардита, был сделан вывод о том, что фокальное усиление сигнала от миокарда в сочетании с регионарными нарушениями локальной сократимости (гипокинезия, акинезия, дискинезия) может быть весьма основанием для диагноза миокардита [33].



Выявление у 70% больных с гистологически доказанным хроническим миокардитом областей с отсроченным контрастированием миокарда указывает на то, что обнаружение позднего накопления КП может быть показанием для выполнения ЭМБ у больных с подозрением на ОМ [34].

В исследовании Н.Mahrholdt и соавт. была установлена взаимосвязь между типом вируса, локализацией повреждения в миокарде левого желудочка (ЛЖ) и клиническим течением заболевания. У большинства пациентов с наличием отсроченного накопления КП в субэпикардальном слое боковой стенки ЛЖ был обнаружен парвовирус В19, тогда как при повреждении в средней части межжелудочковой перегородки чаще был выявлен вирус герпеса 6-го типа. При инфицировании парвовирусом В19 ОМ протекал аналогично течению инфаркта миокарда с острой болью в груди, а при наличии вируса герпеса 6-го типа возникала острая сердечная недостаточность с переходом в хроническую [35]. В другой работе при обследовании 32 больных с клинической картиной ОМ впервые применяли прицельную ЭМБ из очагов с отсроченным накоплением гадолиния. Было обнаружено, что у 88% больных воспалительные изменения миокарда располагались в боковой стенке ЛЖ. При успешном проведении прицельной ЭМБ, был выявлен активный миокардит у 19 больных из 21, тогда как у 11 больных, которым не удалось ее провести, наличие миокардита было доказано только у 1 [36]. Выполнение биопсии в этих специально выбранных участках миокарда повысило прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов до 71 и 100% соответственно. Таким образом, можно утверждать, что визуализация воспалительной инфильтрации с помощью МРТ с контрастированием позволяет провести прицельную ЭМБ и тем самым повышает чувствительность и специфичность метода для установления гистологического диагноза. Полученные данные в этом исследовании еще раз подтверждают мнение о том, что стандартная методика выполнения ЭМБ может быть источником диагностических ошибок.

Н.Abdel-Aty и соавт. [23] было выявлено на МР-изображениях накопление гадолиниевого контраста в раннюю фазу систолы у пациентов с ОМ. Однако отмечалась более низкая чувствительность (80%) данного параметра, нежели в другом исследовании [32]. Сами исследователи считают, две основные причины могут объяснить этот факт. Во-первых, на ранних стадиях ОМ воспаление имеет локальный характер, в соответствии с этим раннего накопления гадолиния может не быть. Во-вторых, воспалительный процесс может распространиться на скелетную мускулатуру, что дает псевдонормальные показатели. Следует отметить, что в отношении позднего накопления КП О.Rieker и соавт. [37] обнаружили низкую чувствительность параметра – 44% и полученный результат. В то же время в другом сообщении была выявлена в 2 раза выше чувствительность данного параметра у больных миокардитом [36]. Объяснить полученные различия можно тем, что в этой работе основная часть пациентов имела хронический миокардит, тогда как в исследовании О.Rieker и соавт. [37], а также в их собственной работе, изучали больных в острой фазе забо-

левания. Необходимо отметить, что Н.Abdel-Aty и соавт. впервые оценили комбинированное применение всех трех параметров и выявили, что лучшая диагностическая эффективность была получена, когда любые два из трех были положительными и в целом дают чувствительность 76%, специфичность 95,5% и диагностическую точность 85% [23]. Комбинированный подход важен и полезен ввиду того, что тяжесть воспалительного процесса у больных миокардитом значительно варьирует [38], следовательно, визуализация только одного параметра будет иметь недостаточную чувствительность.

Одно из исследований показало [39], что накопление КП в раннюю фазу на 4-й неделе течения заболевания у больных ОМ коррелирует с низкой фракцией выброса ЛЖ и тяжестью клинической симптоматики. А через 30 мес раннее накопление КП у большинства больных уже не выявляется, и сократительная функция миокарда ЛЖ у них возвращается к норме. Таким образом, результаты МРТ коррелируют с тяжестью заболевания не только при оценке клинических симптомов, но и функциональных параметров.

Было показано, что с помощью МРТ с отсроченным контрастированием можно дифференцировать ишемическую КМП от неишемической. Обследовали 90 больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ. Все больные с ишемической КМП имели либо субэндокардиальное, либо трансмуральное накопление гадолиния. В группе больных с ДКМП было отмечено три варианта контрастирования: отсутствие зон накопления КП (59%); субэндокардиальное или трансмуральное накопление КП, отличное от контрастирования при ишемическом поражении миокарда (13%); фрагментарное накопление КП в средней части миокардиальной стенки, полностью отличное от контрастирования при ишемическом поражении миокарда (28%). С учетом этих результатов МРТ с отсроченным контрастированием применяется у больных с сердечной недостаточностью для исключения наличия ишемической болезни сердца как причины систолической дисфункции ЛЖ [40].

В ретроспективно проведенном исследовании, которое включало данные 83 больных с подозрением на хронический миокардит, сравнили диагностическую точность МРТ с результатами ЭМБ. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ-параметров, по сравнению с иммуногистологическими критериями воспаления, были следующими: 62, 86 и 72% – для раннего накопления гадолиния; 67, 69 и 68% – для миокардиального отека и 27, 80 и 49% – для отсроченного контрастирования [41]. Ранее отмечалось, что наилучшая диагностическая эффективность была достигнута, когда два любых из трех параметров были положительными у пациента (62% чувствительность, 89% специфичность и 74% диагностическая точность) [23].

Имеются данные о том, что МРТ можно применять не только для диагностики, но и для определения прогноза у больных с ДКМП. Была опубликована работа, в которой оценивали возможности использования методики отсроченного контрастирования для выявления субстрата внезапной сердечной смерти у больных с ДКМП. Наличие отсроченного накопления КП в средней части мио-

кардиальной стенки у больных с ДКМП повышалось риск внезапной сердечной смерти или развития желудочковой тахикардии [42]. По мнению авторов, результаты МРТ с отсроченным контрастированием могут применяться в стратификации риска больных с ДКМП, которым необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

В 2009 г. был принят Консенсус по диагностике миокардиального воспаления с помощью МРТ и предложен комплексный МРТ-протокол, который включает оценку миокардиального отека, раннего и отсроченного накопления гадолиния [20]. Данные диагностические критерии были названы «Lake Louise Criteria». При комбинированном применении всех трех тканевых маркеров и при наличии как минимум двух положительных критериев, определенных с помощью МРТ, диагностическая точность, чувствительность и специфичность составляют 78, 67 и 91% соответственно. В том случае, когда выполняется МРТ с отсроченным накоплением, диагностическая точность, чувствительность и специфичность составляют 68, 59 и 86% соответственно. Следует учитывать, что данные результаты получены при клинических исследованиях с ограниченным количеством пациентов.

В ходе недавно проведенных исследований, которые были выполнены согласно предложенному комплексному протоколу МРТ 9 из 12 больных с ДКМП с иммуногистологически подтвержденным воспалением, чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ составили 75, 72,7 и 73,9% соответственно. При сравнении с «Lake Louise Criteria» отек миокарда был определен в качестве перспективного параметра для оценки воспалительных изменений в миокарде у больных с ДКМП (чувствительность, специфичность, диагностическая точность составили 91,7, 81,8 и 87% соответственно) [43]. В более обширной работе, проведенной у больных ОМ (общее число больных 131, из них у 82 было подтверждено наличие миокардита с помощью ЭМБ), были отмечены низкая чувствительность (39,3%), но высокая специфичность (91,3%) для всех трех параметров МРТ. Был сделан вывод, что, несмотря на высокую специфичность МРТ при диагностике миокардитов, для верификации диагноза необходимо их сочетание с данными ЭМБ.

Мы в своем исследовании, которое включает 40 больных с ВКМП, предварительно оценивая результаты, полученные при МРТ с контрастированием по сравнению с данными ЭМБ, получили противоречивые данные. Например, у больного с клинической картиной миокардита, гистологически и иммуноморфологически активным воспалением отсутствовали все три тканевых маркера по данным МРТ с гадолинием. Таким образом, несмотря на активный миокардит при ЭМБ, изменения на МР-изображениях отсутствовали. Как мы полагаем, такое расхождение результатов может быть из-за наличия «серой зоны», когда отек миокарда уже в стадии регресса, а фиброзные изменения еще не настолько выражены, чтобы их можно было визуализировать.

Подводя итог изложенному, хотелось бы отметить, что, несмотря на относительно достаточное количество зарубежных исследований, направленных на изучение диагностических возможностей МРТ с контрастированием у больных с вос-

палительными изменениями миокарда, подавляющее большинство из них имеет недостатки – небольшие размеры выборки, различные критерии включения пациентов в исследование, проведение МРТ в разные фазы заболевания с применением различных методик, ограниченное использование ЭМБ для верификации воспалительных изменений. В настоящее время имеющиеся данные не позволяют четко определить диагностическую точность МРТ в различных клинических, гистологических и иммуногистологических подгруппах пациентов с воспалительными заболеваниями миокарда, поэтому необходимы дальнейшие крупные исследования с использованием унифицированного протокола МРТ у данной категории больных.

#### Литература

1. Angelow A, Weitmann K, Schmidt M et al. The German Transregional Collaborative Research Centre «Inflammatory Cardiomyopathy – Molecular Pathogenesis and Therapy». *Cardiology* 2009; 113: 222–30.
2. Maisch B, Richter A, Koelsch K et al. Management of Patients with Suspected (Peri-) Myocarditis and Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Herz* 2006; 31: 881–90.
3. Maisch B, Richter A, Sandmoller A et al. BMBF-Heart Failure Network: Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005; 30: 535–44.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93 (5): 841–2.
5. World Heart Federation Classification and Consensus Conference on the Histo- and Immunohistopathology of Myocarditis (Marburg, 1997) and on Viral Cardiomyopathy (Marburg, 1997).
6. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
7. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The Role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *JACC* 2007; 50 (19): 1914–31.
8. Hrobob P, Kuntz M, Hare JM. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 479–86.
9. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876–90.
10. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of post-mortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1235–45.
11. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915–20.
12. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3–14.
13. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas Criteria. *Human Pathology* 1987; 18 (6): 619–24.
14. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment. *Eur Heart J* 1995; 16: 162–7.
15. Parrillo JE. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation* 2001; 104: 4–6.
16. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75: 401–5.

17. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333 (5): 269–75.
18. Deckers JW, Hare JM, Baughman KM. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 43–7.
19. Shirani J, Freant LJ, Roberts WC. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 952–7.
20. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper 2009; 53 (17): 1475–87.
21. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 349–56.
22. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 452–9.
23. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1815–22.
24. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2009; 95 (23): 1925–30.
25. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J et al. Contrast media enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998; 97: 1802–9.
26. Kim RJ, Judd RM, Chen EL et al. Relationship of elevated <sup>23</sup>Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 185–92.
27. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 771–88.
28. Mauboldt H, Wagner A, Judd RM et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461–74.
29. Wagner A, Mauboldt H, Thomson L et al. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2027–33.
30. Gagliardi MG, Bevilacqua M, DiRenzi P et al. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1089–91.
31. Gagliardi MG, Polletta B, DiRenzi P. MRI for the diagnosis and follow-up of myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 458–9.
32. Laissy JP, Messin B, Varenne O et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002; 122: 1638–48.
33. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis—evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol* 2000; 55: 752–8.
34. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1649–54.
35. Mauboldt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581–90.
36. Mauboldt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250–8.
37. Rieker O, Mobrs O, Oberholzer K et al. Cardiac MRI in suspected myocarditis (in German). *Rofo* 2002; 174: 1530–6.
38. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A et al. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1617–26.
39. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R et al. Long-term follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *MAGMA* 2003; 16 (1): 17–20.
40. McCrobon JA, Moon JC, Prasad SK et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108: 54–9.
41. Gutberlet M, Spors B, Thoma T et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008; 246: 401–9.
42. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1977–85.
43. Voigt A, Elgeti T, Durmus T et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults – towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol* 2011; 21 (5): 925–35.
44. Rottgen R, Christiani R, Freyhardt P et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol* 2011; 21 (6): 1259–66.

\*

---



Р.С.Акчурина, Т.Э.Имаев, А.Е.Комлев, И.А.Покидкин

## Гибридная сердечно-сосудистая хирургия – интеграция специализации в хирургии сердца и сосудов на рубеже веков

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

### Аннотация

В течение последних десятилетий прослеживается все более очевидная тенденция к интеграции и сближению специализаций в области хирургической коррекции заболеваний сердца и сосудов, результатом чего стало появление новой группы специалистов, имеющих навыки в сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии. Эта специализация получила название гибридной хирургии.

Анализ накопленного материала при хирургическом лечении патологии аорты и ее ветвей традиционным открытым способом позволил выявить характерные для данной методики осложнения и отметить высокий уровень летальности. Результаты эндоваскулярных вмешательств показали, что применение данной методики в сочетании с хирургией на открытом сердце сопровождается существенно меньшим числом осложнений по сравнению с полостной операцией и как следствие – меньшей послеоперационной летальностью.

Созданы новые технологии в хирургии клапанов сердца. По распространенности кальцинированный аортальный порок стоит на третьем месте после артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. После проведения большого количества исследований был разработан метод эндоваскулярной имплантации аортального биологического протеза. В настоящее время в мире сделано более 10 тыс. подобных операций, результаты которых свидетельствуют о лучших показателях периоперационной летальности, меньшем количестве тяжелых осложнений и, соответственно, возможности сокращения затрат на госпитализацию и дальнейшую реабилитацию пациентов. Это вселяет уверенность в перспективность малоинвазивного способа лечения клапанной патологии в целом.

**Ключевые слова:** гибридная хирургия, эндоваскулярные вмешательства, аневризмы аорты, аортальный стеноз, биопротез аортального клапана.

### Hybrid cardio-vascular surgery – integration of specialization in surgery of the heart and blood vessels at the turn of the centuries

R.Sakchurin, T.E.Imaev, A.E.Komlev, I.A.Pokidkin

Russian cardiology Research Center

### Annotation

In recent decades can be traced more obvious trends towards integration and convergence of specialties in the field of surgical correction of heart disease and blood vessels, which resulted in the emergence of an entirely new group of specialists who combine the skills of cardiovascular and endovascular surgeons. A new specialty was called hybrid surgery.

Analysis of the accumulated material in the conventional surgical treatment of surgical pathology of the aorta and its branches revealed variety of complications and high levels of mortality. Study results of endovascular interventions has demonstrated that application of this technique in combination with open surgery is accompanied by significantly fewer complications and less postoperative mortality compared to conventional surgery.

Along with the progress made in implementing innovative techniques in vascular surgery development of cardiac surgery as well entered the era of new technologies. This primarily relates to heart valve surgery. In terms of frequency occurrence of calcified aortic stenosis is in third place after hypertension and coronary heart disease in the modern cardiology. For more than 20 years after a large number of studies a new method of implantation of endovascular aortic biological prosthesis was developed. Currently the world's accumulated experience of more than 10 000 of such procedures results in low perioperative mortality, fewer major complications and, consequently, the possibility of reducing the costs of hospitalization and subsequent rehabilitation of patients. This instills confidence in the promise of minimally invasive method for treating valvular disease in general.

**Key words:** hybrid surgery, endovascular procedures, aortic aneurysms, aortic stenosis, aortic bioprosthetic heart valve.

### Сведения об авторах

Акчурина Ренат Сулейманович – акад. РАМН, проф., д-р мед. наук, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Имаев Тимур Эмвярович – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: pentatonika@bk.ru

Покидкин Илья Александрович – клинический ординатор отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: pokidkin@gmail.com

В течение последних десятилетий прослеживается все более очевидная тенденция к интеграции и сближению специализаций в области хирургической коррекции заболеваний сердца и сосудов, результатом чего стало появле-

ние новой группы специалистов, имеющих навыки в сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии. Новая специализация получила название гибридной сердечно-сосудистой хирургии. Родоначальниками этого направления стали сосуди-

стые хирурги, специализирующиеся на заболеваниях аорты.

Хирургическое лечение аневризм аорты (АО) остается одной из самых сложных и актуальных проблем современной сердечно-сосудистой хирургии. Несмотря на значительные успехи, в хирургической коррекции данной патологии остается ряд неразрешенных вопросов. Одним из важнейших является выбор метода вмешательства. АО, по данным H.Borst [1], встречаются с частотой 5,9 на 100 тыс. пациентов. По данным, полученным на материале более чем 67 тыс. аутопсий, АО были выявлены в 516 случаях (0,7%). Средний возраст таких пациентов, по данным L.Bickerstaff и соавт. [2], составлял 65 лет для мужчин и 77 для женщин.

Реконструктивная хирургия АО стала развиваться лишь в 40-х годах прошлого столетия, когда в 1944 г. J.Alexander и F.Vuon впервые выполнили резекцию мешковидной аневризмы грудной части аорты. Их начинание продолжили в 1948 г. H.Shumacker и соавт., которые первыми резецировали аневризму при коарктации аорты с анастомозом аорты «конец в конец». О первой успешной резекции аневризмы грудной части аорты с замещением трансплантатом сообщили в 1953 г. M.DeBaakey и D.Cooley. А 1955 г. ознаменовался двумя новыми достижениями в хирургическом лечении аневризм грудной части аорты: D.Cooley и соавт. сообщили о полном замещении аневризмы дуги аорты, а F.Ellis и соавт. независимо от них S.Etteredge осуществили успешные операции по поводу торакоабдоминальных аневризм.

Не прекращается дискуссия о выборе оптимального метода хирургической коррекции АО. До недавнего времени в ведущих отечественных и зарубежных клиниках хирургическое лечение заболеваний аорты проводилось в виде полостной операции с заменой патологического участка аорты сосудистым протезом [1, 3–6]. Анализ накопленного зарубежными специалистами хирургического опыта позволил выявить характерные для данной методики осложнения, а именно: кровотечение при выделении аневризматического мешка; перегрузка левого желудочка при пережатии аорты; ишемия спинного мозга, висцеральных органов и почек [3, 7, 8]. Аналогичные данные были получены и в работах отечественных ученых. Летальность после операций по поводу аневризм грудной части аорты составляет 7–30% и зависит от локализации аневризмы; госпитальная летальность после операций, произведенных по поводу аневризм дистального отдела дуги аорты и нисходящей грудной аорты, за 25 лет (1963–1988 гг.) составила 14,3% [9–11].

Поэтому в целях повышения безопасности хирургического лечения патологии аорты был начат поиск альтернативных методов проведения оперативного вмешательства. Так, Parodi и Volodos в 1990 г. впервые выполнили эндоваскулярную коррекцию АО стент-графтом, что послужило отправной точкой в обсуждении целесообразности и эффективности эндоваскулярного метода лечения АО. Первоначально операции с использованием стент-графтов проводили лишь у пациентов с АО при наличии тяжелой сопутствующей патологии: хронической сердечной, почечной и печеночной недостаточности.

Однако анализ результатов эндоваскулярных вмешательств показал, что применение данной методики сопровождается существенно меньшей частотой осложнений, чем при полостной операции и как следствие – меньшей послеоперационной летальностью [12–17]. Согласно последним сообщениям, коррекция АО с использованием эндоваскулярного метода позволяет практически исключить развитие упомянутых выше осложнений [18–19].

В последние годы на основании оценки исходов полостных операций и эндоваскулярных вмешательств предложили изучить перспективы одновременного применения у одного больного двух методик хирургической коррекции патологии аорты и ее ветвей [20]. Впоследствии данный подход стали обозначать термином «гибридная хирургия». Несмотря на большое количество выполненных эндоваскулярных вмешательств и публикаций, посвященных хирургическому лечению АО за рубежом, в России до сих пор эти операции не получили широкого распространения [4–6].

Наряду с успехами, достигнутыми во внедрении инновационных методик в сосудистой хирургии, развитие кардиохирургии также вступило в эпоху создания новых технологий. В первую очередь это относится к хирургии клапанов сердца. Пороки клапанов сердца занимают одно из главных мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, уступая в качестве причины инвалидизации и смертности от кардиальных причин лишь ишемической болезни сердца (ИБС). В лечебно-профилактических учреждениях Минздрава России РФ в 2007 г. был выявлен 195 581 случай клапанной патологии сердца [21]. Имплантация механических протезов клапанов сердца на протяжении полувека остается наиболее распространенным методом лечения болезней клапанов сердца. В настоящее время во всем мире ежегодно имплантируют около 265 тыс. протезов клапанов сердца. По распространенности кальцинированный аортальный стеноз стоит в современной кардиологии на 3-м месте после артериальной гипертензии и ИБС; так, например, в США ежегодно проводят более 50 тыс. операций по поводу аортального стеноза [22]. В Российской Федерации достоверных данных о распространенности аортальных пороков сердца, основанной на результатах крупномасштабных популяционных исследований, не существует. Наиболее объективная информация о данной патологии накапливается в кардиохирургических центрах, занимающихся радикальным лечением пациентов с выраженным стенозом устья аорты.

Опыт протезирования аортального клапана (АК) насчитывает более чем полувековую историю (Б.В.Петровский, 1966; С.Hufnagel, 1952). В 1952 г. С.Bailey выполнил первую транспикальную комиссуротомию, им же в 1953 г. сделана первая успешная трансаортальная комиссуротомия. В том же году Ch.Hufnagel произвел трансаортальную имплантацию шарикового механического протеза в грудную аорту (по поводу тяжелой аортальной недостаточности). С середины прошлого века в связи с внедрением в широкую практику искусственного кровообращения большинство кардиохирургических вмешательств, и в том числе на АК, стали выполняться на сухом сердце.

D.Narken в 1960 г. выполнил первую успешную операцию протезирования АК шариковым протезом в условиях искусственного кровообращения. Данная методика получила широкое применение и в СССР: С.А.Колесников, 1964, Г.М.Соловьев, 1964 и Г.И.Цукерман, 1964 первыми в нашей стране выполнили операции протезирования АК механическими протезами.

За прошедшие годы было разработано большое количество различных моделей механических и биологических протезов АК, но лишь немногие из них, обладающие наиболее выгодными биомеханическими характеристиками, нашли применение в современной кардиохирургии. В работах последних десятилетий XX в., посвященных протезированию АК, преобладало мнение об отсутствии преимуществ биологических протезов перед традиционными механическими в аортальной позиции (С.Л.Дземешкевич, 1994; D.Horstkotte, 1994) прежде всего вследствие большей подверженности биопротезов дегенеративным изменениям. Однако современные методы обработки ксеноматериалов, используемых при изготовлении биологических искусственных клапанов сердца, позволили им конкурировать с лучшими моделями механических протезов с точки зрения продолжительности нормальной работы, превосходя последние по ряду гемодинамических характеристик [23]. Практической предпосылкой к развитию данного направления в хирургии АК стал неуклонный рост доли больных старше 65–70 лет, нуждающихся в оперативной коррекции приобретенного порока АК, главным образом стеноза устья аорты. Одновременно с более широким использованием биопротезов АК обсуждается вопрос об использовании техники имплантации аутоотрансплантатов легочной артерии и бескаркасных аллотрансплантатов. Тем не менее вне зависимости от типа имплантируемого протеза важнейшей проблемой в хирургическом лечении заболеваний АК в условиях искусственного кровообращения является снижение риска осложнений операции и обусловленной ими периоперационной летальности. Во многих работах показано, что операция протезирования АК у пациентов старших возрастных групп сопряжена с достаточно высоким уровнем госпитальной летальности, которая, по данным разных авторов, достигает 11–15% [24, 25].

Все это стало предпосылками к разработке и применению альтернативных методов хирургической коррекции патологии АК. В 80-е годы прошлого столетия группа профессора Крибье (Франция) впервые применила баллонную вальвулопластику для лечения больных с критическими аортальными стенозами. Первый опыт применения данной методики дал обнадеживающие результаты. Но в дальнейшем обнаружилось, что эта методика является лишь паллиативной процедурой, эффективной в раннем послеоперационном периоде. В течение более чем 20 лет после проведения большого количества исследований, экспериментов на лабораторных моделях клапанной патологии у животных был разработан метод эндоваскулярной имплантации аортального биологического протеза. В 2002 г. профессор Крибье (Франция) выполнил первую эндоваскулярную имплантацию биопротеза в аортальную позицию у человека. В настоящее время в мире выполнено

более 10 тыс. подобных операций, и их результаты свидетельствуют о низкой периоперационной летальности, меньшем количестве тяжелых осложнений и, соответственно, возможности сокращения затрат на госпитализацию и дальнейшую реабилитацию пациентов. Это вселяет уверенность в перспективность малоинвазивного способа лечения клапанной патологии в целом. Методология эндоваскулярного протезирования клапанов сердца приобретает все большую популярность у кардиохирургов всего мира, обуславливая тем самым становление гибридной кардиоваскулярной хирургии как интеграции сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии.

Важно отметить, что большинство больных, о которых идет речь, – люди трудоспособного возраста. В связи с этим нашей задачей является не только хирургическая коррекция заболевания, но и как можно более раннее и максимально эффективное с экономической точки зрения возвращение обществу здорового трудоспособного человека, что может быть достигнуто только с использованием современных медицинских технологий.

Таким образом, гибридная сердечно-сосудистая хирургия, зарождающаяся на рубеже веков и являющаяся собой пример инновационного синтеза медицинских технологий, становится серьезной альтернативой традиционным методам хирургического лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

#### Литература

1. Borst HG, Heinemann MK, Stone CD. Surgical treatment of aortic dissection. *Edinburgh Churchill Livingstone* 1996; p.23–57.
2. Bickerstaff LK et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982; 92 (6): 1103–8.
3. Crawford ES. Thoraco-abdominal and abdominal aortic aneurysms involving renal, superior mesenteric, celiac arteries. *Ann Surg* 1974; 179 (5): 763–72.
4. Белов Ю.В. Хирургические технологии в лечении больных с аневризмами грудного и торакоабдоминального отделов аорты. В сб: «Реконструктивная хирургия аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты». М., 2000; с. 20–30.
5. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Гене А.П. и др. Хирургическая тактика в лечении больных с грудными и торакоабдоминальными аневризмами аорты и ИБС. *Ангиология и сосуд. хирургия*. 2005; 11 (3): 73–82.
6. Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Гене А.П. Хирургические технологии в лечении аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты. *Хирургия*. 2003; 2: 20–8.
7. Borst HG, Jurmann M, Bubner B, Laas J. Risk of replacement of the descending aorta with a standardized left heart bypass technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 126–33.
8. Saito S, Arai H, Kim K et al. Percutaneous fenestration of dissecting intima with a transseptal needle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 26: 130–5.
9. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. и др. Тактика хирургического лечения аневризм торакоабдоминальной аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001; 7 (1): 37–44.
10. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2000; с. 205.
11. Спиридонов А.А. Хирургическое лечение аневризм нисходящей грудной аорты. *Груд. и сердеч.-сосуд. хирургия*. 1996; 1: 237–8.
12. Hinchliffe RJ, Bruijstens L, MacSweeney ST et al. A randomised trial of endovascular and open surgery for ruptured abdominal



- aortic aneurysm – results of a pilot study and lessons learned for future studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 506–13.
13. Greenbalgh RM, Brown LC, Kwong GP et al. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30 day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843–8.
14. Grabenwöger M, Ebrlich M, Simon P. Thoracoabdominal aneurysm repair: spinal cord protection using profound hypothermia and circulatory arrest. *J Card Surg* 1994; 9 (6): 679–84.
15. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management. *Circulation* 2003; 108: 628–36.
16. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management. *Circulation* 2003; 108: 772–8.
17. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004; 109: 3014–21.
18. Prinsen M, Verhoeven EL, Buth J et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351 (16): 1607–18.
19. Grabenwöger M et al. Thoracic aortic aneurysms: treatment with endovascular self-expandable stent grafts. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 441–5.
20. Mizuno T, Toyama M, Tabuchi N et al. Stented elephant trunk procedure combined with ascending aorta and arch replacement for acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 504–9.
21. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. ИЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2009.
22. Antunes MJ. The aortic valve: an everlasting mystery to surgeons. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 855–6.
23. Ratnatunga C, Edwards M, Dore C, Taylor K. Tricuspid valve replacement: UK Heart Valve Registry mid-term results comparing mechanical and biological prostheses. *Ann Thorac Surg* 1998: 1940–7.
24. Geblot A, Mullany CJ, Ilstrup D et al. Aortic valve replacement in patients aged eighty years and older: early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1026–36.
25. Sundt TM et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation* 2000; 102 (19 Suppl. 3): III70–4.

— \* —

И.В.Барина, Е.М.Середенина, Я.А.Орлова, Ф.Т.Агеев

## Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

### Аннотация

В обзоре обсуждается взаимосвязь между остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основе которой лежит общность их этиологии и патогенеза. Одним из ключевых связующих звеньев этих двух состояний может быть увеличение жесткости артерий в результате развития атеро- и артериосклероза. Указывается на необходимость комбинированной оценки состояния костной ткани и сердечно-сосудистой системы у пациентов с общими факторами риска.

**Ключевые слова:** остеопороз, кальцификация артерий, атеросклероз, артериосклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

### Mechanisms of relationship between osteoporosis and cardiovascular disease

IV.Barinova, EM.Seredenina, IaA.Orlova, FT.Ageev

### Annotation

In this review discuss the relationship between osteoporosis and cardiovascular disease based on their common etiology and pathogenesis. One link of these conditions may be elevated arterial stiffness as a result of athero- and arteriosclerosis. Also indicates the need for combined evaluation of bone tissue and cardiovascular system in patient with common risk factors.

**Key words:** osteoporosis, arterial calcification, atherosclerosis, arteriosclerosis, cardiovascular disease.

### Сведения об авторах

Барина Ирина Владимировна – мл. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Тел.: +7(495)414-68-14

Середенина Елена Михайловна – ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Орлова Яна Артуровна – д-р мед. наук, зав. отд. консультативно-поликлинического отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Агеев Фаиль Таитович – д-р мед. наук, проф., руководитель научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Остеопороз (ОП) – это заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска ее переломов. Прочность кости зависит от минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ее качества (архитектоники, обмена, накопления повреждений, минерализации). Частота выявления ОП в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в России он выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины. Социальная значимость ОП определяется его осложнениями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительное повышение заболеваемости, инвалидизации и смертности лиц пожилого возраста и большие материальные затраты на лечение и реабилитацию. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости, при которых смертность в течение 1 года в России составляет от 30,8 до 35,1%, причем из выживших 78% пациентов спустя год и 65,5% после 2 лет травмы нуждаются в постоянном уходе [1].

В последнее время активно изучается взаимосвязь ОП с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Показано, что относительный риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в течение 17 лет после наступления менопаузы увеличивается в 2,3 раза [2]. Наличие хотя бы одного позвоночного пере-

лома или ОП по результатам денситометрии приводит к трехкратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Снижение МПКТ проксимального отдела бедра значительно повышает риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. У пожилых женщин снижение МПКТ костей предплечья достоверно ведет к повышению смертности от инсульта, не связанной с травмами [5]. У женщин риск развития первого инсульта увеличивается в 1,9 раза при снижении МПКТ шейки бедра на 1 стандартное отклонение [6].

Одним из механизмов повышения частоты ССО и смертности является увеличение жесткости артерий [7–9], оценку которой проводят по скорости пульсовой волны (СПВ) [10]. Следует отметить, что выявлена отрицательная обратная связь между МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра и повышением СПВ у женщин в постменопаузальный период [11–14], а также у пациентов, находящихся на гемодиализе [15].

Эластические свойства артериальной стенки во многом зависят от ее физико-химических свойств, поперечных связей эластина, коллагена, гладкомышечных клеток и гликопротеинов [16]. Изменение их состава в результате кальцификации приводит к увеличению сосудистой ригидности [17]. Доказано, что процессы кальциноза артерий и минерализации костной ткани (КТ) схожи. В сосудистой стенке есть клетки, способные при определенных условиях трансформироваться в

остеобластоподобные с последующим формированием костного матрикса и его минерализацией. Есть множество субстанций, участвующих как в минерализации кости, так и сосудистой стенки, к которым относятся костные морфогенные белки, матриксный Gla-белок (MGP), остеоопонтин, остеокальцин, система RANK/RANKL/остеопротегерина (ОПГ) и др. [18–21]. Однако только три экспериментальные модели приводят к развитию кальцификации медиального слоя артерий и ОП: отсутствие генов ОПГ [22], Klotho [23], а также MGP, при котором также развивается хрящевая метаплазия сосудистой стенки [24].

Известны два типа отложения кальциевых депозитов в стенку артерий: кальцификация интимы – атеросклероз и меди (отложение кальция в средний слой сосудистой стенки – артериосклероз) [18], которые приводят к увеличению жесткости артерий [25–28]. Это в свою очередь приводит к развитию атеро- и артериосклероза [26, 29]. Оба процесса, вероятно, потенцируют друг друга, усугубляя поражение стенки артерии. Неоднозначным остается ответ на вопрос о влиянии отложения кальциевых депозитов в атеросклеротической бляшке (АСБ) на ее стабильность. Поверхностные узлы кальцификации увеличивают риск ее разрыва [30], тогда как распространенная кальцификация приводит к значимому снижению напряжения в фиброзной крышке и стабилизации поражения. Показано, что АСБ, имеющая плотную кальцинированную крышку, почти в 5 раз устойчивее к разрывам, чем нормальная сосудистая стенка или мягкая АСБ [31–33]. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования показали, что при остром коронарном синдроме содержание кальция в нестабильной АСБ меньше, чем при стабильной стенокардии [34].

Такое разделение на типы кальцификации является достаточно условным с учетом отсутствия возможности их неинвазивной дифференцировки (кроме гистологических методов). Часто у одного и того же пациента присутствует несколько факторов, влияющих на развитие атеросклероза и медиакальциноза, и оба типа встречаются одновременно. Вероятно, можно говорить о преимущественном типе кальцификации в том или ином сосудистом бассейне.

При выявлении кальцинированных АСБ в сонных артериях увеличен риск как внепозвонковых, так и позвонковых переломов [35, 36]. У женщин с ОП чаще выявляются каротидный атеросклероз [37] и кальцинированные АСБ в сонных артериях [14]. Низкая МПКТ проксимального отдела бедра является маркером тяжелого атеросклероза у пожилых женщин [38]. Прогрессированию кальцификации аорты сопутствует дальнейшая потеря КТ [39, 40]. У пациентов с более выраженным кальцинозом аорты повышен риск развития ОП и переломов [41–44] и отмечается уменьшение МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [41–43]. Выявлена прямая взаимосвязь между риском развития ИБС (по Фремингемской шкале) и снижением МПКТ у женщин. Это указывает на необходимость проведения пожилым женщинам денситометрии для выявления снижения костной массы и своевременного начала лечения [45]. Однако взаимосвязь ОП только с выявлением АСБ в коронарных артериях (т.е. нали-

чием атеросклероза) неоднозначна как по данным компьютерной томографии [46–48], так и по результатам коронарной ангиографии [49, 50].

Таким образом, не исключается взаимосвязь ОП с артериосклерозом как за счет поражения сосудов почек и сопутствующего нарушения метаболизма витамина D, так и за счет вовлечения сосудов самой кости с последующей ишемией и стимулированием процессов гормоно- и цитокинозависимого костного ремоделирования [51]. Однако в то же время у пациентов с ОП чаще встречается поражение артерий нижних конечностей [38, 52], кальциноз артерий молочных желез [53].

Разнонаправленность изменений в содержании кальция в сосудистой стенке (кальцификация) и КТ (снижение минеральной плотности) требует дальнейшего изучения. Механизмами, способствующими этому, могут быть старение, дефицит эстрогенов, воспаление, накопление окисленных липидов.

**Старение.** В 1976 г. была предложена теория возрастных изменений сосудистой стенки, заключающаяся в утомлении эластических волокон и пластин в ее медиальном слое в результате повторяющегося циклического напряжения, приводящая к их истончению и появлению разрывов [54]. Помимо механического влияния с возрастом развивается эндотелиальная дисфункция, увеличивается выработка молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов, происходит накопление конечных продуктов гликирования, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки и дополнительному повреждению эластических волокон (фрагментации). Фрагментация эластина и накопление псевдоэластина приводят к эластокальцинозу медиального слоя артерий, который можно рассматривать как компенсаторный защитный механизм, стабилизирующий волокна эластина и фибриллина, поддерживающий их целостность. Но, с другой стороны, сам эластокальциноз является важным фактором развития фрагментации волокон в результате увеличения жесткости сосуда [16, 29, 55].

Старение КТ сопровождается уменьшением ее количества за каждый цикл костного ремоделирования, ускорением костного обмена, увеличением количества адипоцитов. Это связано как с развитием вторичного гиперпаратиреоза, так и с дефицитом эстрогенов. Повышение уровня паратиреоидного гормона в крови с возрастом определяется недостаточностью витамина D, снижением абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его в почках, снижению содержания кальция в организме [56].

**Дефицит эстрогенов.** Мишенями, посредством которых эстрогены влияют на КТ и сосудистую стенку, являются провоспалительные факторы (интерлейкины – ИЛ-1, 6, фактор некроза  $\alpha$ -опухоли –  $\alpha$ -ФНО), моноцитарный хемоаттрактантный белок, трансформирующий  $\beta$ -фактор роста, регуляторы остеокластов (макрофагальный колониестимулирующий фактор, ОПГ), NO-синтаза, MGP, матриксные металлопротеазы [18].

Возможными антиатерогенными эффектами эндогенных эстрогенов на сосудистую стенку могут быть ингибирование пролиферации клеток сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов, снижение кальцификации [57]. Показано, что среднее содержание кальциевого компонента в АСБ



коронарных артерий достоверно выше у женщин в постменопаузе без сопутствующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ), чем при проведении ЗГТ в период постменопаузы и у женщин в период пременопаузы. Эта взаимосвязь не зависела от других факторов риска развития ИБС [58].

В КТ эстрогены способствуют минерализации за счет прямого влияния на эстрогеновые рецепторы остеобластов, остеокластов, костномозговых стромальных клеток. Увеличение выработки провоспалительных цитокинов, повышение числа и активности остеокластов, дисбаланс между костеобразованием и резорбцией кости на фоне менопаузы приводят к необратимой потере КТ [56].

**Воспаление.** Атеросклероз развивается в ответ на повреждение эндотелия, что сопровождается воспалительной реакцией, вызывающей экспрессию молекул адгезии, скопление воспалительных клеток и макрофагов в участке повреждения и выработке биологически активных субстанций (цитокинов, хемокинов, факторов роста). Макрофаги способны разрушать внеклеточный матрикс, в результате чего фиброзная покрышка АСБ истончается, что увеличивает склонность к ее разрыву [59]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 и 25-гидроксистероид стимулируют остеобластоподобные сосудистые клетки к кальцификации [60].

В последнее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между иммунной и костной системами. Известно, что провоспалительные цитокины  $\alpha$ - и  $\beta$ -ФНО, ИЛ-1, 6, 8, 15 и 17 стимулируют формирование и резорбтивную способность остеокластов. В противоположность этому ИЛ-4, 10 и 13, интерферон- $\gamma$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  ингибируют формирование и активность остеокластов. Активированные Т-лимфоциты синтезируют лиганд (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор, необходимые для дифференцировки остеокластов и активации их предшественников [61].

**Липиды.** Гиперлипидемия является еще одним фактором, разнонаправленно влияющим на сердечно-сосудистую систему и КТ. Она реализует свое воздействие по механизму липидного окисления. Гистологическими исследованиями показано, что липидные скопления располагаются в периваскулярном пространстве Гаверсовых каналов остеопоретической кости, что может снижать кровоснабжение КТ и дифференцировку преостеобластов [62]. В эксперименте было показано, что окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) оказывают противоположные эффекты на процессы кальцификации артерий и остеогенеза. Они способствуют остеобластной дифференцировке сосудистых клеток, выделенных из аорты, и оказывают обратный эффект на преостеобласты КТ, что приводит к развитию ОП [63]. Доказано, что окисленные липиды способствуют дифференцировке костномозговых стромальных клеток по адипогенному ростку, что приводит к уменьшению популяции костномозговых стромальных остеогенных клеток [64]. Установлено, с другой стороны, что липопротеиды высокой плотности ингибируют остеобластическую дифференцировку сосудистых клеток, вызванную окисленными ЛПНП или цитокинами [65].

Одним из связующих звеньев между гиперлипидемией и КТ может быть иммунная система. В экс-

периментах показано, что окисленные ЛПНП увеличивают количество Т-лимфоцитов в костном мозге, стимулируют выработку ими провоспалительных цитокинов, усиливающих дифференцировку остеокластов и костную резорбцию [66]. У линий мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП в условиях гиперлипидемии происходит более активная индукция сосудистой кальцификации [67].

Парадокс влияния липидов на костную ткань и сосудистую стенку может быть объяснен попыткой организма оградить локальный инфекционный процесс. При длительном течении воспаления, когда местный иммунитет не приводит к сдерживанию процесса, вовлекается соединительная ткань как вторая линия защиты. Например, травма кожи приводит к образованию рубца или келоида. В КТ в очаге хронического воспаления (остеомиелит) под влиянием цитокинов развивается остеолитический процесс (стимуляция резорбции и снижение костеобразования). При хронической инфекции мягких тканей под влиянием воспалительных цитокинов формируются кальцинаты для локализации очага воспаления. Такой же ответ может стимулировать и гиперлипидемия. Известно, что липиды, поступающие с пищей, накапливаются и окисляются в тканях. Они могут стимулировать иммунный ответ, что может приводить к нарушению нормальной региональной биоминерализации, разрушению КТ и кальцификации сосудистой стенки [68].

Эти данные подтверждают «липидную гипотезу» развития ОП. Результаты клинических исследований по взаимосвязи между атерогенным липидным профилем и МПКТ неоднозначны [69–73]. Это направление исследований требует дальнейшего изучения.

**Оксид азота (NO).** Молекула NO обладает рядом атеропротективных свойств, включая вазодилатацию, уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, снижение привлечения воспалительных клеток в очаг поражения, продукции ими воспалительных цитокинов и хемокинов. Дефицит NO в сосудистой стенке приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза [59], выявляются снижение МПКТ, кортикальное истончение, снижение количества остеобластов и их функции [74, 75].

**Ангиотензин II.** Роль ангиотензина II (АТ II) в развитии атеросклероза и ремоделирования сосудов хорошо изучена. Помимо сосудосуживающего эффекта, он обладает существенной провоспалительной активностью в сосудистой стенке (продукция реактивных окисленных частиц, воспалительных цитокинов, молекул адгезии) и способствует формированию и прогрессированию атеросклероза [76]. Рецепторы к АТ II выявлены в культуре клеток КТ (osteoblastов и osteoclastов). АТ II способствует выработке RANKL остеобластами, что приводит к дополнительной активации остеокластов и усилению резорбции КТ [77].

**Хроническая почечная недостаточность.** Кальцификация – распространенный патологический процесс у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и локализована как в интимае, так и в медиумной сосудистой стенке артерий, в капиллярах и даже внутренних органах. Доминирующим видом, особенно у молодых пациентов, является отложение кальциевых депозитов в медиумной стенке. Одним из главных стимуляторов это-

го механизма является неорганический фосфат [78], усиливающий выработку основных факторов остеогенной дифференцировки. Этот процесс усиливается эпизодическим изменением концентраций фосфора и кальция с пассивной преципитацией их комплексов. У пациентов, находящихся на гемодиализе, снижено количество фетуина А – системного ингибитора кальцификации [79]. Выраженность поражения сосудов зависит от возраста, длительности проведения гемодиализа и дозы связывающих кальций препаратов [80].

В КТ при хронической почечной недостаточности нарушается регуляция фосфорно-кальциевого обмена, развивается вторичный гиперпаратиреоз в результате нарушения синтеза и действия кальцитриола, задержки фосфатов, снижения (или угрозы снижения) концентрации кальция во внеклеточной жидкости. Гиперпаратиреоз приводит к активации костеобразования и резорбции КТ с формированием отрицательного костного баланса и нарушению микроархитектоники кости [81].

**Сахарный диабет (СД).** В экспериментах показано, что накопление конечных продуктов гликирования при СД не только способствует минерализации культуры перицитов сосудистой стенки [82], но и ингибирует функцию остеобластов [83]. Гипергликемия является фактором риска кальцификации интимы и медиа, что увеличивает риск ССО у таких пациентов [29]. Медиальная кальцификация достоверно ассоциирована с риском развития диабетической нейропатии [84].

Взаимосвязи СД и ОП неоднозначны. Метаанализ показал, что риск перелома костей повышен у пациентов с СД типов 1 и 2 [85]. Пациенты с СД типа 1 имеют сниженную костную массу [86–88]. Однако результаты исследования МПКТ у женщин с СД типа 2 были неоднозначны [89, 90], что указывает на возможное наличие дополнительных факторов увеличения риска переломов костей у этих пациентов.

У больных СД выраженность сосудистой кальцификации и поражения КТ зависит от длительности заболевания и состояния компенсации гликемии [91, 92].

**Щитовидная железа.** При избыточной секреции тиреоидных гормонов возрастает скорость костного ремоделирования за счет одновременного увеличения количества остеобластов и остеокластов. В конечном итоге формируется отрицательный костный баланс, так как повышение костеобразования не компенсирует высокую степень резорбции кости. Таким же эффектом обладает ЗГТ. У пациентов с гипотиреозом наблюдаются противоположные изменения в виде замедления процессов костного ремоделирования. Влияние гипотиреоза на КТ оценивали в основном на фоне проведения ЗГТ, и проявлялось оно в виде снижения МПКТ. Дополнительным фактором, усиливающим кальциноз, является повышение секреции паратиреоидного гормона, выявленное при гипотиреозе, которое рассматривается как адаптационная реакция к замедленному костному ремоделированию [56].

При оценке влияния трийодтиронина на кальцификацию сосудистых клеток выявлено, что физиологические концентрации тиреоидных

гормонов увеличивают экспрессию генов MGP гладкомышечными клетками аорты через ядерные рецепторы, препятствуя кальцификации сосудов. При гипотиреозе же количество белка снижалось, что приводило к увеличению содержания кальциевого компонента, обратная ситуация наблюдалась при тиреотоксикозе. Это доказывает доминирующее влияние ингибиторов кальцификации, MGP и остеопонтина на фенотип клеток и содержание кальция в сосудистой стенке [93].

**Ревматические заболевания.** Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/OPG, повышенные активности провоспалительных цитокинов, нарушение синтеза и метаболизма витамина D играют фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при ревматических заболеваниях [56].

### Заключение

В настоящее время доказана взаимосвязь ОП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволяет предположить наличие вклада снижения МПКТ в увеличение сердечно-сосудистого риска. Это требует как раннего кардиологического обследования лиц с наличием предрасположенности к ОП, так и своевременного проведения денситометрии женщинам пожилого и среднего возраста с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также своевременного начала их лечения. За состоянием КТ следует следить и у больных СД и хронической почечной недостаточностью.

### Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106 (3): 273–8.
3. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (11): 1912–20. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2006; 21 (2): 352.
4. Kado DM, Browner WS, Blackwell T et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (10): 1974–80.
5. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991 10; 338 (8763): 355–8.
6. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001; 32 (1): 47–51.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 15; 106 (16): 2085–90.
9. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12): 2046–50.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–605.

11. Mikumo M, Okano H, Yoshikata R et al. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2009; 27 (1): 89–94.
12. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006 20; 55 (3): 212–8.
13. Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P et al. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19 (1): 49–56.
14. Frost ML, Grella R, Millasseau SC et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int* 2008; 83 (2): 112–20.
15. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1278–84.
16. Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Elsevier, Radarweg, Amsterdam, The Netherlands 2006; 23: 379–97.
17. McEniery CM, McDonnell BJ, So A et al. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension* 2009; 53 (3): 524–31.
18. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 629–72.
19. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99 (10): 1044–59. Erratum in: *Circ Res* 2009 11; 105 (6): e8.
20. Fitzpatrick LA, Turner RT, Ritman ER. Endochondral bone formation in the heart: a possible mechanism of coronary calcification. *Endocrinol* 2003; 144 (6): 2214–9.
21. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286 (5): 686–96.
22. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998 1; 12 (9): 1260–8.
23. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390 (6655): 45–51.
24. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997 6; 386 (6620): 78–81.
25. Safar ME, Frohlich ED. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. *Adv Cardiol* 2007; 44: 1–8.
26. Dao HH, Essalibi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res* 2005; 66 (2): 307–17.
27. Haydar AA, Covic A, Colboun H et al. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1790–4.
28. Орлова ЯА, Кузьмина АЕ, Бабинова ИВ. и др. Оценка жесткости магистральных артерий – новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Тер. арх.* 2009; 4: 8–13.
29. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008; 105 (5): 1643–51.
30. Nagbavi M, Falk E, Hecht HS et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient – Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98 (2A): 2H–15H.
31. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH et al. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1991; 83 (5): 1764–70.
32. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2 (8669): 941–4.
33. Терновой С.К., Силицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003.
34. Beckman JA, Ganz J, Creager MA et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (10): 1618–22.
35. Jorgensen L, Joakimsen O, Mathiesen EB et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79 (4): 207–13.
36. Kim SH, Kim YM, Cho MA et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (6): 411–7.
37. Montalcini T, Emanuele V, Ceravolo R et al. Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2004 15; 94 (2): 266–9.
38. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73 (1): 15–20.
39. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68 (5): 271–6. Erratum in: *Calcif Tissue Int* 2004; 74 (2): 208.
40. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8): 1926–31.
41. Schulz E, Arfai K, Liu X et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (9): 4246–53.
42. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P et al. Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006; 259 (6): 598–605.
43. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19 (8): 1161–6.
44. Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (1): 95–102.
45. Broussard DL, Magnus JH. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17 (3): 479–90.
46. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62 (3): 209–13.
47. Farbat GN, Cauley JA, Matthews KA et al. Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (12): 1839–46.
48. Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int* 2006; 78 (4): 195–202.
49. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96 (8): 1059–63.
50. Beer S, Saely CH, Hoefle G et al. Low bone mineral density is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in men. *Osteoporos Int* 2010; 21 (10): 1695–701.
51. Laroche M. [Arteriosclerosis and osteoporosis]. *Presse Med* 1996; 25 (2): 52–4.
52. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S et al. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24 (2): 125–31.



53. Reddy J, Bilezikian JP, Smith SJ, Mosca L. Reduced bone mineral density is associated with breast arterial calcification. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (1): 208–11.
54. O'Rourke MF. Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust NZ J Med* 1976; 6 (Suppl. 2): 40–8.
55. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211 (2): 157–72.
56. Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. М.: Бунтом, 2003.
57. Kob KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Res* 2002; 55 (4): 714–26.
58. Christian RC, Harrington S, Edwards WD et al. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1062–7.
59. Чазов ЕИ, Кухарчук ВВ, Ботицов СА. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007.
60. Watson KE, Boström K, Ravindranath R et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93 (5): 2106–13.
61. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep* 2008; 41 (7): 495–510.
62. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (2): e6–10.
63. Parbami F, Morrow AD, Balucan J et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (4): 680–7.
64. Parbami F, Jackson SM, Tintut Y et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (12): 2067–78.
65. Parbami F, Basseri B, Hwang J et al. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002 4; 91 (7): 570–6.
66. Grabam LS, Tintut Y, Parbami F et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (11): 2460–9.
67. Towler DA, Bidder M, Latifi T et al. Diet-induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aortas of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 1998; 273 (46): 30427–34.
68. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol* 2002; 31 (4): 737–41.
69. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19 (12): 1105–12.
70. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49 (2): 211–7.
71. Poli A, Bruschi F, Cesana B et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (5 Pt. 1): 922–6.
72. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004; 34 (3): 557–61.
73. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118 (12): 1414.
74. Armour KE, Armour KJ, Gallagher ME et al. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrinology* 2001; 142 (2): 760–6.
75. Kasten TP, Collin-Osdoby P, Patel N et al. Potentiation of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (9): 3569–73.
76. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest* 2010; 57 (1–2): 12–25.
77. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J* 2008; 22 (7): 2465–75.
78. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117 (22): 2938–48.
79. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361 (9360): 827–33.
80. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987–92.
81. Kansal S, Fried L. Bone disease in elderly individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (4): e41–51.
82. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in microvascular pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258 (2): 353–7.
83. Santana RB, Xu L, Chase HB et al. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (6): 1502–10.
84. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284 (6320): 928–30.
85. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18 (4): 427–44.
86. Roe TF, Mora S, Costin G et al. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991; 40 (9): 967–71.
87. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (7): 1196–200.
88. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 1976; 294 (5): 241–5.
89. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J et al. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003; 14 (1): 34–43.
90. Gorman E, Cbudyk AM, Madden KM, Asbe MC. Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Physiother Can* 2011; 63 (1): 8–20
91. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988; 31 (1): 16–23.
92. Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A et al. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58 (6): 266–72.
93. Sato Y, Nakamura R, Satoh M et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res* 2005; 97 (6): 550–7.

К.Ю.Митрофанов<sup>2</sup>, А.В.Желанкин<sup>2</sup>, М.А.Сазонова<sup>1,2</sup>,  
И.А.Собенин<sup>1,2,3</sup>, А.Ю.Постнов<sup>3</sup>

## Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека

<sup>1</sup>Инновационный центр Сколково. Научно-исследовательский институт атеросклероза, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва;

<sup>3</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

### Аннотация

Представлена информация об ассоциации мутаций митохондриального генома человека с социально значимыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом типа 2, артериальной гипертензией и кардиомиопатиями. Эти мутации затрагивают в основном сердечно-сосудистую, мышечную и нервную системы и, как правило, характеризуются поздним возникновением клинических проявлений. Мутации классифицируются по кодирующим областям генов, в которых они локализованы. Вызывают эти заболевания изменения как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека. Наследование по материнской линии при рассмотрении определенных случаев заболеваний позволяет предположить, что дефекты митохондриальной ДНК (мтДНК) могут являться их инициаторами. В патогенезе ИБС участвуют гены ядерного генома, регулирующие метаболизм липидов и углеводов, и гены мтДНК, которые являются основными регуляторами процессов синтеза аденозинтрифосфата, окислительного фосфорилирования и дыхания клеток.

**Ключевые слова:** митохондриальный геном, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца.

### Chronical diseases of non-inflammatory genesis and mitochondrial genome mutations

K.Y.Mitrofanov, A.V.Zhelankin, M.A.Sazonova, I.A.Sobenin, A.Y.Postnov

### Annotation

In the present review the information about association of human's mitochondrial genome mutations with the socially significant diseases is presented: coronary artery disease (CAD), diabetes type 2, arterial hypertension and various kinds of a cardiomyopathy. This mutations mention basically cardiovascular, muscular and nervous systems and, as a rule, are characterized by late occurrence of clinical displays. Mutations in article are classified on coding areas of genes in which they are localized. Changes both in nuclear, and in mitochondrial genome provoke the given diseases. Inheritance on a parent line, by consideration of certain cases of diseases allows to assume that defects of mitochondrial DNA (mtDNA) can be their initiators. In pathogenesis of CAD nuclear genome genes, regulating a metabolism of lipids and carbohydrates, and mtDNA genes which are the basic regulators of processes of synthesis ATP, oxidizing phosphorylation and breath of cages participate.

**Key words:** mitochondrial genome, diabetes type 2, an arterial hypertension, a cardiomyopathy, CAD.

### Сведения об авторах

Митрофанов Константин Юрьевич – мл. науч. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. E-mail: zerberaid@gmail.com

Желанкин Андрей Викторович – мл. науч. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. E-mail: paleotania@yandex.ru

Сазонова Маргарита Александровна – ст. науч. сотр. ФГБУ РКНПК Минздрава России; НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Собенин Игорь Александрович – вед. науч. сотр. ФГБУ РКНПК Минздрава России; НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН; НИИ атеросклероза РАМН

Постнов Антон Ювенальевич – д-р биол. наук, зав. лаб. медицинской генетики ФГБУ РКНПК Минздрава России

Наиболее значимыми хроническими заболеваниями невоспалительного генеза населения России и других экономически развитых стран являются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет (СД) типа 2. ИБС обуславливает около 13% общей смертности населения в мире (в некоторых развитых странах до 28%), а АГ и ее осложнения – инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт – более 10% [1]. СД – тоже одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. Число больных, страдающих СД, по данным Международной

диабетической федерации в 2010 г., в мире достигло около 285 млн, что составляет 6,6% от общей численности населения планеты.

Среди различных факторов риска развития этих заболеваний важную роль играет генетическая предрасположенность, при этом значение в развитии патологии могут иметь изменения как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека. Но если к настоящему времени роль ядерного генома их развитию в достаточной степени изучена, то связь мутаций митохондриальной ДНК с этими заболеваниями до сих пор раскрыта не полностью.

### Ассоциация мутаций митохондриального генома с заболеваниями человека

Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека содержит 37 генов, продукты которых участвуют в процессе выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий. Последняя располагается во внутренней мембране митохондрий и состоит из пяти сопряженно функционирующих ферментных комплексов, в целом насчитывающих 86 субъединиц. В основном они кодируются ядерными генами (ядДНК), но семь субъединиц первого ферментного комплекса (ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6), один – третьего (цитохром b), три – четвертого (COI, COII, COIII) и две – пятого (АТФазы 6 и 8) кодируются структурными генами мтДНК [2].

Главные свойства митохондриального генома – цитоплазматическое наследование генов, отсутствие рекомбинаций и высокая скорость мутирования [3, 4]. Митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью и высокой скоростью нуклеотидных замен, в среднем в 10–17 раз выше скорости мутирования ядерных генов, и в течение жизни индивида в нем нередко возникают соматические мутации [5, 6]. Непосредственная причина возникновения и развития дисфункции митохондрий кроется в дефектах системы окислительного фосфорилирования, несовершенстве репарационных механизмов, отсутствии гистонов и присутствии свободных радикалов кислорода – побочных продуктов аэробного дыхания [5–9].

В процессе индивидуального развития распределение клонов мутировавшей мтДНК в тканях человеческого организма носит случайный характер. Но так как дефектные митохондрии, испытывающие хроническую интоксикацию свободными радикалами кислорода, пролиферируют быстрее нормальных, то доля мутантных мтДНК в среднем в органе или ткани прогрессивно увеличивается [10].

Для мутаций митохондриального генома характерно явление гетероплазии – одновременное присутствие в клетке множества копий ДНК, несущих нормальный или мутантный аллель, варьирующих в широких пределах (1–99%); при этом различные ткани организма или соседние участки одной и той же ткани могут различаться по степени гетероплазии [11].

В настоящее время известно более 100 точечных мутаций и несколько сотен структурных перестроек мтДНК, ассоциированных с характерными нейромышечными и другими митохондриальными синдромами – от летальных в неонатальном периоде жизни до заболеваний с поздним началом. Наиболее значимыми среди них являются митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии, обусловленные мутациями в генах транспортных рибонуклеиновых кислот (РНК); наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), синдром MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсультоподобные состояния); синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия в сочетании с «рваными красными» мышечными волокнами); синдром Барта, синдром Кирнса–Сейра. У лиц, страдающих различными типами кардиомиопатий (КМП), наследуемых по материнской линии, выявлены мутации в генах, кодирующих митохондриальные тРНК [6].

Однако список болезней, ассоциированных с изменениями в мтДНК, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными заболеваниями. Большое количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве «вторичных» звеньев патогенеза.

### Хронические заболевания невоспалительного генеза и ассоциированные с ними мутации митохондриального генома человека

ИБС – очень распространенное полигенное многофакторное заболевание, клиническое проявление атеросклероза, одна из основных причин смерти, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения в экономически развитых странах мира [6, 12]. В связи с этим проблема ИБС занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI в.

Ранее считалось, что атеросклероз является заболеванием людей пожилого возраста. Однако теперь эта патология приняла характер эпидемии и охватила почти все население экономически развитых стран. Идентифицированы 7 основных факторов риска развития ИБС: возраст, принадлежность к мужскому полу, семейная предрасположенность, курение, АГ, гиперхолестеринемия и СД [1, 13].

По данным литературы, с ИБС ассоциируется 17 мутаций митохондриального генома (см. таблицу), локализуемых в 6 генах транспортных РНК, генах субъединицы 12S рибосомальной РНК, генах второй и пятой субъединиц NADH дегидрогеназы. Мутации митохондриальных генов, ассоциированных с ИБС, найдены при таких заболеваниях, как ИМ, несемейные формы дилатационной КМП (ДКМП) и гипертрофической КМП (ГКМП), MELAS, инсульт, митохондриальная миопатия, энцефалопатия, MIDD, СД типа 2, MERRF, кардиоэнцефаломиопатия и др. [14, 15].

СД типа 2 характеризуется нарушением взаимодействия инсулина с клетками тканевой организации (инсулинорезистентность) как следствием изменения структуры или уменьшения количества специфических рецепторов для инсулина, изменения структуры самого инсулина или нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала от рецепторов к органеллам клетки. Большинство смертей от СД обусловлено не отсутствием должного контроля над заболеванием, а сосудистыми осложнениями, часто развивающимися как следствие диабета [16]. Один из предполагаемых генетических факторов развития СД типа 2 – это мутации митохондриального генома. Возможная причина этого заключается в том, что митохондрии играют важную роль в индуцируемой глюкозой секреции инсулина в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Наследование по материнской линии при СД типа 2 позволяет предположить, что именно дефекты мтДНК могут являться причиной заболевания. Известно, что tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> и смежная с ней область субъединицы 1 NADH-дегидрогеназы (ND1) в рамках митохондриального генома связаны с высоким риском развития СД [17, 18].

По данным литературы, с СД типа 2 ассоциируется 12 мутаций митохондриального генома (см. таблицу), локализуемых в тРНК лейцина, генах субъединицы 16S рибосомальной РНК, генах пер-



Классификация мутаций митохондриального генома человека, ассоциированных с заболеваниями невоспалительного генеза по месту локализации			
Ген	Мутация	Биохимический дефект	Заболевание
12S rRNA	G1541A	Снижение функции рибосомы	Кардиоэнцефалопатия, ИБС, риск развития ИМ [26]
	A1555G		ИБС, ИМ, глухота [27, 28]
tRNA-Val	C1624T	Замена цитозина на урацил в позиции 25 тРНК-Val – изменение вторичной структуры тРНК, приводящее к снижению ее активности	ИБС, бивентрикулярная ГКМП [29]
16S rRNA	T3200C	Значительное изменение в количестве минимальной свободной энергии вторичной структуры 16S rRNA	СД типа 2 [30]
tRNA-Leu	A3243G	Дефект тРНК-Leu, приводящий к снижению ее активности	Синдром MELAS, молочнокислый ацидоз, митохондриальная миопатия, энцефалопатия, синдром MIDD (диабета со снижением слуха) [31, 33]
	C3256T		MELAS, инсульт, ИБС, оксидативный дефект мышечного метаболизма [34]
	A3260G		КМП и миопатия, ИБС [34, 35]
	T 3264C	Дефект тРНК-Leu, приводящий к снижению выработки инсулина	Синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с рваными красными волокнами), СД типа 2 [36]
	C 3303T	Разрушение высококонсервативных оснований в амиллоцильном стебле тРНК (UUR)	Митохондриальная миопатия, КМП [37]
ND1	G3316A	Замена аминокислоты валина на изолейцин в позиции 1106	СД типа 2 [38]
	T3394C	Изменение консервативного тирозина в гистидин в субъединице 1 NADH-дегидрогеназы	Инсулинзависимый СД [38, 39]
	A3421G	Дефектное окислительное фосфорилирование, снижение потребления кислорода и увеличение утилизации глюкозы и лактата	СД типа 2 [40]
	A3426G	Замена неполярного аланина на полярный треонин (GCC→ACC), 3394T→C преобразует тирозин в гистидин (TAT→CAT). A3426G – это мутация, кодирующая валин, наличие которой изменяет конфигурацию мтДНК и уменьшает выход аденозинтрифосфата путем ингибирования транскрипции и трансляции	СД типа 2 [38]
tRNA-Ile	A4269G	Дефект тРНК-Ile, приводящий к снижению ее активности	Несемейная ДКМП, энцефалопатия, глухота, ИБС, эпилепсия [41]
	4295A→G	Дефект тРНК-Ile, приводящий к снижению ее активности	АГ [42]
	A4300G	Замена аргинина на глутамин в позиции 249, приводящая к дефекту тРНК-Ile, что снижает ее активность	ДКМП, энцефалопатия, ИБС, глухота, эпилепсия, ГКМП [43]
	A4317G	Дефект тРНК-Ile, приводящий к снижению ее активности	Фатальная детская КМП, ИБС [44]
	m.4322dupC	Дефицит ферментов дыхательной цепи (комплекс III)	Изолированная ДКМП [45]
tRNA-Gln и tRNA-Met	4401A→G	Снижение темпов митохондриальной трансляции и снижения уровня общего дыхания	АГ [46]
tRNA-Met	A4435G	40% снижение уровня тРНК (Met) в клетках. Как результат – ошибка метаболизма митохондриальной тРНК, приводящая к 30% снижению темпов митохондриальной трансляции	АГ [47]
ND2	A4833G	Дефект белковой цепи 2 NADH-дегидрогеназы, приводящий к снижению функции фермента	Инсулинзависимый СД, ИБС [48]
COX2	A8296G	Дефект тРНК-Lys, приводящий к снижению ее активности	ГКМП, ИБС [49]
tRNA-Lys	G8363A	Дефект тРНК-Lys, приводящий к снижению ее активности	Энцефалопатия, нейросенсорная тугоухость, ГКМП, ИБС, синдром MERRF [49, 50]
tRNA-Gly	T9997C	Дефект тРНК-Gly, приводящий к снижению ее активности	ГКМП детского возраста, ИБС [51]
tRNA-His	G12192A	Дефект тРНК-His, приводящий к снижению ее активности	ДКМП, ИБС [52]
tRNA-Leu	T12297C	Дефект тРНК-Leu, приводящий к снижению ее активности	ИБС, офтальмоплегия, птоз, слабость конечностей, нейросенсорная тугоухость, пигментная ретинопатия, ДКМП [53]
	G12315A	Дефект тРНК-Leu, приводящий к снижению ее активности, разрушает высококонсервативные G-C основания в ТΨС стебле молекулы тРНК	ИБС, офтальмоплегия, птоз, слабость конечностей, нейросенсорная тугоухость, пигментная ретинопатия [54]
ND5	G13513A	Дефект белковой цепи 5 NADH-дегидрогеназы, приводящий к снижению функции фермента	Энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, MELAS, ИБС, болезнь Лебера (наследственная нейропатия зрительного нерва) [55]
ND6	T14577C	Замена аминокислоты валина на изолейцин в 33 кодоне 6 гена NADH-дегидрогеназы (ND)	СД типа 2 [56]

вой, второй и шестой субъединиц NADH дегидрогеназы. Мутации митохондриальных генов, ассоциированных с СД типа 2, найдены при таких заболеваниях, как синдром MELAS, молочнокислый ацидоз, митохондриальная миопатия, энцефалопатия, синдром MIDD.

В развитии эссенциальной АГ одним из основных факторов риска развития является генетический. В настоящее время ученые исследуют генетические факторы, которые поражают ренин-ангиотензиновую систему, занимающую центральное место в регуляции солевого и жидкостного гомеостаза и поддержании сосудистого тонуса. Стимуляция или ингибирование этой системы повышает или понижает артериальное давление. Исследования гена ангиотензиногена показали взаимосвязь его полиморфизмов M235T и T174M с развитием АГ [19]. С АГ ассоциируется также 12 мутаций митохондриального генома (см. таблицу), локализующихся в 3 генах тРНК (tRNA-Phe, tRNA-Gln и tRNA-Met).

У больных с семейными и спорадическими формами идиопатической легочной АГ были обнаружены мутации гена BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor, type 2). По-видимому, при мутации этого гена или выходе его из строя сосудистые клетки в легочной артерии могут нерегулируемо расти и блокировать кровеносные сосуды [20].

КМП – это первичные невоспалительные поражения миокарда, не связанные с клапанными пороками или внутрисердечными шунтами, артериальной или легочной гипертензией, ИБС или системными заболеваниями (коллагенозы, амилоидоз, гемохроматоз и др.).

В последние годы было проведено много генетических исследований по идентификации генов, ответственных за развитие ГКМП. Большинство выявленных мутаций обнаружены в генах, кодирующих сократительные, регуляторные и структурные белки саркомера (структурной единицы миофиламентов кардиомиоцита). Выявлена связь заболевания с мутациями  $\beta$ -миозина тяжелых цепей, связывающего миозин белка С, сердечного тропонина Т, сердечного тропонина I, сердечного тропонина С,  $\alpha$ -тропомиозина, легких цепей миозина обязательных и регуляторных, сердечного  $\alpha$ -актина,  $\alpha$ -миозина тяжелых цепей, тайтина [21–25].

Наследуемые по материнской линии КМП обусловлены мутациями в митохондриальной ДНК. По данным литературы, с КМП ассоциируется 11 мутаций митохондриального генома (см. таблицу), локализующихся в 12S субъединице рибосомальной РНК, 7 генах тРНК, гене первой субъединицы NADH-дегидрогеназы, COX2. Мутации митохондриальных генов, ассоциированных с КМП, найдены при таких заболеваниях, как энцефалопатия, глухота, эпилепсия, нейросенсорная тугоухость, ГКМП, синдром MERRF, ИБС, офтальмоплегия, птоз, слабость конечностей\*.

## Заключение

Среди заболеваний, ассоциированных с мутациями митохондриального генома человека, наиболее социально значимыми являются ИБС, СД типа 2, АГ и различные виды КМП. На развитие

этих заболеваний, наряду с наличием той или иной мутации, влияет показатель уровня гетероплазмы мутантного аллеля, который отражает не только наличие заболевания, но и степень его проявления. Скрининг мутаций митохондриального генома, ассоциированных с вышеупомянутыми заболеваниями, необходим для ранней и своевременной их диагностики в целях профилактики осложнений, являющихся угрозой для здоровья и жизни людей.

## Литература

1. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ. Ред. Дж.Э.Тинтиналли, Р.Л.Кроум, Э.Руиз. М.: Медицина, 2001.
2. Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database – 1998 update. *Nucl Acids Res* 1998; 26: 112–5.
3. Elson JL, Andrews RM, Cbinnery PF et al. Analysis of European mtDNA for recombination. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 145–53.
4. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 1999; 238: 211–30.
5. Сукерник Р.И., Дербенева О.А., Стариковская Е.Б. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека. *Генетика*. 2002; 38 (2): 1–10.
6. Сухоруков В.С. Нарушения клеточной энергетики. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, 2002.
7. Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature* 2000; 408: 708–13.
8. Lightowlers RN, Cbinnery PF, Turnbull DM, Howell N. Mammalian mitochondrial genetics: heredity, heteroplasmy and disease. *Trends Genet* 1997; 13: 450–5.
9. Robinson BH. Human Complex I deficiency: clinical spectrum and involvement of oxygen free radicals in the pathogenicity of the defect. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1364: 271–86.
10. Cbinnery PF, Thorburn DR, Samuels DC et al. The inheritance of mtDNA heteroplasmy: random drift, selection or both? *Trends Genet* 2000; 16: 500–5.
11. Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllensten U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature* 2000; 408: 708–13.
12. Jobansen CT, Hegele RA. Predictive genetic testing for coronary artery disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46 (5–6): 343–60.
13. Vibbuti N Singh. Coronary Heart Disease. *Medicine health*, 2002.
14. Burton D, Abdullarazak H, Knott A. Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility. *Biochemical J* 2002; 362: 443–51.
15. Carniel E, Taylor MRG, Sinagra G et al. A sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 54–9.
16. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association et al. 1999; 100 (10): 1132–3.
17. Yang T, Lam CW, Tsang MW et al. Novel mitochondrial 16S rRNA mutation, 3200T-->C, associated with adult-onset type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115 (5): 753–8.
18. Yu P, Yu DM, Liu DM et al. Relationship between mutations of mitochondrial DNA ND1 gene and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117 (7): 985–9.
19. Procopciuc LM, Pop D, Zărenghea D, Jebeleanu G. Genetic analysis of angiotensinogen gene polymorphisms (M235T and T174M) in Romanian patients with essential arterial hypertension. *Rom J Intern Med* 2005; 43 (1–2): 61–71.

\*Далее в таблице в краткой форме приводятся характеристики мутаций митохондриального генома как заболеваний, упоминавшихся в вышеприведенном тексте, так и многих других заболеваний невоспалительного генеза (прим. ред.).

20. Wong WP, Knowles JA, Morse JH. Comparative analysis of BMPR2 gene and its mutations in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128 (Suppl. 6): 615S.
21. Селезнев ДМ, Габрусенко СА, Парфенова ЕВ. и др. Роль мутаций в гене тяжелой цепи сердечного  $\beta$ -миозина в российской популяции больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология*. 2005; 4: 15–20.
22. Konno T, Shimizu M, Ino H et al. A novel mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with severe ventricular hypertrophy and sudden death. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110 (1): 125–31.
23. Varnava A, Elliot P, Baboonian C. Histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation* 2001; 104: 1380–4.
24. Burton D, Abdullarazak H, Knott A. Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility. *Biochemical J* 2002; 362: 443–51.
25. Jongbloed RJ, Marcelis CL, Doevendans PA et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the alpha-tropomyosin (TPM1) gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Amer Coll Cardiol* 2003; 41 (6): 981–6.
26. Jaksch M, Horvath R, Horn N et al. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy. *Neurology* 2001; 57 (8): 1440–6.
27. Lu J, Qian Y, Li Z et al. Mitochondrial haplotypes may modulate the phenotypic manifestation of the deafness-associated 12S rRNA 1555A>G mutation. *Mitochondrion* 2010; 10 (1): 69–81.
28. Bottger EC. Mutant A1555G mitochondrial 12S rRNA and aminoglycoside susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (7): 3073–4; author reply 3074–5.
29. Rorbach J, Yusoff AA, Tuppen H et al. Overexpression of human mitochondrial valyl tRNA synthetase can partially restore levels of cognate mt-tRNA<sup>Val</sup> carrying the pathogenic C25U mutation. *Nucleic Acids Res* 2008; 36 (9): 3065–74.
30. Yang T, Lam CW, Tsang MW et al. Novel mitochondrial 16S rRNA mutation, 3200T→C, associated with adult-onset type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115 (5): 753–8.
31. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340 (8832): 1376–9.
32. Singh R, Ellard S, Hattersley A, Harries LW. Rapid and sensitive real-time polymerase chain reaction method for detection and quantification of 3243A>G mitochondrial point mutation. *J Mol Diagn* 2006; 8 (2): 225–30.
33. Wong IJ, Senadbeera D. Direct detection of multiple point mutations in mitochondrial DNA. *Clin Chem* 1997; 43 (10): 1857–61.
34. Jeppesen TD, Schwartz M, Hansen K et al. Late onset of stroke-like episode associated with a 3256C→T point mutation of mitochondrial DNA. *J Neurol Sci* 2003; 214 (1–2): 17–20.
35. Connolly BS, Feigenbaum AS, Robinson BH et al. MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402 (2): 443–7.
36. Suzuki Y, Suzuki S, Hinokio Y et al. Diabetes associated with a novel 3264 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation. *Diabetes Care* 1997; 20 (7): 1138–40.
37. Silvestri G, Santorelli FM, Sbanske S et al. A new mtDNA mutation in the tRNA leu(UUR) gene is associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mut* 1994; 3: 37–43.
38. Yu P, Yu DM, Liu DM et al. Relationship between mutations of mitochondrial DNA ND1 gene and type 2 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117 (7): 985–9.
39. Liang M, Guan M, Zhao F et al. Leber's hereditary optic neuropathy is associated with mitochondrial ND1 T3394C mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383 (3): 286–92.
40. Chen FL, Liu Y, Song XY et al. A novel mitochondrial DNA missense mutation at G3421A in a family with maternally inherited diabetes and deafness. *Mutat Res* 2006; 602 (1–2): 26–33.
41. Degoul F, Brulé H, Cepanec C et al. Isoleucylation properties of native human mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> and tRNA<sup>Leu</sup> transcripts. Implications for cardiomyopathy-related point mutations (4269, 4317) in the tRNA<sup>Leu</sup> gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (3): 347–54.
42. Li Z, Liu Y, Yang L et al. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA(Ile) A4295G mutation in a Chinese family. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367 (4): 906–11.
43. Casali C, d'Amati G, Bernucci P et al. Maternally inherited cardiomyopathy: clinical and molecular characterization of a large kindred harboring the A4300G point mutation in mitochondrial deoxyribonucleic acid. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (6): 1584–9.
44. Tomari Y, Hino N, Nagaike T et al. Decreased CCA-addition in human mitochondrial tRNAs bearing a pathogenic A4317G or A10044G mutation. *J Biol Chem* 2003; 278 (19): 16828–33.
45. Mahjoub S, Sternberg D, Boussaada R et al. A novel mitochondrial DNA tRNA<sup>Leu</sup> (m.4322dupC) mutation associated with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Diagn Mol Pathol* 2007; 16 (4): 238–42.
46. Ronghua Li, Yuqi Liu, Zongbin Li et al. Failures in mitochondrial tRNA<sup>Met</sup> and tRNA<sup>Gln</sup> metabolism caused by the novel 4401A>G mutation are involved in essential hypertension in a Han Chinese family. *Hypertension* 2009; 54–329.
47. Yuqi Liu, Ronghua Li, Zongbin Li et al. Mitochondrial transfer RNAMet 4435A>G mutation is associated with maternally inherited hypertension in a Chinese pedigree. *Hypertension* 2009; 53: 1083–90.
48. Kong QP, Bandelt HJ, Sun C et al. Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (13): 2076–86.
49. Bornstein B, Mas JA, Patrono C et al. Comparative analysis of the pathogenic mechanisms associated with the G8363A and A8296G mutations in the mitochondrial tRNA<sup>Asp</sup> gene. *Biochem J* 2005; 387 (Pt. 3): 773–8.
50. Santorelli FM, Mak SC, El-Schabawi M et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996; 58 (5): 933–9.
51. Raba S, Merante F, Shoubbridge E et al. Repopulation of rboO cells with mitochondria from a patient with a mitochondrial DNA point mutation in tRNA(Gly) results in respiratory chain dysfunction. *Hum Mutat* 1999; 13 (3): 245–54.
52. Mimaki M, Ikota A, Sato A et al. A double mutation (G11778A and G12192A) in mitochondrial DNA associated with Leber's hereditary optic neuropathy and cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2003; 48 (1): 47–50.
53. Grasso M, Diegoli M, Brega A et al. The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA(Leu(CUN)) and is associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 200; 9 (4): 311–5.
54. Fu K, Hartlen R, Johns T et al. A novel heteroplasmic tRNA<sup>Leu</sup>(CUN) mtDNA point mutation in a sporadic patient with mitochondrial encephalomyopathy segregates rapidly in skeletal muscle and suggests an approach to therapy. *Hum Mol Genet* 1996; 5 (11): 1835–40.
55. Sara Shanske, Jorida Coku, Jiesheng Lu et al. The G13513A Mutation in the ND5 Gene of Mitochondrial DNA as a Common Cause of MELAS or Leigh Syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65 (3): 368–72.
56. Tawata M, Hayashi JI, Isobe K et al. A new mitochondrial DNA mutation at 14577 T/C is probably a major pathogenic mutation for maternally inherited type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (7): 1269–72.

\*



# Инструкция для авторов журнала «Кардиологический вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

## Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанных стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210x295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме (на русском и английском языках); 3) ключевые слова (на русском и английском языках); 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) таблицы; 9) подписи к рисункам; 10) иллюстрации; 11) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы. Все материалы следует представлять также на электронном носителе.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны находиться виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи – информативное и достаточно краткое; 2) фамилии, полностью имена и отчества, места работы, должности и телефоны каждого автора; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа; 4) фамилию, имя, отчество (на русском и английском языках), полный почтовый адрес и E-mail, номер телефона (факса) автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения в верху страницы в журнале.

Резюме следует печатать на отдельной странице, оно должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме – не более 200–250 слов. На этой же странице помещают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие перекрестному индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объем лекций и обзоров – не более 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру. Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках просьба указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их необходимо представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, необходимо упоминать только наиболее важные. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией нужно представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте будут находиться рисунок или таблица, нужно отметить на поле страницы квадратом с номером рисунка или таблицы.

Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждую таблицу следует печатать на отдельной странице через 1,5 интервала; она должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, необходимо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные

для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) должны быть представлены в 2 экземплярах (фотографии на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом следует указать фамилию автора (только первого, если авторов несколько), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстом.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном(ых) листе(ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов – в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки следует обозначать арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминают всех авторов (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах – трех первых авторов и добавляют «и соавт.» (в иностранной литературе – «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках – «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся место издания, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дана на главу из книги, сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («1п») и фамилию(и) автора(ов) или редактора, затем название книги с выходными данными.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках – № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

## Примеры

### КНИГИ

1. Николс Э.Д. Сердце и система циркуляции. В кн.: Даутирдас Д.Т. (ред.) Руководство по диализу: Пер. с англ. Тверь: Триада, 2003.
2. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В кн.: Чазов Е.И. (ред.) Болезни органов кровообращения. М.: Медицина, 1997; с. 8–89.
3. Ringsven MR, Bond. Gerontology and leadership skills for nurses 2nd ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers, 1996.
4. Pfilips SY, Wisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM (eds.). Hypertension: pathophysiology 1995; 465–78.

### ЖУРНАЛЫ

1. Галкин В.А. Усовершенствование поликлинической терапевтической помощи – актуальная задача здравоохранения. Тер. арх. 2005; 1: 6–8.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics: 2006 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: 85–151.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.