

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том I (XIII)

№ 2

2006

АПРОВЕЛЬ[®]

ирбесартан / irbesartan



Жизнь без гипертонии



115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел. (495) 721-14-00. Факс (495) 721-14-11

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1987 году как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 году

№ 2

Том I (XIII)
2006

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И. Чазов

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

Зарегистрирован в Государственном Комитете Российской Федерации по печати
Reg. номер: ПИ №77-24371
Тираж: 3000 экз.

©2006, «Медиа Медика»

Передовая статья

М.Я.Руда. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом

5

Editorial

M.Ya. Ruda. The treatment system in patients with acute coronary syndrome

Оригинальные статьи

Е.И.Чазов, В.Л.Лакомкин, В.Д.Гончарук, М.В.Сидорова, В.П.Мох, В.М.Мартемьянов, А.В.Кузьмин, Ж.Д.Беспалова, В.Б.Сергиенко, В.П.Масенко, В.И.Капелько 10

Влияние нейропептида FF на систему кровообращения у бодрствующих крыс

Original Articles

E.I. Chazov, V.L. Lakomkin, V.D. Goncharuk, M.V. Sidorova, V.P. Mokh, V.M. Martemyanov, A.V. Kuzmin, Zh.D. Bespalova, V.B. Sergienko, V.P. Masenko, V.I. Kapelko

Effect of the neuropeptide FF on the circulatory system of awake rats

В.И.Капелько, В.Л.Лакомкин, В.Г.Цыпленкова 14
Функциональные и структурные изменения миокарда в ранней стадии действия адриамицина

14

V.I. Kapelko, V.L. Lakomkin, V.G. Tsyplenkova
Myocardial and structural changes at the early stage of adriamycin's action

С.Ф.Дугин, Н.В.Анищенко, З.С.Агаджанян, Р.Ш.Бибиласвили, Т.Х.Гурская, Я.Г.Гурский, М.А.Звягинцева, Т.К.Люкова 21

Стрессогенная потенциация трансинтестинального антигенного транспорта как физиологическая основа развития системных и локальных воспалительных процессов

21

S.F. Dugin, N.V. Anisbchenko, Z.S. Agadzbanyan, R.Sh. Bibilashvili, T.Kh. Gurskaya, Ya.G. Gursky, M.A. Zvyagintseva, T.K. Lyukova

Stress-induced transintestinal antigenic transport potentiation as the physiological basis for the development of systemic and local inflammatory processes

С.А.Габрусенко, Ю.В.Сафрыгина, А.Г.Овчинников, В.П.Масенко, В.Г.Наумов, Ф.Т.Агеев, Ю.Н.Беленков 25
Клинико-гемодинамический статус и сердечные натрийуретические пептиды в плазме крови больных гипертрофической кардиомиопатией

25

S.A. Gabrusenko, Yu.V. Safrygina, A.G. Ovchinnikov, V.P. Masenko, V.G. Naumov, F.T. Ageyev, Yu.N. Belenkov

The clinical and hemodynamic status and plasma atrial natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy

В.Н.Титов, А.А.Арапчаева, А.А.Пиркова, А.А.Коротаева, В.А.Амелюшкина, В.Г.Наумов, В.В.Кухарчук 32
Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов

32

V.N. Titov, A.A. Arapbaeva, A.A. Pirkova, A.A. Korotaeva, V.A. Amelyushkina, V.G. Naumov, V.V. Kukbarchuk

The levels of individual fatty acids and lipids in the plasma lipoproteins of hyperlipidemic patients treated with statins

Лекция

В.П.Ширинский 39
Роль киназы легких цепей миозина в барьерной функции эндотелия и перспективы использования ее ингибиторов при нарушениях сосудистой проницаемости

39

Lecture

V.P. Shirinsky
The role of light-chain myosin kinase in endothelial barrier functions and the prospects for use of its inhibitors in impaired vascular permeability

Обзоры

В.Б.Сергиенко, Л.Е.Самойленко 43
Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда

43

Reviews

V.B. Sergienko, L.E. Samoilenko
Radionuclide evaluation of the myocardial sympathetic innervation

Е.О.Полякова 51
Пограничные психические расстройства в кардиологической практике: проблемы диагностики и лечения

51

E.O. Polyakova
Borderline mental disorders in cardiological practice: the problems of diagnosis and treatment

В.В.Кухарчук 58
Итоги XIV Международного конгресса по атеросклерозу

58

V.V. Kukbarchuk
Results of the 14th International Atherosclerosis Congress

Исторические заметки

А.Л.Мясников и Г.Ф.Ланг
(по воспоминаниям А.Л.Мясникова)

62

Historical Essays

A.L. Myasnikov and G.F. Lang
(according to A.L. Myasnikov's memoirs)

Юбилейные даты

66

Anniversaries**Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий**

Всероссийская научно-практическая конференция "Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях"

68

Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures

The All-Russian Scientific-and-Practical Conference on Emergencies in Cardiovascular Diseases

XVI Европейский конгресс по артериальной гипертензии

68

The 16th European Congress on Arterial Hypertension

Европейский конгресс "Сердечная недостаточность"

69

The European Congress on Heart Failure

М.Я. Руда

О системе лечения больных с острым коронарным синдромом

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

М.Я. Руда

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

THE TREATMENT SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Под острым коронарным синдромом (ОКС) подразумевают клинические проявления острой недостаточности коронарного кровообращения, как правило, развивающейся на фоне атеросклероза коронарных артерий. Патоморфологической основой этого состояния является нарушение целостности атеросклеротической бляшки, сопровождающееся ее тромбозом.

Некоторые особенности патогенеза и клиники ОКС определяют наиболее существенные организационные принципы и лечебно-диагностические методы.

В зависимости от выраженности атеротромботической окклюзии коронарной артерии (полная, неполная) и длительности ее существования ОКС может быть представлен разными формами: нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) без образования зубца Q на ЭКГ и ИМ с образованием патологического зубца Q. В острейшем периоде заболевания во многих случаях неясно, какую форму оно примет. Вместе с тем принципиально важно безотлагательно работать и реализовать медицинскую тактику, которая существенно отличается при разных формах ОКС. Считается, что полная окклюзия крупной ветви коронарной артерии (в отличие от неполной) сопровождается подъемом сегмента ST ЭКГ¹. Поэтому в качестве рабочего, начального диагноза предложено различать ОКС с подъемом сегмента ST и без такового. В значительной мере именно динамика сегмента ST ЭКГ у больного с ОКС определяет степень срочности восстановления адекватного коронарного кровотока (КК) – основного патогенетического метода лечения ОКС – и во многом метод его реализации (ферментативный тромболитизис или транслюминальная коронарная ангиопластика). При ОКС с подъемом сегмента ST эффективны оба метода восстановления КК. При ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ тромболитическая терапия не показана.

У значительной части больных с ОКС имеются продромальные симптомы, свидетельствующие об обострении ишемической болезни сердца. К сожалению, многие не придают им должного значения и не обращаются к врачу.

Около 70% всех тромбозов, приводящих к ИМ, развиваются на гемодинамически незначимых (суживающих просвет сосуда менее чем на 50%) атеросклеротических бляшках. Поэтому до обра-

зования тромба больной может не испытывать стенокардии, а при инструментальном обследовании (ЭКГ, нагрузочная ЭКГ, сцинтиграфия миокарда и даже коронарная ангиография) объективные признаки ишемии миокарда и надвигающегося приступа отсутствуют. Для этих больных заболевание является полной неожиданностью. Они не могут правильно оценить ситуацию и подчас психологически не готовы обратиться за скорой медицинской помощью.

Процесс развивается катастрофически быстро, и уже с первых минут высока электрическая нестабильность миокарда – электрофизиологическая основа желудочковых нарушений ритма, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ). ФЖ – основная непосредственная причина смерти в острейшем периоде заболевания. По эпидемиологическим данным, через 90–120 мин после появления первых симптомов ОКС умирает половина всех, кому вообще суждено умереть от этого коронарного приступа. Большинство из умерших могло бы быть спасено, если бы к моменту остановки сердца рядом находился врач (и не обязательно только врач) с простейшим по сегодняшним меркам оборудованием: кардиоскопом и электрическим дефибриллятором. Этот внутренний конфликт между потенциальной возможностью восстановления ритма и неспособностью ее реализации – трагедия современной кардиологии.

Эффективность такого подхода доказана многолетним опытом работы палат интенсивного контроля для коронарных больных. Широкое внедрение этих подразделений в клиническую практику позволило снизить больничную летальность при остром ИМ на 30–40%. Палаты (блоки) интенсивного контроля для коронарных больных – необходимое условие успешного лечения больных с ОКС. Сегодня ни один больной с диагнозом ОКС или подозрением на него не должен госпитализироваться в стационар, не имеющий таких возможностей.

Другой патофизиологический механизм, требующий безотлагательного вмешательства, – развитие собственно некроза миокарда. При окклюзии коронарной артерии необратимые изменения в миокарде появляются через 30–40 мин и в основном заканчиваются в зависимости от степени развития коллатерального кровотока, потребности

¹ На самом деле реальные соотношения между степенью закрытия коронарной артерии и изменениями ЭКГ не так просты и схематичны. Например, по нашим наблюдениям, не менее чем у 20% больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ коронарная ангиограмма, выполненная в течение 4 ч от начала приступа, свидетельствует о полной окклюзии соответствующей ветви.

миокарда в O_2 и некоторых других факторов через 3–6 ч. Восстановление КК по тромбированному сосуду может ограничить ишемический некроз только в этот период, причем с каждой потерянной минутой эффект реперфузии резко снижается. В связи с этим в кардиологии даже появилось понятие "золотого часа" для восстановления коронарного кровотока.

Из вышесказанного становится очевидной исключительная роль времени в успешном лечении больных с ОКС. Этим объясняется и чрезвычайно важная роль догоспитального этапа медицинской помощи. Мы не имеем возможности в рамках статьи останавливаться на вопросе, как ускорить обращение самого больного или его окружения за скорой медицинской помощью. Это проблема, требующая специального анализа.

Главная задача любого врача или фельдшера, осуществляющего первый медицинский контакт с больным, – заподозрить ОКС и немедленно вызвать бригаду скорой медицинской помощи (СМП). Диагностические возможности бригады СМП существенно расширяются, в первую очередь за счет электрокардиографии. Однако далеко не во всех случаях, особенно в первые часы заболевания, ЭКГ достаточно информативна. Грубая ошибка – отказ от госпитализации при отсутствии ЭКГ-признаков ОКС или при отсутствии самой возможности регистрации ЭКГ. Ни в коем случае не следует ждать каких-то дополнительных инструментальных или лабораторных подтверждений диагноза ОКС. Обоснованное клиническое подозрение на него – достаточное основание для немедленной госпитализации больного в специализированный стационар.

Естественно, что при таких условиях даже опытный врач может допустить диагностическую ошибку. Это не свидетельствует о его недобросовестности или некомпетентности и не должно так расцениваться ни врачами стационара, ни организаторами здравоохранения. Несовпадение диагноза ОКС на догоспитальном этапе и в стационаре в 50% случаев – закономерное явление. Такое расхождение следует учитывать при планировании необходимого количества коек в палатах (блоках) интенсивного контроля для коронарных больных.

Кроме диагностической и транспортной важнейшая функция бригады скорой медицинской помощи – лечебная. Момент прибытия бригады – важнейшее событие, во многом определяющее дальнейшую судьбу больного.

Сотрудники бригады СМП должны четко знать и быть готовыми реализовать алгоритм диагностики и лечения ОКС на догоспитальном этапе. В качестве первоочередной задачи в него входит адекватное обезболивание. Бригада СМП должна быть готова к проведению реанимационных мероприятий, в первую очередь к борьбе с ФЖ. Она должна начать антитромботическую терапию, а может также начать и тромболитическую терапию (ТЛТ). Наш опыт показывает, что проведение ТЛТ бригадой СМП на догоспитальном этапе – важный путь повышения ее эффективности. Эти наблюдения подтверждаются крупными международными исследованиями (например, EMIP), которые показали, что в среднем бригада СМП начинает введение тромболитика на 1 ч раньше, чем это делают в стационаре. При этом летальность

дополнительно снижается на 17%. Разработка новых тромболитических препаратов, допускающих их болюсное введение (тенектеплаза – metalyse®, отечественная пулолаза) делают проведение ТЛТ на догоспитальном этапе еще более доступным.

Наконец, важный элемент алгоритма оказания медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном этапе – транспортировка больного в специализированное медицинское учреждение. Следует стремиться к тому, чтобы догоспитальный этап и специализированные стационары действовали как единая система и руководствовались в своей работе едиными установками. Только так может быть достигнута реальная преемственность различных этапов медицинской помощи – залог успешного лечения этой категории больных.

В силу известных причин транспортировка больных бригадами СМП нередко сопряжена с затруднениями, ведущими к неприемлемым задержкам. Однако опыт ряда стран показывает, что вполне реальна организация работы, которая обеспечивает поступление в стационар большей части больных с ОКС в первые 2 ч от начала приступа. Безусловно, решение этих вопросов требует привлечения к нему местных и федеральных властей. Желательно, чтобы время доставки от места заболевания до стационара составляло не более 15 мин. В отдельных случаях при наличии дорог с хорошим покрытием возможна доставка больного бригадой СМП в стационар на расстояние до 40–60 км. Она особенно оправдана тогда, когда больной нуждается в применении высокотехнологичных методов лечения, а ближе расположенные больницы не имеют таких возможностей.

ОКС – распространенное состояние, которое может развиваться внезапно, в любом месте и в любое время. Его клинические проявления разнообразны и подчас не позволяют сделать правильные диагностические выводы не только оказавшемуся рядом с больным дилетанту, но и опытному специалисту. Тем более трудно это сделать диспетчеру станции СМП по телефону. В связи с этим и по ряду других причин любая бригада СМП может оказаться у больного с ОКС, следовательно, она должна быть соответствующим образом оборудована, а ее сотрудники готовы провести диагностику и оказать безотлагательную (счет идет на минуты и секунды!) лечебную помощь в соответствии с международными и отечественными стандартами, включая ТЛТ и лечение желудочковых нарушений ритма. Представляется абсолютно неприемлимой практикуемая в некоторых регионах система, когда линейная бригада СМП, заподозрив у больного ОКС, вызывает для лечения и транспортировки специализированную бригаду. Возможно, в крупных городах оправдано существование 1–2 бригад, наделенных консультативными функциями, но это ни в коей мере не должно задерживать начало лечения в основной массе случаев.

Может ли оказывать полноценную лечебную помощь бригада СМП, не имеющая в своем составе врача? Опыт ряда сельских регионов за рубежом дает положительный ответ на этот вопрос. Для таких бригад особенно важно оборудование современной системой связи, позволяющей в реальном масштабе времени получить необходи-

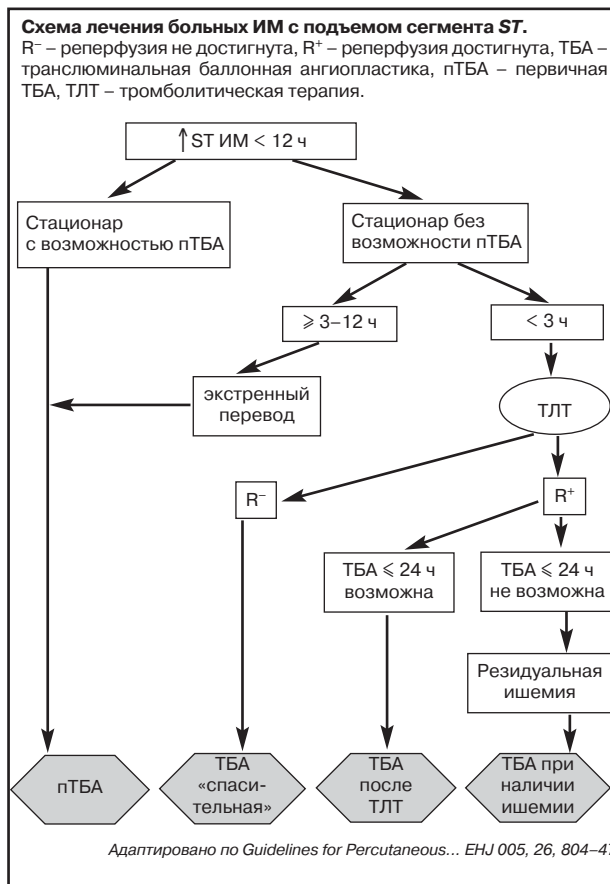
мую консультацию, в том числе по ЭКГ-диагностике.

Какому методу восстановления КК следует отдать предпочтение? Сегодня это транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА), которая в большем проценте случаев, чем ТЛТ, позволяет восстановить КК по окклюзированному сосуду, особенно в позднем периоде (3–12 ч от начала приступа), позволяет сразу добиться оптимального анатомического результата, не увеличивает вероятность геморрагических инсультов. Она дает оптимальный результат при некоторых осложнениях ИМ, например острой недостаточности кровообращения, а также у больных диабетом. ТБА – метод выбора при лечении ОКС без подъема сегмента ST. С практической точки зрения использование первичной ТБА связано с трудностями, которые обусловлены ее технической сложностью: ТБА требует специального оборудования, дорогостоящих расходных материалов и высококвалифицированного персонала, готового к немедленному началу работы 24 ч в сутки 7 дней в неделю. Иными словами, на новом, более высоком уровне складывается ситуация, аналогичная имевшей место в 60–70-е годы прошлого столетия, когда в практику кардиологии входили палаты интенсивного контроля для коронарных больных – принципиально новый для того времени, высокотратный, но и высокоэффективный метод.

Преимущества ТЛТ – доступность, возможность начать лечение еще на догоспитальном этапе, относительная дешевизна.

Еще более сложен и дорог метод хирургической реваскуляризации. В России при ОКС он используется ограниченно (Л.А. Бокерия и Р.Г. Гудкова, 2005). По опыту других стран к экстренной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) прибегают в 4–5% случаев.

На какой из этих методов восстановления коронарного кровотока при ОКС следует ориентироваться отечественному здравоохранению? По нашему мнению, на все. Мы не можем отказаться от ТЛТ как от самого доступного и весьма эффективного метода лечения: по некоторым данным, летальность при его своевременном применении сравнима с летальностью при первичной ТБА, а количество повторных ИМ и необходимость в повторной экстренной реваскуляризации могут быть уменьшены при комбинированном использовании ТЛТ и последующей, возможно, отсроченной КАГ и (при показаниях) ТБА, для проведения которой больной из одного стационара может быть со временем переведен в другой. Опыт ряда стран (Дания, Чехия и др.) показывает, что в некоторых случаях оправдан немедленный перевод больного, нуждающегося в реперфузионной терапии, в учреждение с возможностью проведения экстренной ТБА. Совершенствуя ТЛТ, нам следует активно расширять сеть учреждений, в которых возможно проведение экстренной коронарной ангиопластики, так как этот метод в опытных руках, проведенный своевременно, наиболее эффективен. В идеале все больные с ОКС должны были бы поступать в такие стационары, так как, например, по опыту США (B.Nallamothu и соавт., 2005), при переводе из "первичного" стационара в стационар с возможностью проведения экстренной ТБА лишь в 4,2% случаев удается это сделать в пределах рекомендованных 90 мин (от поступле-



ния в лечебное учреждение до реального начала ТБА). Со временем соотношение использования разных методов реваскуляризации может меняться. Есть все основания предполагать, что будущее за комбинированным использованием ТЛТ и ТБА, хотя этот подход и не подтвердил своих преимуществ на практике.

На рисунке представлена общая схема организационно-лечебных мероприятий при ИМ с подъемом сегмента ST, предложенная экспертами Европейского общества кардиологов.

Обеспечение современной высокотехнологичной медицинской помощи всех больных с ОКС требует специальной, организационно сложной и дорогостоящей системы. Так, по данным группы экспертов Европейского общества кардиологов (A.Orlandini и соавт., 2006), существует прямая связь между доходом на душу населения и эффективностью лечения. В странах с низким доходом, к которым в 2000 г., к сожалению, относилась и Россия, госпитальная летальность при ИМ с подъемом ST составила 12,1%, а в странах с высоким доходом – 4,9%. Эксперты напрямую связывают эти различия с доступностью современных методов лечения. Следует отметить, что даже небольшой шаг вперед требует все более серьезных финансовых вложений. Так, по данным Skinner и соавт. (2006), стоимость лечения больного ИМ с 1986 по 1998 г. в США выросла на 10 тыс. долл. Это обеспечило увеличение ожидаемой продолжительности жизни после перенесенного ИМ приблизительно на 1 год. С 1998 г. стоимость лечения продолжает быстрыми темпами расти за счет широкого использования стентов с лекарственным покрытием и новых дорогостоящих препаратов, а ожидаемый прирост продолжительности жизни снизился до трудно учитываемой величины.

Другая сторона проблемы – подготовка высококвалифицированных кардиологов, в том числе владеющих инвазивными методами диагностики и лечения, кардиохирургов, среднего медицинского персонала, служб технической поддержки.

Для того чтобы дорогостоящее оборудование использовалось с максимальной эффективностью, а специалисты поддерживали свою профессиональную форму на должном уровне, необходимо создание мощных кардиологических центров, берущих на себя основной поток больных. Если еще 20–30 лет назад речь шла об организации специализированных отделений неотложной кардиологии с блоками интенсивного наблюдения, то современное развитие науки требует создания значительно более мощных комплексов, которые могли бы обеспечить круглосуточно новые высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных с ОКС.

Отдельного обсуждения заслуживают вопросы расчета необходимого количества специализированных учреждений, их мощности и расположения.

Ориентировочные (требуемые, безусловно, уточнения) расчеты показывают, что с учетом 50% частоты расхождения диагнозов ОКС, установленных на догоспитальном и госпитальном этапах (вероятная и допустимая гипердиагностика ОКС на догоспитальном этапе), и при средней длительности пребывания больного с ОКС в блоке интенсивного контроля 2–3 дня, необходимо иметь 6 коек в БИК на 200 тыс. взрослого населения (при заболеваемости ИМ 1,5 на 1000 взрослых)².

Можно ожидать, что у этой группы в течение года произойдет около 550 случаев ИМ и нестабильной стенокардии. Если принять частоту использования высокотехнологичных методов диагностики и лечения ОКС, имеющую место сегодня в экономически развитых странах, как целевую на ближайшие годы (проведение КАГ в период госпитализации у 45%, ТБА – у 30% больных) (A.Orlandini и соавт., 2006), то ожидаемое количество вмешательств на 550 случаев ОКС составит около 250 КАГ и 160–170 ТБА в год или чуть больше 1,1 вмешательства в сутки. Вряд ли целесообразно организовывать круглосуточное дежурство соответствующих специалистов ради такого числа больных даже с учетом того, что эти специалисты и это оборудование будут использоваться и для плановых вмешательств. Если в районе с радиусом 50–60 км проживает 1 млн взрослого населения, то организация центра неотложной кардиологии, соответствующим образом оснащенного и укомплектованного специалистами, включая кардиологов, владеющих инвазивными методами лечения, представляется более обоснованной. Такой центр должен иметь 18–24 койки в БИК, соответствующее количество коек в обычных палатах, куда переводятся больные из БИК (при средней длительности гос-

питализации больного с ОКС 10 дней должно быть не менее 3 коек в обычных палатах на 1 койку в БИК). Эффективность использования оборудования и коечного фонда будет выше, если центры неотложной кардиологии будут не самостоятельными учреждениями, а составной частью кардиологических стационаров (диспансеров). Очевидны преимущества включения этих кардиологических центров в состав крупных многопрофильных больниц или лечебно-профилактических объединений.

При использовании хирургического метода экстренной коронарной реваскуляризации (ориентировочно у 4–5% больных с ОКС) оправдано создание одного такого центра на большой регион с населением 3–5 млн взрослого населения. Необходима организация и экстренной транспортировки этих больных на большие расстояния.

Система специализированных кардиологических центров может и должна стать основой для организации Регистра ОКС, необходимость в котором ощущается уже давно. Только разное в диагностических критериях и оценке эффективности лечения могут быть объяснены те огромные, неправдоподобные различия данных по распространенности, летальности и результатам лечения, которые представляют отдельные регионы страны: в некоторых случаях они отличаются в разы (Л.А. Бокерия и Р.Г. Рудкова, 2005). Безусловно, сегодня диагностика ОКС должна основываться на международных (2000 г.) и отечественных (2003–2006 гг.) рекомендациях, а лечение – на едином алгоритме, выработанном международным кардиологическим сообществом. Рекомендации, сформулированные отечественными специалистами под эгидой ВНОК, должны стать официальным документом нашего здравоохранения, обязательным для реализации на всей территории страны.

Таким образом, на нынешнем этапе развития медицины эффективное лечение больных с ОКС требует организации специальной системы. Основные ее элементы: разветвленная сеть СМП, бригады которой должны быть соответствующим образом оснащены и укомплектованы персоналом, подготовленным для лечения больных с ОКС, и специализированные центры неотложной кардиологии, способные круглосуточно проводить диагностику и лечение, включая высокотехнологичные методы.

Для диагностики и лечения больных с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапе должен использоваться единый алгоритм, основанный на достижениях современной кардиологии, отраженных в "Методических рекомендациях". Они должны стать официальным документом, обязательным для исполнений на всей территории страны и обеспечивающим преемственность лечения больных с ОКС на всех этапах медицинской помощи. В свою очередь официаль-

² Эксперты Европейского общества кардиологов называют существенно более высокую цифру: 4–5 коек в БИК на 100 тыс. населения. Они ориентируются на наличие коек по меньшей мере с двумя степенями "интенсивности": собственно койки "интенсивного" контроля и койки, на которых лежат больные, нуждающиеся в менее "интенсивном" контроле, так называемые промежуточные палаты интенсивного наблюдения. Соотношение между койками различной "интенсивности" 1:3, т.е. фактически общее количество коек интенсивного контроля существенно больше 4–5 на 100 000 населения. Увеличение соотношения количества коек в БИК/100 тыс. населения позволяет расширить показания к пребыванию в БИК за счет больных с острой недостаточностью кровообращения, независимо от того, лежит ли в ее основе ОКС или другое заболевание сердца, опасными для жизни нарушениями ритма, тромбоэмболией легочной артерии и другими состояниями, требующими неотложной кардиологической помощи. Это фактически и наблюдается в реальной жизни.

ный характер "Методических рекомендаций" предполагает, что органы здравоохранения обязаны создать все условия для их реализации.

Для адекватной оценки заболеваемости и последствий ОКС, качества диагностики и лечения, на основании которых должны выработываться предложения по организации и развитию системы оказания медицинской помощи этим больным, необходима организация постоянно действующего Регистра ОКС.

Рекомендуемая литература

Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. 2004; М., 2005.

Nallamothu B, Bates E, Herrin J. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States. *Circulation* 2005; 111: 761–7.

Orlandini A, Diaz R, Wojdyla D et al. Outcomes of patients in clinical trials with ST-segment elevation myocardial infarction among countries with different gross national incomes. *Eur Heart J* 2006; 27: 527–33.

Silber S, Albertsson P, Aviles F et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.

Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.

Smith S, Feldman T, Hirshfeld J et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006; 113: 156–75.

Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update. Circulation 2006; 113: 85–151.

Antman E, Anbe D, Armstrong P et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 588–636.

Bertrand M, Simoons M, Fox K et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.

Hasin Y, Danchin N, Filippatos G et al. Recommendations for the structure, organization and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005; 26: 1676–82.

Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *JACC* 2000; 36: 959–69.

Antman E, Beasley J, Califf R et al. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2002; 40: 1366–74.

Boersma E. and the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 trialists Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779–88.



МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
КАРДИОЛОГИЯ
2007

**ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ**



Тел.: (495) 938-9211;
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru;
http://www.mediexpo.ru



**12 - 14
февраля**
МОСКВА
Центр
международной
торговли

ОРГАНИЗАТОР
ЗАО «МЕДИ Экспо»
СОВМЕСТНО С
Всероссийским научным
обществом кардиологов,
Научным центром
профилактической
медицины Росздсрава
**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И
УЧАСТИИ**
Министерства
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

Е.И. Чазов, В.Л. Лакомкин², В.Д. Гончарук², М.В. Сидорова², В.П. Мох²,
В.М. Мартемьянов², А.В. Кузьмин², Ж.Д. Беспалова², В.Б. Сергиенко¹,
В.П. Масенко¹, В.И. Капелько²

Влияние нейропептида FF на систему кровообращения у бодрствующих крыс

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ²Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Цель исследования. Изучение функциональных эффектов пептида *in vivo* и на изолированных сосудах.

Материал и методы. Бодрствующим крысам внутривенно вводили пептид, измеряли уровень катехоламинов и распределение меченого пептида в органах.

Результаты. В диапазоне доз 0,1–1 мг/кг пептид в зависимости от дозы быстро в пределах 15–20 с повышал артериальное давление (АД) на 10–40 мм рт. ст. и частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 18–40 уд/мин. Эффект исчезал примерно через 40 с и мог быть повторно воспроизведен у того же животного. Между степенью изменения АД и ЧСС установлена положительная корреляция ($r=0,93$). В образцах крови, взятых на высоте эффекта пептида, обнаружено повышение уровня норадреналина в 4,5 раза и адреналина в 2 раза. Распределение пептида в органах, изученное при помощи меченого модифицированного пептида, показало, что он преимущественно накапливается сначала в печени, а впоследствии в кишечнике. Связывание в остальных органах незначительно. Пептид в широком диапазоне концентраций не влиял на тонус изолированных полосок аорты. Применение иммуногистохимического метода позволило выявить места связывания пептида в сосудах головного мозга.

Заключение. Полученные результаты указывают на центральное действие пептида, сопряженное с активацией симпатического отдела автономной нервной системы.

Ключевые слова: нейропептид FF, артериальное давление, частота сердечных сокращений, катехоламины.

E.I. Chazov, V.L. Lakomkin², V.D. Goncharuk², M.V. Sidorova², V.P. Mokh², V.M. Martemyanov²,
A.V. Kuzmin², Zh.D. Bepalova², V.B. Sergienko¹, V.P. Masenko¹, V.I. Kapelko²

¹ AL Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, ² Institute of Experimental Cardiology, Moscow

EFFECT OF THE NEUROPEPTIDE FF ON THE CIRCULATORY SYSTEM OF AWAKE RATS

Aim. To study the functional effects of the peptide *in vivo* and on isolated vessels.

Materials and methods. The peptide was intravenously injected into awake rats; the level of catecholamines and the visceral distribution of the labeled peptide were measured.

Results. Given in doses of 0.1–1 mg/kg, the peptide rapidly (within 15–20 sec) elevated blood pressure (BP) by 10–40 mm Hg and heart rate (HR) by 18–40 beats/min, depending on its dose. After approximately 40 min, the effect disappeared and could be reproduced in the same animal. A positive correlation was established between the magnitude of BP and HR changes ($r = 0.93$). The blood samples taken at the peak effect of the peptide displayed 4.5- and 2-fold increases in the levels of norepinephrine and epinephrine, respectively. The visceral peptide distribution examined by means of the labeled modified peptide indicated that the latter mainly accumulated first in the liver and then in the bowel. Its binding was slight in other organs. When used in a wide range of concentrations, the peptide did not affect the tone of isolated aortic striae. The immunohistochemical technique could reveal peptide binding sites in the cerebral vessels.

Conclusion. The findings suggest that the peptide shows the central action associated with the activation of the sympathetic portion of the autonomic nervous system.

Key words: neuropeptide FF, blood pressure, heart rate, catecholamines.

Введение

Нейропептид FF (H-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂) является членом пептидной группы RF-амидов, локализован главным образом в головном мозге, где его рассматривают в качестве модулятора действия морфина. Вместе с тем известно, что введение пептида в желудочки мозга модулирует функцию автономной нервной системы [1], а постоянное наличие небольших количеств пептида в крови [2] предполагает его участие в регуляции системы кровообращения и функций

внутренних органов. Рецепторы к нейропептиду FF у крыс и человека обнаружены в нейронах гипоталамуса и гипофиза, связанных с регуляцией сосудистого тонуса [3–5], причем установлена тесная связь между локализацией рецепторов с синтезирующими катехоламины ферментами в нейронах солитарного тракта [6].

Внутривенное введение пептида крысам кратковременно повышало АД и ЧСС [7–11]. Однако механизм этого эффекта остался неясным, в частности, не выявлено место приложения действия

пептида. Одни авторы полагают, что пептид высвобождает норадреналин из симпатических нервных окончаний [7, 9], другие считают, что он может действовать через центральную нервную систему [12, 13]. Предполагают, что пептид может осуществлять свое вазопрессорное и тахикардическое действие (как и родственные ему меланокортины) через рецепторы, расположенные в антеролатеральной области 3-го желудочка, которая находится перед гематоэнцефалическим барьером и легко достигаема для растворенных в крови веществ [13]. Вместе с тем обнаружение рецепторов к пептиду в сердце [10] и сосудах головного мозга [4] позволяет предполагать прямое воздействие на периферическое кровообращение.

В целях дальнейшего изучения данной проблемы в настоящей работе, впервые проведенной на бодрствующих животных, помимо физиологического анализа действия пептида на систему кровообращения при его внутривенном введении, было также испытано его прямое действие на изолированные сосуды. Кроме того, для изучения связывания и распределения пептида в организме была проведена модификация молекулы пептида, позволившая прикрепить к нему ^{99}Tc .

Материал и методы

Синтез пептидов. Пептиды синтезировали по стандартной программе автоматическим твердофазным методом на автоматическом пептидном синтезаторе Applied Biosystems, модель 431A (Германия) с использованием Fmoc-методики. Пептидную цепь наращивали по одной аминокислоте, начиная синтез с C-конца. Синтетический цикл включал деблокирование α -аминогрупп 20% раствором пиперидина в NMP в течение 20 мин, 20-минутную активацию 1 ммолья присоединяемой аминокислоты в присутствии эквивалентных количеств DIC и НОВТ в NMP, конденсацию с 1 ммолья (4-кратным избытком) активирующего агента, полученного таким образом, в течение 37 мин и все необходимые промежуточные промывки пептидполимера. В качестве нерастворимого носителя был выбран сополимер стирола с 1% дивинилбензола с кислотолabileйной якорной группой PAL, предназначенной для синтеза амидов пептидов. Для создания амидных связей использовали карбодимидный (DIC/НОВТ) метод. Для присоединения ^{99}Tc метки к пептиду была создана его MAG3-модификация (Bz-S-CH₂CO-(Gly)₃-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂) посредством конденсации соответствующего октапептидполимера с S-бензоил-меркаптоацетилтриглицином в присутствии тех же реагентов в течение 16 ч. Для заключительного деблокирования и отщепления пептидов от носителя применяли трифторуксусную кислоту со специальными добавками – "скэвенджерами". Сырые продукты твердофазного синтеза очищали с использованием препаративной ВЭЖХ до 98% чистоты и характеризовали с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Молекулярная масса NPFF – 1082, MAG3-NPFF – 1430.

В работе использовали производные L- и D-аминокислот фирмы "Bachem" (Швейцария), DIC, НОВТ, TIBS фирмы "Fluka" (Швейцария). Для твердофазного синтеза пептидов применяли N-метилпирролидон, дихлорметан, пиперидин, метанол и трифторуксусную кислоту фирмы "Applied Biosystems GmbH" (Германия). Аналитическую и препаративную ВЭЖХ проводили на хроматографе фирмы "Gilson-305" (Франция), для аналитической ВЭЖХ использовали колонку Ultrasphere ODS, 5 мкм (4,6 × 250 мм) "Beckman" (США). Масс-спектры регист-

рировали на масс-спектрометре Analytical Compact MALDI 4 фирмы "Kratos" (Великобритания). ^1H -ЯМР-спектры снимали на спектрометре WH-500 Bruker 500 МГц (Германия) в DMSO-d₆ при 300°K, концентрация пептидов составляла 2–3 мг/мл. Для получения амидов пептидов применяли PAL-полимер ("PerSeptive Biosystems", Германия) с содержанием аминогрупп – 0,37 ммоль/г, исходили из 0,25 ммоль Fmoc-аминоацилполимера.

Опыты in vivo проводили на бодрствующих самцах крыс линии Wistar весом 300–350 г. Под кетаминным наркозом (100 мг/кг) крысам вживляли катетеры в сонную артерию и яремную вену за 1 сут до начала эксперимента. После присоединения артериального катетера к электроанометру Gould Statham P23 Db (США) в течение 15 мин регистрировали среднее АД (САД) и ЧСС в спокойном состоянии животного на полиграфе Gould Brush 2400S (США). Нейропептид FF (1 мг/мл) вводили в яремную вену с 0,5 мл физиологического раствора.

При измерении концентрации катехоламинов в крови крысам для компенсации кровопотери предварительно вводили 2 мл физиологического раствора с 500 МЕ гепарина за 5 мин до первого взятия крови. Из вены отбирали 2 мл крови в пластиковую пробирку, обложенную льдом, в которой находилось 40 мкл 10% свежеприготовленного раствора ЭДТА и 20 мкл 10% раствора метабисульфита натрия. Кровь центрифугировали при 3500g в течение 10 мин при 4°С. Плазму отбирали в пластиковую пробирку, замораживали и хранили в жидком азоте. Повторное взятие крови осуществляли на высоте эффекта пептида не менее чем через 20 мин после первого. Экстракцию катехоламинов осуществляли стандартным методом с использованием оксида алюминия. Разделение проводили в ион-парном варианте обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Reprosil-Pur C18 AQ. Подвижная фаза состояла из 10% ацетонитрила и 90% 100 мМ цитратно-фосфатного буфера (pH 5,0), содержащего 250 мг/л октансульфоната натрия. Детектирование в хроматографической системе Perkin-Elmer 200 осуществляли с помощью электрохимического детектора ESA Coulochem III с аналитической ячейкой 5011 при рабочем напряжении 0,32 V и скорости потока 0,5 мл/мин. Для подсчета данных использовали программу TotalChrom с помощью метода внутреннего стандарта (ДГБА).

Опыты на изолированных полосках аорты крыс проводили как при сохраненном, так и при механически удаленном эндотелии. Полоски помещали в термостатированную (37,5 °C) камеру объемом 10 мл, заполненную стандартным раствором Кребса–Хензеляйта, насыщенным карбогеном. Регистрировали напряжение полосок при помощи изометрического датчика UC-2 ("Gould", США) и 3-канального самописца Linear. Полоску растягивали грузом 1–1,5 г в течение 60–90 мин, через каждые 15 мин меняли раствор. Исследовали действие пептида в концентрации 10^{-5} – 10^{-9} M на исходный тонус и на повышенный норадреналином (10^{-7} M).

Иммуногистохимическое исследование. Для идентификации рецепторов к FF использовали антитела к FF1, любезно предоставленные доктором Q.Liu (Department of Neurosciences, Merk Research Laboratories) и проверенные на специфичность [4]. Локализацию мест связывания FF1 в сосудах головного мозга выявляли с помощью иммуногистохимического исследования криостатных срезов [4].

Связывание пептида в организме. Сканирование крыс, которым вводили меченный ^{99}Tc пептид MAG3-NPFF, проводили на 2-детекторной гамма-камере с параллельным коллиматором высокого разрешения. Запись статического изображения в передней проекции с

набором 500 тыс. импульсов на проекцию начинали через 10 мин после введения препарата. На полученном изображении сравнивали зоны изучаемого органа и фона, оценивали суммарную активность импульсов данной зоны и удельную активность зоны, рассчитанную на ячейку матрицы детектора.

Результаты

Введение нейропептида FF бодрствующим крысам оказывало немедленный эффект, выражавшийся в повышении АД и ЧСС. Пик эффекта достигался через 10–15 с, а стабилизация до исходного уровня в зависимости от дозы занимала 40–60 с и происходила быстрее, чем при введении норадреналина, вызывавшего подобный эффект (рис. 1). Эффект мог быть воспроизведен повторно у того же животного. Минимальная доза, при которой наблюдался отчетливый эффект, составляла 100 мкг/кг, однако в отдельных опытах зафиксирован прирост АД в ответ на значительно меньшую дозу пептида (1–10 мкг/кг). Применение более высоких доз (до 0,6 мг/кг) сопровождается почти линейным нарастанием воздействия на АД, после чего кривая «доза–эффект» выходит на плато (рис. 2). Подобный вид имеет и кривая «доза–эффект» для ЧСС (рис. 3). Установлена очень тесная корреляция ($r=0,93$) между реакцией АД и ЧСС при введении различных доз пептида. При этом относительный прирост АД был примерно втрое выше, чем относительный прирост ЧСС. В одном опыте на крысе со спонтанной гипертензией (линия SHR) при исходном уровне САД 185 мм рт. ст. введение пептида (100–200 мкг/мл) также повышало АД, но в относительно меньшей степени, чем у крыс линии Wistar (до 205–206 мм рт. ст.).

Высокая скорость развития эффекта позволила предположить участие в ней катехоламинов. Исходная концентрация катехоламинов в образцах крови, взятых перед введением пептида: норадреналин – 356 ± 83 , адреналин – 237 ± 73 , дофамин – 56 ± 9 (все величины в пг/мл). После введения пептида уровень норадреналина возрос в 4,5 раза, адреналина – в 2 раза, а уровень дофамина остался прежним (рис. 4), однако только прирост уровня норадреналина был статистически достоверным ($p < 0,02$). При этом отношение уровней норадреналин/адреналин в каждом опыте осталось неизменным (около 1,6).

С помощью иммуногистохимического метода определения мест связывания нейропептида при помощи антител удалось установить, что помимо большого числа мест связывания в гипоталамусе [4] они присутствуют также в стенках сосудов различных областей мозга, причем обнаруживаются во всей толще сосуда (рис. 5). Более высокая плотность рецепторов FF1 обнаружена в более крупных сосудах, мелкие же сосуды содержали минимальное количество метки.

Изучение распределения пептида по тканям организма было проведено с использованием меченого ^{99m}Tc модифицированного пептида. Испытание *in vivo* показало, что функциональный эффект его сохранялся, но был ослаблен (примерно 60% от величины эффекта нативного пептида). Введение меченого пептида 4 крысам показало его интенсивное накопление в течение 1 мин в тканях печени. Через 10 мин в печени его оставалось 42,5%, в кишечнике – 29,5%, в почках – 4,5%, в остальных

Рис. 1. Действие нейропептида FF на САД у бодрствующей крысы в возрастающих дозах: 1 – 0,4 мг/кг, 2 – 0,6, 3 – 0,8, 4 – 1,0, 5 – 1,2 мг/кг; 6 – действие норадреналина (0,2 мг/кг). Шкала давления – в мм рт. ст., отметка времени – 3 мин.

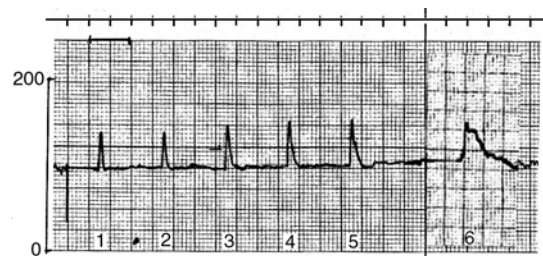


Рис. 2. Зависимость САД у бодрствующих крыс от дозы нейропептида FF ($M \pm SEM$).

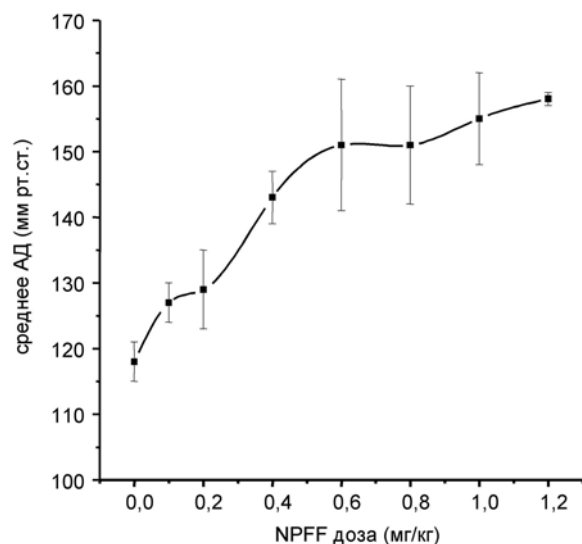
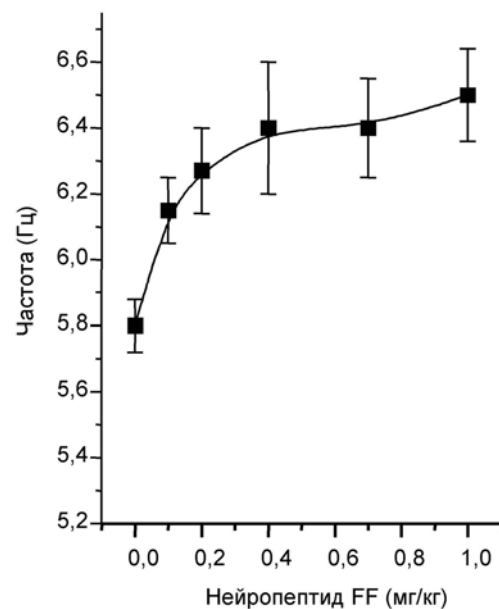
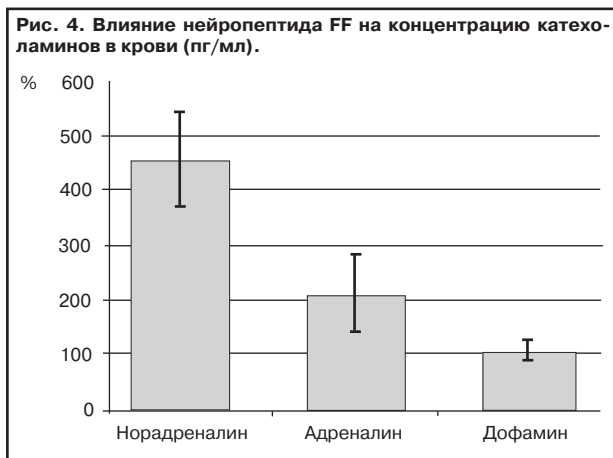


Рис. 3. Зависимость ЧСС у бодрствующих крыс от дозы нейропептида FF ($M \pm SEM$).



органах содержание пептида не превышало 1% (сердце – 0,16%, головной мозг – 0,05%, кровь – 0,28%, мышцы – 0,29%). Дальнейшее наблюдение в течение 1 ч показало постепенное снижение содержания пептида в печени, но неуклонное повышение в кишечнике (до 70% к исходу часа).



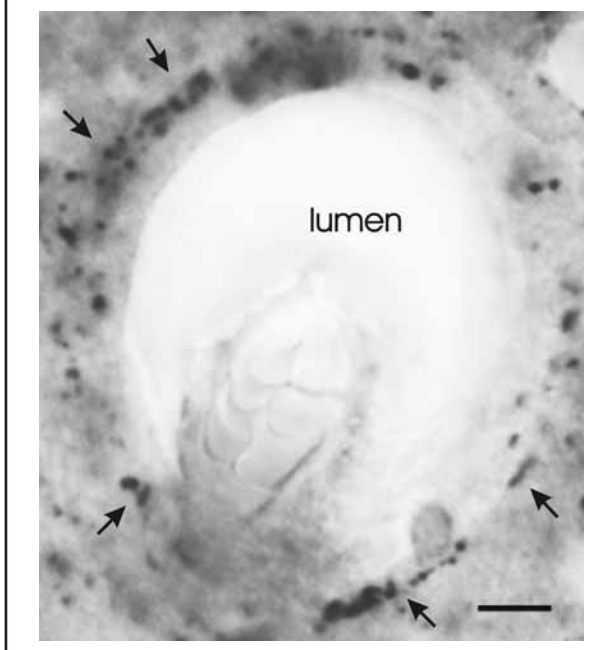
В опытах на изолированных полосках аорты наблюдали, как изменяется их тонус при добавлении к перфузионному раствору нейропептида в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} М. Нейропептид в указанных концентрациях не влиял ни на исходный тонус сосуда, ни на повышенный норадреналином. Аналогичный результат был получен на сосудах с удаленным эндотелием. Таким образом, в широком диапазоне концентраций нейропептид FF не влиял на тонус изолированного сосуда.

Обсуждение

Наши результаты подтвердили данные других авторов [7–11] о наличии у нейропептида FF вазопрессорного и тахикардического эффектов. Новым в нашей работе стало наблюдение эффектов на бодрствующих животных. Хотя принципиальные характеристики (быстрое развитие и спад эффекта, преобладание прессорной реакции над тахикардической) при бодрствовании не изменились, исходный фон АД был значительно выше (118 мм рт. ст. против 90 мм рт. ст. у наркотизированных крыс). Кроме того, мы испытали более широкий диапазон доз препарата и получили кривые «доза–эффект» для АД и ЧСС, причем была установлена тесная корреляция между величинами вазопрессорного и тахикардического эффектов, что позволяет предполагать повышенную активацию симпатического отдела автономной системы.

В отличие от M.Allard и соавт. [10], не наблюдавших изменений уровня катехоламинов в крови, в наших экспериментах зафиксировано достоверное повышение уровня норадреналина. Это различие может быть связано с состоянием бодрствования, при котором исходный уровень катехоламинов и их реакция на пептид увеличены. Ослабление вазопрессорного и тахикардического эффектов под влиянием блокады адренорецепторов, а также неизменность барорецепторного рефлекса [10] свидетельствуют о преимущественном прямом действии пептида на периферическом уровне. С этим согласуются данные о наличии мест связывания пептида в желудочках сердца [10]. Обнаружение мест связывания пептида в сосудах головного мозга [4] позволяло предполагать аналогичное явление в периферических сосудах. Однако исследование действия пептида на изолированных сосудах в нашей работе продемонстрировало отсутствие эффекта при наличии и в отсутствие эндотелия. Это не согласуется с гипотезой о прямом действии пептида на периферическом уровне. В связи с этим интересным представ-

Рис. 5. Поперечный срез сосуда головного мозга крысы. Стрелками показаны места локализации рецепторов FF1 в стенке сосуда. Шаблон 10 мкм.



ляется испытание пептида на изолированном сердце.

В нашей работе также впервые прослежена судьба модифицированного пептида после реализации эффекта. Выяснилось, что он главным образом поглощается печенью, а затем выводится через кишечник. Вероятно, таким же путем выводятся из организма части нативного пептида после его разрушения в кровотоке.

Вопрос о физиологической роли пептида по-прежнему остается открытым. Повышение уровня пептида у пациентов, подвергнутых электропульсной терапии [14], позволяет предполагать вовлечение пептида в реакцию мобилизации кровообращения в экстремальных ситуациях, например при внезапном обмороке, коллапсе, кардиогенном шоке. Вместе с тем очевидно, что его роль может быть лишь экстренной, пусковой, после чего должны включаться более стабильно действующие механизмы. Для выяснения его функциональной роли необходимы дальнейшие исследования на различных экспериментальных моделях. В этом плане обнаружение двух антагонистов пептида, обладающих разным эффектом [11], свидетельствует о сложной взаимосвязи между пептидом и другими регуляторами кровообращения.

Литература

1. Panula P, Aarnisalo AA, Wasowicz K, Neuropeptide FF, a mammalian neuropeptide with multiple functions. *Prog Neurobiol* 1996; 48: 461–87.
2. Sundblom DM, Hyrkko A, Fyrbrquist F. Pulsatile secretion of neuropeptide FF into human blood. *Peptides* 1998; 19: 1165–70.
3. Kivipelto L. Ultrastructural localization of neuropeptide FF, a new neuropeptide in the brain and pituitary of rats. *Regul Pept* 1991; 34: 211–24.
4. Goncharuk V, Zeng Z, Wang R et al. Distribution of the neuropeptide FF1 receptor (bFF1) in the human hypothalamus and surrounding basal forebrain structures: immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 2004; 474: 487–503.
5. Goncharuk VD, Buijs RM, Mactavish D, Jhamandas JH. Neuropeptide FF distribution in the human and rat forebrain: a

- comparative immunohistochemical study. J Comp Neurology* 2006; 496: 572–93.
6. Kivipelto L, Arnisalo A, Panula P. Neuropeptide FF is colocalized with catecholamine-synthesizing enzymes in neurons of the nucleus of the solitary tract. *Neurosci. Lett* 1992; 143: 190–4.
7. Barnard CS, Dockray GJ. Increases in arterial blood pressure in the rat in response to a new vertebrate neuropeptide, LPLRF amide, and a related molluscan peptide, FMRFamide. *Regul Pept* 1984; 8: 209–15.
8. Roth B, Disimone J, Majane EA, Yang HYT. Elevation of arterial-pressure in rats by 2 new vertebrate peptides FLFQPRF-NH₂ and AGEGLSSPFWSLAAPQRF-NH₂ which are immunoreactive to FMRF-NH₂ antiserum. *Neuropeptides* 1987; 10: 37–42.
9. Thiernemann C, Al-Damluji S, Hecker Mand Vane JR. FMRF-amide and L-Arg-L-Phe increase blood pressure and heart rate in the anesthetized rat by central stimulation of the sympathetic nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 318–24.
10. Allard M, Labroucha S, Nosjean A, Laguzzi R. Mechanism underlying the cardiovascular response to peripheral administration of NPPF in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 577–83.
11. Prokai L, Zbarikova AD, Jubasz A, Prokai-Tatrai K. Cardiovascular effects of neuropeptide FF antagonists. *Peptides* 2006 (Electronic publication).
12. Laguzzi R, Nosjen A, Mazarguil H, Allard M. Cardiovascular effects induced by the stimulation of neuropeptide FF receptors in the dorsal vagal complex: an autoradiographic and pharmacological study in the rat. *Brain Res* 1996; 711: 193–202.
13. Versteeg DG, Van Bergen P, Adan RA, De Wildt DJ. Melanocortins and cardiovascular regulation. *Eur J Pharmacol* 1998; 360 (1): 1–14.
14. Sundblom DM, Heikman P, Naukkarinen H, Fybrquist F. Blood concentrations of vasopressin, neuropeptide FF and prolactin are increased by high-dose right unilateral ECT. *Peptides* 1999; 20: 319–26.

В.И.Капелько², В.Л.Лакомкин², В.Г.Цыпленкова¹

Функциональные и структурные изменения миокарда в ранней стадии действия адриамицина

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

²Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Цель исследования. Изучение ранних и отложенных изменений миокарда после однократного при-
менения адриамицина.

Материал и методы. Измеряли показатели функции изолированного сердца крыс, работавшего в изоволюмическом режиме, при введении адриамицина, а также при окислительном стрессе, вызванном введением H₂O₂ (100 мкМ).

Результаты. Адриамицин (1–3 мкМ) при введении в перфузат изолированного сердца повышал сопротивление коронарных сосудов и снижал развиваемое давление с преимущественным замедлением расслабления. Повышенный тонус коронарных сосудов наблюдали также при изучении функции сердца, изолированного через 2 ч после введения адриамицина *in vivo* (2,2 мг/кг). Это сочеталось со снижением устойчивости сократительной функции миокарда при окислительном стрессе – развиваемое давление снижалось через 40 мин до 31±8%, в то время как в контрольной группе – до 61±5% (p<0,01). Через 2–3 нед после введения адриамицина и уровень сократительной функции, и ее реакция на окислительный стресс не отличались от контроля, однако повышенный тонус коронарных сосудов сохранялся, что сочеталось с замедленным расслаблением миокарда. В этой стадии отмечены признаки увеличенной проницаемости мембран кардиомиоцитов.

Заключение. Повышенный тонус коронарных сосудов и сниженная резистентность миокарда к окислительному стрессу являются ранними функциональными изменениями, возникающими в остром периоде действия адриамицина.

Ключевые слова: адриамицин, изолированное сердце, окислительный стресс, коронарные сосуды.

V.I. Kapelko², V.L. Lakomkin², V.G. Tsyplenkova¹

¹AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, ²Institute of Experimental Cardiology, Moscow

MYOCARDIAL AND STRUCTURAL CHANGES AT THE EARLY STAGE OF ADRIAMYCIN'S ACTION

Aim. To study early and late myocardial changes after single use of adriamycin.

Materials and methods. The parameters of the performance of the isolated rat heart working in the isovolumic mode, in the administration of adriamycin, and under H₂O₂ (100 μM)-induced oxidative stress were measured.

Results. When administered into the perfusate of the isolated heart (1–3 μ M), adriamycin enhanced coronary vascular resistance and lowered developing pressure with the relaxation being predominately decelerated. Enhanced coronary vascular tone was also observed when the function of the heart isolated 2 hours after in vivo administration of adriamycin (2.2 mg/kg) was studied. This was concurrent with lower myocardial contractile function resistance under oxidative stress; following 40 min, the developing pressure decreased to $31 \pm 8\%$ while in the control group it reduced to $61 \pm 5\%$ ($p < 0.01$). After 2–3 weeks of adriamycin administration, both the level of contractile function and its reaction to oxidative stress did not differ from those in the control; however, enhanced coronary vascular tone persisted, which was associated with decelerated myocardial relaxation. This stage was characterized by the increased permeability of cardiomyocytic membranes.

Conclusion. Increased coronary vascular tone and decreased myocardial resistance to oxidative stress are early functional changes that occur in the acute period of adriamycin's action.

Key words: adriamycin, isolated heart, oxidative stress, coronary vessels.

Кардиомиопатия, вызываемая длительным введением адриамицина (доксорубицина) – антрациклинового антибиотика, используемого для лечения опухолей у человека, представляет значительный интерес для экспериментальной и клинической кардиологии в связи с возможностью изучения ранних стадий патогенеза, поскольку возникающая в результате длительного введения адриамицина кардиомиопатия характеризуется весьма сходными признаками у животных и людей [1–3]. Длительное изучение патогенеза привело к формированию двух основных гипотез относительно причины развития адриамициновой кардиомиопатии. Основу первой гипотезы составляет повышенное сродство адриамицина к кардиолипину [4, 5] – одному из самых распространенных фосфолипидов мембран сердечной мышцы, особенно ядерных и митохондриальных. Связывая отрицательные заряды его концевых групп, адриамицин выключает кардиолипид из комплекса с другими фосфолипидами и белками, что нарушает мембранную функцию. В основе второй гипотезы лежит способность адриамицина усиливать процессы свободнорадикального окисления [1, 6]. Полагают, что нарушение начального комплекса электронно-транспортной цепи и окисления цитоплазматического NADH способствует переносу электронов на молекулу адриамицина с последующим аутоокислением семихинонов [7].

Повышенная уязвимость митохондрий миокарда по сравнению с митохондриями печени обусловлена повышенным содержанием в митохондриальной мембране кардиомиоцитов кардиолипина [4], обладающего повышенным сродством к адриамицину, и NADH внешней дегидрогеназы, катализирующей аутоокисление адриамициновых семихинонов [7]. Вместе с тем исследования *in vitro* демонстрируют высокое сродство молекулы адриамицина к белкам саркоплазматического ретикулаума [8] и эндотелиальной NO-синтазе [9]. Наблюдаются также повреждения других мембран, нарушение функции ядра, структуры цитоскелета и внеклеточного матрикса, особенно при высоких дозах адриамицина [6, 10, 11].

В связи с такой многосторонностью токсического действия адриамицина важно выяснить, функция каких структур страдает в первую очередь, и как происходит репарация этих поврежденных. Для этого мы изучали действие малых доз адриамицина на сократительную функцию изолированного сердца и тонус коронарных сосудов, а также их резистентность к окислительному стрессу сразу после введения адриамицина и через 2–3 нед.

Материал и методы

В работе использовали крыс-самцов Wistar массой 340–380 г. В первой серии опытов адриамицин ("Ферейн", Россия) вводили непосредственно в перфузат изолированного сердца, во второй – посредством внутрибрюшинной инъекции в дозе 2,2 мг/кг. Контрольной группе крыс вводили физиологический раствор в таком же объеме. В данной серии часть животных, получивших адриамицин, была взята в опыт через 2 ч после инъекции, другая – через 2–3 нед.

Сердце выделяли под уретановым наркозом (1,7 г/кг) и перфузировали через аорту раствором Кребса–Хензеля, содержащим глюкозу (11 мМ), и насыщенным карбогеном (5% CO₂+95% O₂) при 37°C. Перфузию осуществляли при помощи перфузионного насоса со скоростью, близко соответствующей величине 10 мл/мин/г. Через левое предсердие в левый желудочек (ЛЖ) сердца вводили латексный баллончик, заполненный физиологическим раствором. Объем баллончика устанавливали на уровне, при котором диастолическое давление в ЛЖ составляло 12–14 мм рт. ст., и в дальнейшем поддерживали постоянным, при этом давление в ЛЖ отражало напряжение его волокон. Давление в аорте и ЛЖ, а также первую производную (dP/dt) регистрировали при помощи электроманометров Gould Statham P23 Db (США) на полиграфе Gould Brush 2400 (США). В условиях изоволюмического режима основными показателями силы сокращений миокарда и его энергорасхода были развиваемое давление и показатель интенсивности сократительной функции (ИСФ, произведение развиваемого давления и частоты сердечных сокращений). Как известно, этот показатель прямо пропорционален величине потребления кислорода сердечной мышцей. Индекс расслабления [12] рассчитывали как частное от деления максимальной скорости падения давления на величину развиваемого давления.

Схема опыта в первой серии включала определение максимальной ИСФ при постепенном повышении скорости перфузии в 2 раза (3 ступени по 3 мин) до и после 30-минутного введения адриамицина с постоянной скоростью, что позволяло поддерживать его стабильную концентрацию в перфузате. Во второй серии опытов после аналогичного повышения скорости перфузии оценивали состояние системы антиоксидантной защиты миокарда посредством введения в перфузат 100 мкМ пероксида водорода в качестве индуктора свободнорадикального окисления [13]. Введение H₂O₂ в перфузат осуществляли при помощи инфузионного насоса Sage с регулируемой скоростью, позволяющей поддерживать постоянную концентрацию H₂O₂. В конце опыта миокард брали для ультраструктурного и биохимического исследования, определяли концентрацию малонового диальдегида и активность антиоксидантных ферментов. Детали методики изложены ранее [13].

Результаты представлены как $M \pm SEM$. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Прямое действие адриамицина. Адриамицин в перфузат изолированного сердца вводили при средней скорости перфузии около 10 мл/мин/г, при этом следили за изменениями сократительной функции и перфузионного давления. Доза адриамицина 1 мкМ вызывала минимальные, а 3 мкМ – значительные изменения. Перфузионное давление, характеризующее в данных условиях опыта сопротивление коронарных сосудов, начинало возрастать практически сразу после введения 3 мкМ адриамицина и нарастало до конца введения (рис. 1). Сократительная функция осталась неизменной после введения 1 мкМ адриамицина, но развиваемое давление и максимальная скорость его развития ($+dP/dt$) к концу введения были достоверно снижены на 8 ± 2 и $13 \pm 5\%$ соответственно. Более высокая доза адриамицина (3 мкМ) достоверно снижала ИСФ, начиная уже с 15-й минуты (рис. 2), при этом снижение развиваемого давления было более выражено, чем замедление частоты сокращений. Как $+dP/dt$, так и $-dP/dt$ снижались в такой же степени, как и развиваемое давление. При действии этой дозы адриамицина наблюдали прирост минимального диастолического давления на 41 мм рт. ст., причем динамика и степень прироста близко соответствовали росту перфузионного давления.

Оценивали также реакцию сердца на двукратное повышение скорости перфузии до и после введения адриамицина. Известно, что при этом возрастает развиваемое давление (феномен Грегга), как полагают, вследствие открытия чувствительных к растяжению кальциевых каналов. Сердца, получившие 1 мкМ адриамицина, реагировали на эту функциональную нагрузку значительно меньшим приростом развиваемого давления (рис. 3), а после введения 3 мкМ адриамицина – даже его снижением при высоком потоке. Реакция перфузионного давления также сильно различалась при действии двух концентраций адриамицина: под влиянием 3 мкМ оно сильно возросло, а при введении 1 мкМ рост был незначителен (рис. 4).

Раннее действие адриамицина. Через 2 ч после изоляции сердца крыс, получивших 2,2 мг/кг адриамицина, почти все показатели сократительной функции оказались практически одинаковыми, лишь перфузионное давление было выше, чем в контрольной группе, на 12% при средней скорости перфузии и на 26% – при высокой скорости перфузии (120 ± 6 мм рт. ст. против 95 ± 3 мм рт. ст., $p < 0,01$). Этот результат был идентичен данным предыдущей серии, в то время как воздействие на сократительную функцию было сглаженным.

Протокол опытов данной серии включал определение антиоксидантной защиты миокарда при окислительном стрессе, создаваемом введением H_2O_2 . При этом развиваемое давление и ИСФ быстро снижались, причем в опытах на сердцах получивших адриамицин крыс это снижение становилось достоверно более резким после 20 мин введения H_2O_2 (рис. 5). Частота сердечных сокращений в обеих группах была более устойчивой к действию H_2O_2 и практически не изменялась.

Рис. 1. Влияние интракоронарного введения адриамицина на перфузионное давление (мм рт. ст.) изолированного сердца крыс.

Здесь и на рис. 2–4: контроль – без инфузии, кружки, $n=10$; 1 мкМ адриамицина – квадраты, $n=9$; 3 мкМ адриамицина – треугольники, $n=8$. Величины представлены как $M \pm SEM$.

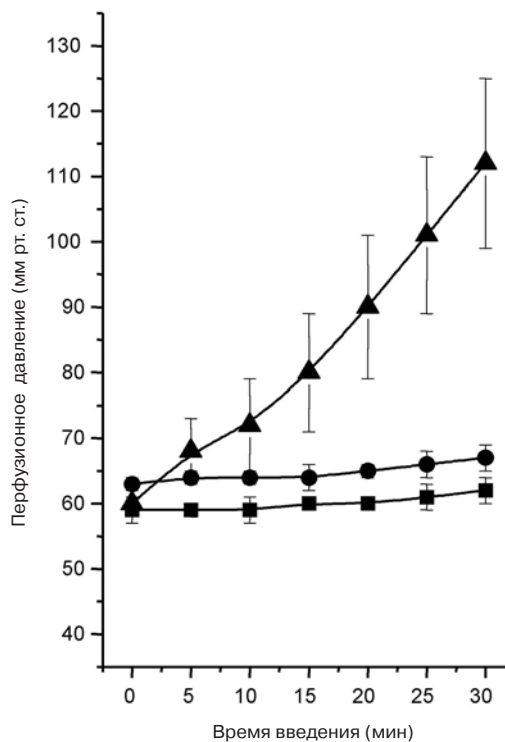
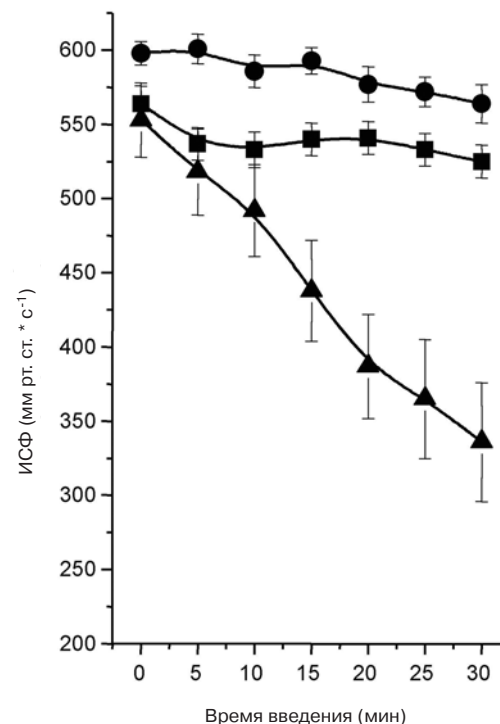


Рис. 2. Влияние интракоронарного введения адриамицина на ИСФ изолированного сердца крыс.



Примечательно, что в обеих группах более глубокое снижение развиваемого давления происходило в опытах с высоким перфузионным давлением, коэффициент корреляции между этими величинами в контроле и группах адриамицина составлял 0,61 и 0,65 соответственно.

Рис. 3. Зависимость перфузионного давления изолированного сердца крыс от скорости перфузии после удаления адриамицина из перфузата.

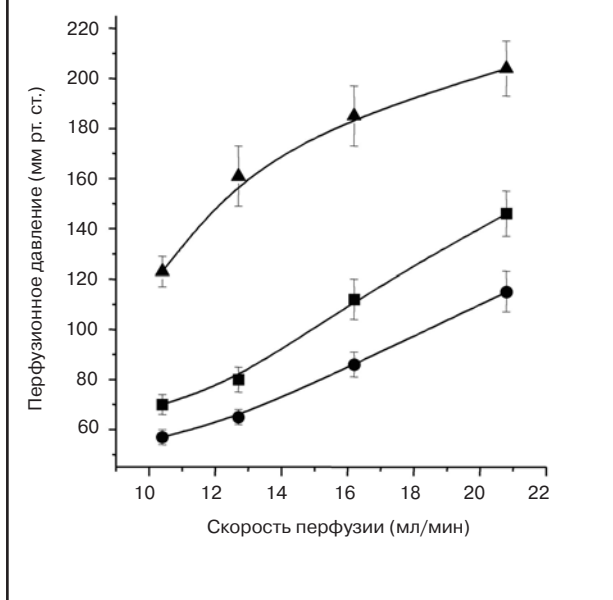
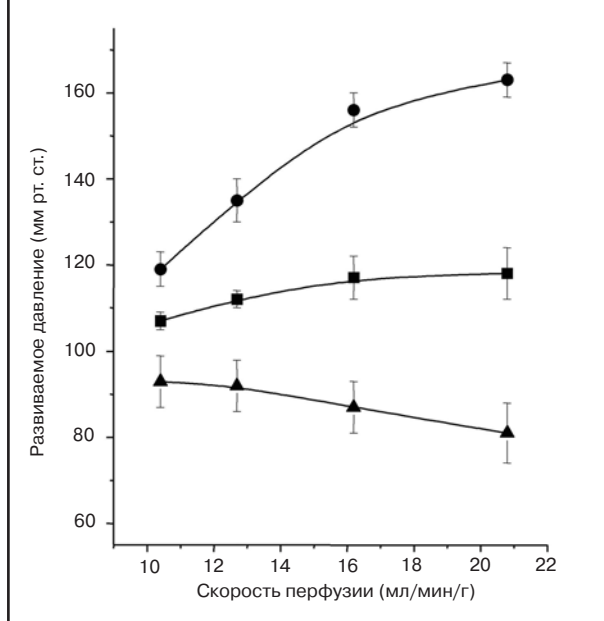


Рис. 4. Зависимость развиваемого давления изолированного сердца крыс от скорости перфузии после удаления адриамицина из перфузата.

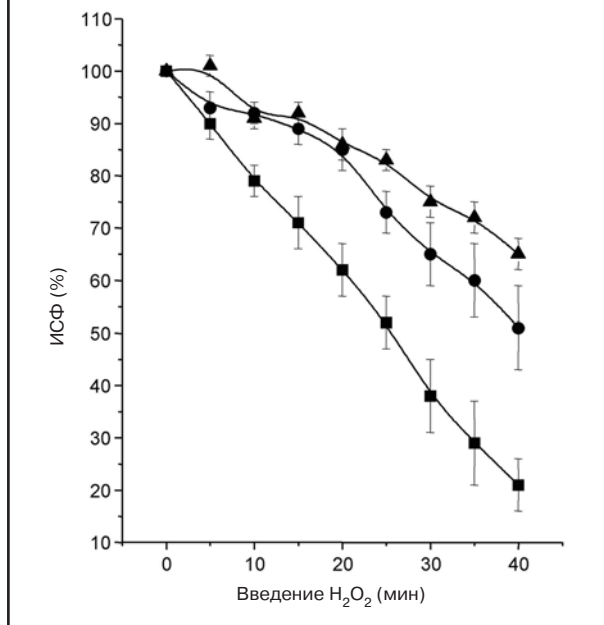


Изменения ультраструктуры миокарда были сходны в обеих группах и в основном вызваны окислительным стрессом [14]. Наиболее типичными изменениями были небольшой периваскулярный отек и расширение контактов между некоторыми кардиомиоцитами. В небольшом количестве кардиомиоцитов отмечены отек саркоплазмы, исчезновение гликогена, в некоторых митохондриях с повышенной плотностью матрикса – плотные стреловидные включения. В образцах миокарда, взятых после завершения опыта, концентрация малонового диальдегида (показателя интенсивности перекисного окисления липидов) после применения адриамицина была достоверно повышена на 23% [15]. При этом активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы не изменялась.

Длительное действие адриамицина. Через 2–3 нед после введения адриамицина показатели сократимости миокарда (развиваемое давление, $+dP/dt$ и ИСФ) были практически идентичны контрольным значениям, однако достоверно ухудшились показатели расслабления миокарда: снижались максимальная $-dP/dt$ на 11% (3040 ± 108 мм рт. ст. против 3400 ± 94 мм рт. ст./с, $p < 0,05$), и индекс расслабления на 14% ($15,0 \pm 0,5$ с⁻¹ против $17,5 \pm 0,5$ с⁻¹, $p < 0,01$), но повышалось минимальное диастолическое давление (7 ± 1 мм рт. ст. против 2 ± 1 мм рт. ст., $p < 0,05$). Перфузионное давление при высокой скорости потока по-прежнему было повышенным – 118 ± 4 мм рт. ст. против 95 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Изменения ультраструктуры миокарда через 2–3 нед после введения адриамицина были небольшими: в некоторых кардиомиоцитах (10–15%) были видны увеличенные набухшие митохондрии с просветленным матриксом, фрагментированными кристами и расширенными каналами саркоплазматического ретикулума. Исследование антиоксидантного статуса миокарда, проведенное аналогичным образом, показало полное восстановление резистентности сократи-

Рис. 5. Динамика показателя ИСФ при введении H_2O_2 в перфузат в контрольной серии опытов (круги, $n=15$) и после введения адриамицина через 2 ч (квадраты, $n=9$) и через 2–3 нед (треугольники, $n=11$).



тельной функции к действию H_2O_2 (см. рис. 5), в то время как биохимические данные остались прежними – повышенный на 34% уровень МДА сочетался с неизменной активностью антиоксидантных ферментов. Последний факт соответствует результату аналогичной работы [16], в то время как удлинение срока действия адриамицина до 4 нед сочеталось с повышенным уровнем активности антиоксидантных ферментов [17].

Обсуждение

Эффекты адриамицина при непосредственном введении в коронарную сеть или *in vivo* за 2 ч до опыта оказались почти идентичными. Наиболее чувствительными функциональными показателя-

ми к действию адриамицина оказалось перфузионное и развиваемое давление. Рост перфузионного давления под влиянием более высоких доз адриамицина (10–30 мкМ) был показан ранее в опытах на изолированном сердце [12, 18, 19]. В наших опытах он также наблюдался при увеличении скорости перфузии после удаления адриамицина из перфузата. В условиях *in vivo* или при перфузии кровью изолированного сосуда повышение скорости потока и обусловленный им рост поверхностного напряжения на эндотелии сопровождались активацией эндотелиальной NO-синтазы с последующим выделением зависимого от эндотелия фактора расслабления и снижением тонуса сосуда [20]. Адриамицин оказывает зависимое от дозы ингибирующее действие на эндотелиальную NO-синтазу [9], в результате снижается образование NO, но возрастает образование супероксида и пероксида водорода [21]. Сродство адриамицина к эндотелиальной NO-синтазе значительно выше, чем с другими редуктазами [9], что может объяснить ранний рост перфузионного давления при действии адриамицина по сравнению с показателями сократительной функции. Следствием повышенного перфузионного давления является увеличение давления в межклеточном пространстве, что, в свою очередь, отражается на диастолическом давлении.

Отрицательный инотропный эффект адриамицина, проявляющийся даже под влиянием его минимальной дозы при повышенной функциональной нагрузке, по-видимому, обусловлен связыванием адриамицина с белками, участвующими в транспорте Ca^{2+} . Адриамицин отличается высоким сродством к рианодинчувствительному белку мембран саркоплазматического ретикулула [8], облегчает выход и снижает запасы Ca^{2+} в ретикулуле, в результате чего может возрастать цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} . При действии высокой дозы адриамицина (50 мкМ) было показано двукратное повышение этой величины в кардиомиоцитах [22]. Подобное изменение зафиксировано также в остром периоде действия адриамицина, после 3 инъекций адриамицина по 2 мг/кг в опытах на изолированном сердце крыс [23]. В участок миокарда ЛЖ вводили экворин – чувствительный к Ca^{2+} флуоресцентный белок – и после проникновения экворина в кардиомиоциты определяли уровень Ca^{2+} в диастоле и систоле. Результаты показали, что систолический уровень Ca^{2+} был повышен при различной скорости перфузии примерно на 40%, кроме того, эти сердца могли поддерживать более высокий систолический уровень Ca^{2+} при сниженной концентрации Ca^{2+} в перфузате или сниженном перфузионном давлении по сравнению с контролем. Однако развиваемое давление оставалось неизменным, что указывает на сниженную кальциевую активацию сократительного аппарата. Такой вывод согласуется с результатами определения кальциевой чувствительности миофибрилл на скинированных волокнах [24]. Примененные адриамицина сдвигало кривую " Ca^{2+} –сила" вправо, т.е. при равном уровне Ca^{2+} сила сокращения была ниже. Дополнительным фактором, ослабляющим сократимость миокарда, может быть сниженное под влиянием адриамицина содержание некоторых белков цитоскелета и внеклеточного матрикса, участвующих в передаче напряжения с клетки на клетку [25].

Наряду с этим нарушается и процесс расслабления, в основе которого лежит транспорт Ca^{2+} из миофибрилл в саркоплазматический ретикулум. Наши данные показали, что непосредственное действие адриамицина на сердце сопровождается более значительным снижением скорости падения давления ($-dP/dt$) по сравнению со скоростью развития давления ($+dP/dt$). Это наблюдение соответствует результатам опытов на кардиомиоцитах: адриамицин в низкой концентрации не влиял на динамику изменения Ca^{2+} в цитоплазме, но увеличивал длительность сокращения и расслабления [26].

Применение пробы с окислительным стрессом, как и функциональной пробы с повышением скорости перфузии, позволило выявить токсическое действие адриамицина даже в минимальных концентрациях. Миокард получивших адриамицин крыс с неизменной сократительной функцией оказался более чувствительным к токсическому действию H_2O_2 . Наиболее естественным объяснением этого феномена является сходство действия адриамицина и H_2O_2 на кальциевый транспорт. Адриамицин нарушал функцию кардиомиоцитов через p38 MAP-киназу, причем эффект блокировался антиоксидантом – витамином С [26]. Известно, что активные формы кислорода в микромолярных концентрациях блокируют кальмодулин, ингибируют рианодиновый рецептор, снижают Ca^{2+} -АТФазную активность саркоплазматического ретикулула и значительно уменьшают запасы Ca^{2+} в нем [27, 28]. Поскольку действие адриамицина на кардиомиоциты в значительной мере реализуется через увеличенное образование активных форм кислорода, избыточное введение H_2O_2 может превышать способность каталазы и глутатионпероксидазы нейтрализовать H_2O_2 . С таким представлением согласуются данные о сниженной резистентности клеток с низкой активностью СОД к действию адриамицина [29], в то время как предварительное введение СОД или глутатионпероксидазы предотвращает развитие апоптоза в эмбриональных кардиомиоцитах, подвергнутых действию адриамицина [30].

Наряду с идентичностью основных результатов действия адриамицина на миокард изолированного сердца и *in vivo* следует отметить и некоторые различия. При введении адриамицина *in vivo* повышенный уровень перфузионного давления сочетался с неизменными показателями сократительной функции, что указывает на повышенную чувствительность коронарных сосудов к действию адриамицина по сравнению с кардиомиоцитами. При сопоставлении данных следует иметь в виду, что эндотелиоциты и гладкомышечные клетки стенки сосуда представляют первый барьер на пути адриамицина в миокард и, следовательно, подвергаются действию повышенных концентраций адриамицина по сравнению с концентрациями в кардиомиоцитах. Хотя доза адриамицина *in vivo* приблизительно соответствовала дозе *in vitro*, однако пиковая концентрация адриамицина *in vivo* быстро снижалась вследствие его связывания с различными тканями, и его концентрация в коронарных сосудах могла быть значительно ниже. Таким образом, несмотря на увеличенную длительность контакта адриамицина с миокардом, острое действие адриамицина на кардиомиоциты *in vivo* может быть слабее, чем на эндотелиоциты.

Замедление расслабления кардиомиоцитов становится очевидным при удлинении действия адриамицина на сердце до 2–3 нед. Оно может быть связано с дополнительным воздействием адриамицина на кальциевый транспорт вследствие связывания адриамицина с кардиолипином, а также последующим нарушением функции мембранных белков. Исследование ультраструктуры миокарда, проведенное через 3 нед после 3-кратного введения адриамицина в дозе 2 мг/кг, выявило, что наиболее часто изменялись мембраны ядер (9%), в меньшей мере – мембраны митохондрий и саркоплазматического ретикулума [12]. Прямым следствием повышенной проницаемости ядерных мембран можно считать факт нахождения мелких митохондрий внутри ядра [25] – феномен, ранее наблюдавшийся у пациентов с патологией сердца [31]. Повышенная проницаемость митохондриальных мембран была обнаружена при биохимическом исследовании митохондрий в сканированных волокнах миокарда крыс, получивших аналогичную дозу адриамицина 2 нед ранее [32]. Это позволяет предположить, что связывание адриамицина с мембранными структурами происходит постепенно, что соответствует представлению о кумулятивном эффекте адриамицина.

Несмотря на указанные изменения, и содержание макроэргических фосфатов (АТФ и фосфокреатина) в сердцах крыс, получивших кумулятивную дозу адриамицина 6 мг/кг за 3 нед до опыта, и максимальное развиваемое давление в изоволюмическом режиме не отличались достоверно от контрольного уровня [33]. Если в тот же срок изолированное сердце выполняло обычную насосную функцию, то его максимальная работа была повышена на 31% за счет более высокого минутного объема [12], основу которого составляло увеличение коронарного потока. Последний факт не соответствует складывающемуся представлению о повышенном тоне коронарных сосудов, сохраняющемся длительное время даже после однократной инъекции адриамицина, и нуждается в специальном рассмотрении.

Как минимум три фактора могут быть причиной данного противоречия.

1. В предыдущем исследовании кумулятивная доза адриамицина составляла 6 мг/кг, т.е. была втрое больше, чем в данной работе. Если даже весьма умеренная однократная доза адриамицина вызывала устойчивое снижение содержания и/или активности киназы легких цепей миозина [25], то тем больше оснований ожидать ослабления тонуса сосудов при 3-кратном увеличении дозы.

2. Максимальный уровень кислородного запроса при выполнении насосной функции значительно выше, чем в изоволюмическом режиме [34]. Метаболический запрос кардиомиоцитов реализуется через увеличенное образование аденозина, усиливающегося при нарушении функции митохондрий. Есть все основания предполагать, что в миокарде получавших адриамицин крыс этот запрос может быть повышенным, что будет сопровождаться более выраженной дилатацией сосудов.

3. Способ воздействия на перфузию миокарда также может быть критическим фактором. В данной работе пусковым фактором было увеличение скорости перфузии, при этом тонус сосудов зависел главным образом от активации эндотелиаль-

ной NO-синтазы, вызванной напряжением сдвига. Функциональная мощность данного механизма в нормальном сердце достаточна для почти полного предотвращения роста тонуса сосудов, но она значительно ослаблена при перфузии солевым раствором из-за сниженной вязкости [20]. Дополнительным фактором, усугубляющим неэффективность данного механизма после адриамицина, служит вызванное им снижение активности эндотелиальной NO-синтазы [9]. В ранее выполненной работе [12] пусковым фактором был рост перфузионного давления, при котором в первую очередь активируется реакция Бейлисса – повышение напряжения гладкомышечных клеток в ответ на рост внутрисосудистого давления [20]. Эта реакция, вероятно, ослаблена в сосудистых клетках сердец крыс, получавших адриамицин, в связи с устойчивым снижением содержания и/или активности киназы легких цепей миозина [25], что также может способствовать снижению тонуса. Таким образом, указанное возрастание минутного объема сердца в подостром периоде действия адриамицина характеризует в большей степени состояние сосудистой стенки, чем сократимость миокарда.

Заключение

Результаты нашей работы показали, что даже однократное воздействие адриамицина оставляет глубокий след в миокарде. Самыми ранними эффектами адриамицина являются повышение тонуса коронарных сосудов и снижение устойчивости сократительной функции миокарда в условиях окислительного стресса. Позже развивается снижение развиваемого давления, сопряженного с замедленным расслаблением. В поздней стадии действия однократной дозы адриамицина (через 2–3 нед) развиваемое давление и его реакция на окислительный стресс стабилизируются, но повышенный тонус и замедленное расслабление миокарда сохраняются. Вероятной основой этих изменений представляется связывание адриамицина с эндотелиальной NO-синтазой и воротным белком саркоплазматического ретикулума, соответственно, или их окислительная модификация вследствие вызванного адриамицином повышенного образования активных форм кислорода. Впоследствии присоединяются явления повышенной проницаемости мембран, вероятно, вследствие связывания адриамицина с кардиолипином. При небольшой кумулятивной дозе адриамицина эти изменения могут быть частично компенсированы, но повышение кумулятивной дозы и срока действия адриамицина может превышать компенсаторные возможности клеток, следствием чего является развитие кардиомиопатии.

Несмотря на исследования, ведущиеся в течение десятилетий, эффективного способа лечения вызванных адриамицином изменений миокарда не найдено. Поэтому следует обратить особое внимание на предотвращение кардиомиопатии. Защита от токсического действия адриамицина может быть достигнута не только такими естественными антиоксидантами, как коэнзим Q₁₀ [35, 36] или его производное Mito-Q [30], но также физической тренировкой [37, 38]. Защитный эффект тренировки авторы связывают с повышенной экспрессией глутатионпероксидазы, в то время как изоформы СОД не изменялись, а уровень перекисно-

го окисления оставался повышенным [38]. Данное наблюдение свидетельствует об адаптивном изменении антиоксидантной системы в миокарде.

**Работа проведена при поддержке
РФФИ гранта 06-04-48203.**

Литература

- Olson RD, Mushblin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990; 4: 3076–86.
- Капелько В.И., Попович М.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий. Кишинев: Штиинца, 1990.
- Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Кетинг Е.В. Антрациклиновая кардиомиопатия. Донецк: ДонГИИИ, 2001.
- Nicolay K, Timmers RJM, Spoelstra E et al. The interaction of adriamycin with cardiolipin in model and rat liver mitochondrial membranes. *Bioch Bioph Acta* 1984; 778: 359–71.
- Goormaghtigh E, Ruyschaert JM. Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Ibid* 1984; 779: 271–88.
- Singal PK, Ilkovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997; 11: 931–6.
- Nobl H, Gille L, Staniek K. The exogenous NADH dehydrogenase of heart mitochondria is the key enzyme responsible for selective cardiotoxicity of anthracyclines. *Z Naturforsch* 1998; 53 (3–4): 279–85.
- Saeki K, Obi I, Ogiku N et al. Doxorubicin directly binds to the cardiac-type ryanodine receptor. *Life Sci* 2002; 70 (20): 2377–89.
- Vasquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N et al. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry* 1997; 36 (38): 11293–7.
- Kapelko VI. Myocardial fibrosis in cardiomyopathy: the possible crucial role in the dilative form. *Exp Clin Cardiol* 2001; 6 (1): 41–9.
- Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondriopathy. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93 (3): 105–15.
- Kapelko VI, Tsyplenkova VG, Khatkevich AN, Beskrovnova NN. Morphological and functional estimation of acute and protracted cardiomyocyte alterations caused by adriamycin in varied doses. *Exp Clin Cardiol* 1999; 4 (1): 35–42.
- Lakomkin VL, Konovalova GG, Kalenikova EI et al. *Biochemistry* 2005; 70: 97–104.
- Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.И. и др. Коэнзим Q защищает миокард крысы при окислительном стрессе, индуцируемом пероксидом водорода. *Биохимия*. 2004; 69 (5): 639–46.
- Lakomkin VL, Konovalova GG, Tsyplenkova VG et al. Acute and prolonged action of adriamycin on the contractile function and antioxidant status of the myocardium. *Exp Clin Cardiol* 2006 (in press).
- Li T, Danelisen I, Bello-Klein A, Singal PK. Effects of probucol on changes of antioxidant enzymes in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Cardiovasc Res* 2000; 46 (3): 523–30.
- Dziegiel P, Murawska-Cialowicz E, Jetbon Z et al. Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzymes in myocardial cells of rats in the course of doxorubicin intoxication. *J Pineal Res* 2003; 35 (3): 183–7.
- Pelikan PC, Weisfeldt ML, Jacobus WE et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional, metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 85: 1058–66.
- Joyeux M, Godin-Ribuot D, Faure P et al. Heat stress protects against electrophysiological damages induced by acute doxorubicin exposure in isolated rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15 (3): 219–24.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность эндотелия. 2006.
- Kalivendi SV, Kotamraju S, Zhao H et al. Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. Effect of antiapoptotic antioxidants and calcium. *J Biol Chem* 2001; 276: 47266–76.
- Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y et al. Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 437–44.
- Kapelko VI, Williams CP, Gutstein DE, Morgan JP. Abnormal myocardial calcium handling in the early stage of adriamycin cardiomyopathy. *Arch Physiol Biochem* 1996; 104: 185–91.
- Kapelko VI, Veksler VI, Gorina MS, Golikov MA. Calcium-dependent changes of the myocardial contractile function at chronic adriamycin treatment. *Acta Physiol Polonica* 1988; 39 (3): 166–74.
- Dudnakova TV, Lakomkin VL, Tsyplenkova VG et al. Alterations in myocardial cytoskeletal and regulatory protein expression following a single doxorubicin injection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (5): 788–94.
- Wold LE, Aberle NS, Ren J. Doxorubicin induces cardiomyocyte dysfunction via a p38 MAP kinase-dependent oxidative stress mechanism. *Cancer Detect Prev* 2005; 29 (3): 294–9.
- Okabe E, Tsujimoto Y, Kobayashi Y. Calmodulin and cyclic adriamycinP-ribose interaction in Ca²⁺ signaling related to cardiac sarcoplasmic reticulum: superoxide anion radical-triggered Ca²⁺ release. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2 (1): 47–54.
- Goldhaber JL, Liu E. Excitation-contraction coupling in single guinea pig ventricular myocytes. *J Physiol [London]* 1994; 477: 135–47.
- Sarvazyan NA, Askari A, Huang WH. Effects of doxorubicin on cardiomyocytes with reduced level of superoxide dismutase. *Life Sci* 1995; 57 (10): 1003–10.
- Kalivendi SV, Konorev EA, Cunningham S et al. Doxorubicin activates nuclear factor of activated T-lymphocytes and Fas ligand transcription: role of mitochondrial reactive oxygen species and calcium. *Biochem J* 2005; 389 (Pt 2): 527–39.
- Engedal H, Jensen H, Saetersdal TS. Ultrastructure of abnormal membrane inclusions in nuclei of human myocardial cells. *Br Heart J* 1977; 39: 145–51.
- Kapelko V, Khatkevich A, Benevolensky D, Belikova Y. Cardiac pump function and mitochondrial respiration at early doxorubicin treatment and withdrawal. *Exp Clin Cardiol* 1999; 4 (3): 147–51.
- Капелько В.И., Хаткевич А.Н., Дворянцев С.Н. и др. Сохранительная функция и энергетический метаболизм сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии. *Кардиология*. 1997; 37 (2): 31–5.
- Kapelko VI, Kupriyanov VV, Novikova NA et al. The cardiac contractile failure induced by chronic creatine and phosphocreatine deficiency. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 465–79.
- Quiles JL, Huertas JR, Battino M et al. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology* 2002; 180 (1): 79–95.
- Conklin KA. Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4 (2): 110–30.
- Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289 (2): R424–31.
- Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Low intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J Appl Physiol* 2005; 100: 519–27.

С.Ф.Дугин, Н.В.Анищенко, З.С.Агаджанян, Р.Ш.Бибилашвили, Т.Х.Гурская,
Я.Г.Гурский, М.А.Звягинцева, Т.К.Люкова

Стрессогенная потенциация трансинтестинального антигенного транспорта как физиологическая основа развития системных и локальных воспалительных процессов

Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Цель исследования. Проверка гипотезы о роли стрессогенной потенциации трансинтестинального антигенного транспорта (ТАТ) в развитии системной воспалительной реакции.

Материал и методы. Проведено количественное исследование влияния на ТАТ острого стресса (электрокожная стимуляция, иммобилизация) и хронической патологии (тетрахлорметановый гепатоз). Флюоресцирующие бактерии и микросферы вводили интрагастрально и их содержание во внутренних органах определяли гистологически, микробиологически и флуориметрически.

Результаты. У крыс, подвергшихся электрокожной стимуляции, флюоресцирующие бактерии были обнаружены в пейеровых бляшках, селезенке и печени. Иммобилизация вызывала не только значительное увеличение транслокации микросфер в органы ретикулоэндотелиальной системы, но, кроме того, микросферы были выявлены в почках. Статистический анализ позволил выявить прямую зависимость между количеством микросфер в печени и уровнем С-реактивного белка в крови с коэффициентом корреляции 0,999 ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные результаты подтвердили исходную гипотезу о том, что стрессогенные воздействия сопровождаются выраженной активацией ТАТ и развитием системной воспалительной реакции, а также миграцией микросфер в почки.

Ключевые слова: Трансинтестинальный антигенный транспорт, бактерии, флюоресцентные микросферы, электрокожная стимуляция, иммобилизация, тетрахлорметановый гепатоз, С-реактивный белок.

*S.F. Dugin, N.V. Anishchenko, Z.S. Agadzhanyan, R.Sh. Bibilashvili, T.Kh. Gurskaya,
Ya.G. Gursky, M.A. Zvyagintseva, T.K. Lyukova*
Institute of Experimental Cardiology, Moscow

STRESS-INDUCED TRANSINTESTINAL ANTIGENIC TRANSPORT POTENTIATION AS THE PHYSIOLOGICAL BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC AND LOCAL INFLAMMATORY PROCESSES

Aim. To the hypothesis that stress-induced potentiation of transintestinal antigenic transport (TAT) plays a role in the development of a systemic inflammatory reaction.

Materials and methods. Acute stress (electrodermal stimulation, immobilization) and chronic disease (tetrachloromethane hepatosis) were estimated for impact on TAT. Fluorescent bacteria and microspheres were intragastrically administered and their visceral content was determined histologically, microbiologically, and fluorimetrically.

Results. In the rats exposed to electrodermal stimulation, fluorescent bacteria were detected in Peyer's plaques, spleen, and liver. Immobilization caused not only a significant increase in the translocation of microspheres into the reticuloendothelial organs, but the microspheres were also found in the kidneys. Statistical analysis established a direct correlation between the number of hepatic microspheres and the blood level of C-reactive protein with a correlation coefficient of 0.999 ($p < 0.01$).

Conclusion. The findings have validated the hypothesis that stressor effects are accompanied by the pronounced activation of TAT, the development of a systemic inflammatory reaction, and the migration of microspheres into the kidneys.

Key words: transintestinal antigenic transport (TAT), bacteria, fluorescent microspheres, electrodermal stimulation, immobilization, tetrachloromethane hepatosis, C-reactive protein.

Микробы и их токсины проникают в ткани и кровь не посредством шприца или другого инструмента. Они должны сами проложить себе путь сквозь кожу и слизистые оболочки...

ИИМечников

Хотя ведущая роль воспаления в развитии атеросклероза [1] и других сердечно-сосудистых заболеваний является общепризнанной, однако природа ключевых процессов инициации воспалительных процессов остается неизвестной, в частности это касается механизмов повышения содержания в крови такого прогностически важного фактора, как С-реактивный белок (СРБ) [2]. Согласно современным представлениям активация синтеза СРБ гепатоцитами обусловлена действием интерлейкина-6, секретируемого купферовскими клетками в ответ на действие бактериальных эндотоксинов при развитии инфекционного процесса. Однако причины умеренного повышения концентрации СРБ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при отсутствии острой инфекции или травмы не установлены.

В большинстве экспериментальных исследований для активации синтеза белков острой фазы используют искусственное введение различных соединений бактериальной природы (липополисахариды, пептидогликаны, ДНК), однако, как отмечал Н.Н.Аничков, полученные таким способом результаты не позволяют выяснить то, "каким образом и при каких условиях на самом деле происходит проникновение микробов в организм и их дальнейшее распространение в нем..." [3]. Традиционно считается, что острый стресс оказывает иммуномодулирующее действие (реципрокность взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем), в частности, обусловленное противовоспалительным действием глюкокортикоидов. Однако в конце XX века было показано, что влияние стресса на иммунную систему носит более сложный характер и необходимо учитывать участие в стрессогенной реакции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с находящимися в нем бактериями [4]. В частности, T.Deak и соавт. показали провоспалительный эффект умеренного острого стресса – через 24 ч после электрокожной стимуляции у крыс происходило значительное повышение содержания в крови гаптоглобина – одного из белков острой фазы [5]. Авторы не нашли объяснения этому факту. С нашей точки зрения, возможный механизм связан со стрессогенной потенциацией бактериальной транслокации (БТ) – переходом бактерий из кишечника во внутреннюю среду [4]. Экспериментально было показано, что БТ может выявляться не только при шокогенных воздействиях [4], но и при действии умеренного стресса [6, 7]. После 4-часовой иммобилизации живые кишечные бактерии были выявлены у мышей в брыжеечных узлах, селезенке и печени [7]. В середине 90-х годов XX века был выяснен основной клеточный механизм БТ – трансцитоз бактерий специализированными М-клетками кишечного эпителия [8]. Особенностью М-клеток является то, что они захватывают и транспортируют к лимфоидной ткани из просвета кишки различные антигены (бактерии, микрочастицы) – выполняют функцию трансинтестинального антигенного транспорта (ТАТ). Остается открытым вопрос о функциональном значении ТАТ.

Целью данной работы была проверка гипотезы о роли стрессогенной потенциации ТАТ в развитии системной воспалительной реакции.

Материал и методы

Для качественной оценки функции ТАТ у крыс линии Спрэйг-Доули использовали бактерии *E. coli*, синтезирующие зеленый флюоресцирующий белок (ЗФБ). В данной работе использовали штамм *E. coli* K-12 JM109. Клетки *E. coli* K-12 JM109 трансформировались последовательно двумя плазмидами: p1588 (имеющей p15A репликон и сообщающей бактериям устойчивость к канамицину и несущей ген tRNA^{4Arg}) и p802 (имеющей pTZ-версию репликона ColEI, сообщающей бактериям устойчивость к ампицилину и кодирующей белок ЗФБ). Плазмида p802 представляет собой вектор pTZ19, содержащий кодирующую ЗФБ-вставку из плазмиды pGFP (BD Clontech, США). Интрагастрально крысам вводили 1 мл жидкой питательной среды с *E. coli* K-12 JM109 в дозе 1×10^8 бактерий/мл. Для вызова стрессогенной БТ проводили сверхпороговую электрокожную стимуляцию находящихся в камере крыс в течение 1 ч по 5 с (40 вольт) с интервалом в 30 с. Шесть крыс (опыт) подвергли электрокожной стимуляции. Четырех крыс (контроль) не подвергали каким-либо воздействиям. Через 24 ч крыс декапитировали. Производили взятие пейеровых бляшек, брыжеечных лимфатических узлов (БЛУ) и ткани печени, которые анализировали гистологически и бактериологически. Из гомогенатов органов производили посевы на питательную среду, содержащую ампицилин, канамицин, и инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 ч.

Для количественной характеристики процесса ТАТ у крыс нами были использованы флюоресцентные микросферы [9]. Преимуществом их использования является отсутствие деградации в организме, что позволяет визуализировать микросферы во внутренних органах. За 0,5 ч до иммобилизации крысам внутривенно вводили флюоресцентные микросферы (Carboxylate BB 1,75 micron Microspheres, Polysciens, Inc.) в дозе 1×10^9 частиц. Через 24 ч крыс декапитировали.

В третьей серии экспериментов изучали влияние иммобилизационного стресса на ТАТ у крыс на фоне гепатита. Модель гепатита воспроизводили путем 5-кратного в течение 10 дней перорального введения тетрахлорметана в виде 50% раствора в оливковом масле в дозе 1000 мг/100 г массы тела крысы. Тетрахлорметан вводили в 16-00 ч на пике активности микросомального цитохрома. Контрольную группу составляли животные, которые получали эквивалентное количество оливкового масла. На 10-й день эксперимента внутривенно вводили флюоресцентные микросферы в дозе 1×10^9 частиц. Через 24 ч крыс декапитировали. Кровь центрифугировали при 5000 g 10 мин при 4°C для получения сыворотки, которую использовали для определения активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамиламинотрансферазы и содержания билирубина с помощью наборов "Pliva-Lachema" на спектрофотометре Hitachi 557.

У крыс после декапитации выделяли брыжеечные лимфатические узлы, селезенку, печень, почки и легкие. Органы гидролизировали с помощью 4 N водного раствора калия гидроксида в течение 48 ч. На поверхность раствора наносили 1,5 мл изопропанола. По окончании процедуры гидролизованную смесь центрифугировали (10000 g/10 мин). Осадок (микросферы) дважды промывали фосфатным буфером pH 7,4, с последующим центрифугированием (10000 g/10 мин). Флюорес-

Таблица 1. Содержание микросфер во внутренних органах крыс

Группы животных	Органы, количество микросфер 1×10^5 частиц на 1 г ткани			
	БЛУ	печень	селезенка	почки
Контроль (n=10)	1,9±0,2	0,1±0,03	0,2±0,04	0
Иммобилизация (n=10)	3,5±0,6*	1,2±0,2*	0,72±0,07*	0,19±0,02*
Гепатит (n=10)	4,1±0,4*	1,9±0,4*	0,81±0,05*	0,26±0,04*
Гепатит + иммобилизация (n=10)	4,9±0,8*	2,4±0,2*	0,86±0,05*	0,45±0,08*

* – $p < 0,05$ относительно контроля.

центную метку экстрагировали при помощи Cellosolve (2-Ethoxyethanol) (Aldrich, ФРГ) [10]. В экстракте методом добавок определяли уровень флюоресценции, используя флуориметр Hitachi 557 ($\lambda_{ex}=320$ нм, $\lambda_{em}=415$ нм). В качестве добавок использовали раствор Cellosolve с известной концентрацией флюоресцентной метки.

Для оценки состояния иммунной системы определяли концентрацию СРБ и ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови методом латекс-агглютинации [11] при помощи коммерческих наборов ("Имтек", Россия).

Исследование гистологических срезов органов (6 мкм) проводили на микроскопе "ZEISS" AXIOVERT 200 M, со стандартным набором светофильтров, регистрация изображения программой Axio Vision 3,1.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы Bio-Stat по U-критерию Манна–Уитни; различия считались достоверными при $p < 0,05$. При множественных сравнениях учитывали коррекцию Бонферрони. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

В первой серии экспериментов была проведена проверка нашего предположения о возможной роли стрессогенной БТ в развитии системной воспалительной реакции на кратковременную ноцицептивную стимуляцию, выявленную в работе T.Deak и соавт. [5]. Крысам за полчаса до стрессогенного воздействия внутрижелудочно вводили синтезирующие ЗФБ бактерии, которые через сутки были выявлены у 5 из 6 крыс в лимфатических узлах, что подтвердило наше предположение. Кроме того, гистологически бактерии были выявлены в печени стрессированных крыс (рис.1).

Во второй серии экспериментов изучали возможную роль стрессогенной активации ТАТ в развитии системных и локальных воспалительных реакций с использованием флюоресцентных микросфер (табл. 1). Иммобилизация вызывала значительное увеличение транслокации микросфер в органы ретикулоэндотелиальной системы, наибольший прирост был выявлен в печени (рис. 2), кроме того, микросферы были выявлены в почках (рис. 3). Уровни СРБ и РФ в плазме крови повысились в ответ на иммобилизацию, а также при экспериментальном гепатите (табл. 2).

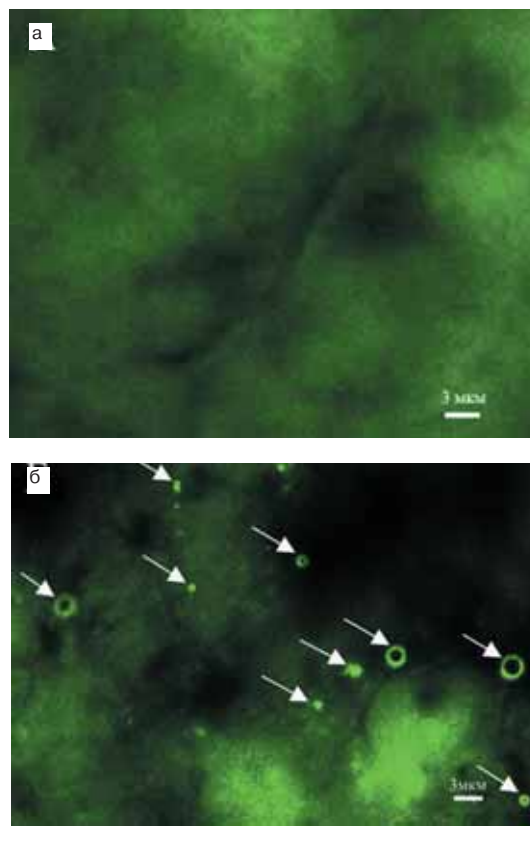
Хроническое введение тетрахлорметана вызывало повреждение печени, о чем свидетельствовало достоверное увеличение (в 3–8 раз) в сыворотке крови активности печеночных ферментов и повышение содержания билирубина в сыворотке крови в 1,5 раза (относительно показателей контрольной группы). У крыс с гепатитом выявлено значительное увеличение количества флюоресцентных микросфер в органах (см. табл. 1) при сравнении с органами контрольной группы. Иммуобилизация на фоне гепатита вызывала допол-

Таблица 2. Уровень СРБ и РФ в сыворотке крови крыс

Группы животных	Показатель	
	СРБ (мкг/мл)	РФ (МЕ/мл)
Контроль (n=10)	0,5±0,02	0,9±0,05
Иммуобилизация (n=10)	3,3±0,05*	3,1±0,07*
Гепатит (n=10)	5,6±0,03*	5,1±0,05*
Гепатит + иммобилизация (n=10)	7,0±0,05*	6,2±0,09*

* – $p < 0,05$ относительно контроля.

Рис. 1. Флюоресцентная микроскопия гистологических срезов печени контрольного (а) и стрессированного (б) животного. Стрелками обозначены флюоресцирующие *E. coli* K-12 JM109.



нительное повышение количества микросфер во внутренних органах крыс (см. табл. 1), а также уровней СРБ и РФ в сыворотке их крови (см. табл. 2). Статистический анализ позволил выявить прямую зависимость между количеством микросфер в печени и уровнем СРБ в крови с коэффициентом корреляции 0,999 ($p < 0,01$).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают обоснованность высказанной нами гипотезы о роли стрессогенной активации ТАТ в запуске системных и локальных воспалительных процессов. Механизм стрессогенного запуска синтеза белков ост-

Рис. 2. Флюоресцентная микроскопия гистологического среза печени крысы. Стрелки указывают на флюоресцентные микросферы.

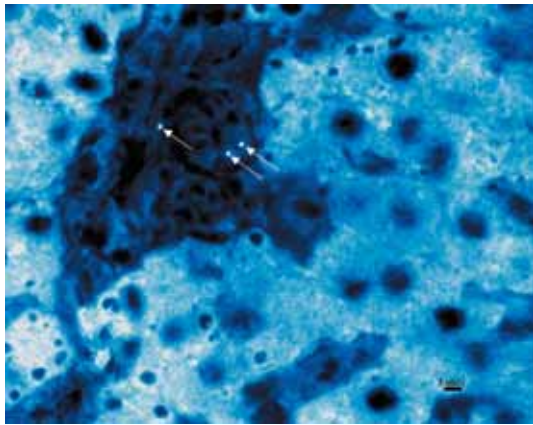
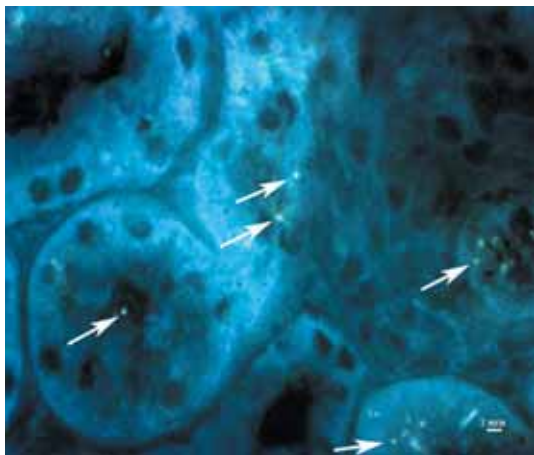


Рис. 3. Флюоресцентная микроскопия гистологического среза почки крысы. Стрелки указывают на флюоресцентные микросферы.



рой фазы гепатоцитами можно представить следующим образом: любой стрессогенный фактор (психологический, физический) вызывает активацию ТАТ, что увеличивает поступление в организм бактерий из кишечника (эндиогенных в случае дисбактериоза или экзогенных в случае контаминации пищи или воды) – бактерии из лимфатических узлов попадают в ретикулоэндотелиальную систему, что приводит к активации синтеза интерлейкина-6 купферовскими клетками, который в свою очередь активирует экспрессию белков острой фазы гепатоцитами. Наличие активации ТАТ у крыс с локальными воспалительными процессами – гепатитом, а также с адьювантным артритом (по нашим предварительным результатам, у них транслокация микросфер в печень увеличена более чем в 100 раз) при пропорциональном повышении содержания СРВ в крови, показывает, что такой механизм активации синтеза печеночных маркеров воспаления носит общий характер.

На рис. 2 и 3 приведены гистологические доказательства миграции перорально введенных микросфер соответственно в печень и почки крыс после иммобилизационного стресса. Наличие микросфер за пределами ретикулоэндотелиальной системы показывает возможный механизм развития

локальных воспалительных процессов, обусловленных миграцией бактерий из ЖКТ, например в случае бактериальной контаминации питьевой воды, приводящей к развитию у людей дисфункции почек (микроальбуминурия) и артериальной гипертензии [12]. Поскольку микросферы не обладают какими-то биологическими свойствами для преодоления гистогематических барьеров, то эти результаты убедительно доказывают, что ведущую роль в распространении кишечных антигенов играют эндогенные механизмы, на что указывал еще И.И.Мечников: "...(фагоциты) выполняют иногда вынужденную роль распространителя заразы по телу" [13]. Изучение механизмов такой инверсии иммунных функций является в настоящее время одной из важнейших задач биомедицинских исследований, решение которой позволит понять патогенез таких заболеваний, как инфекционный эндокардит и бактериальный пиелонефрит.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№05-04-49844) и Президента РФ (№НШ-8521.2006.7).

Литература

- Ross R. *Atherosclerosis – an inflammatory disease.* *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115–26.
- Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. *What does minor elevation of C-reactive protein signify?* *Am J Med* 2006; 119 (2): 166e17–28.
- Аничков Н.Н. *Об одном новом направлении экспериментальных исследований в области инфекционной патологии.* *Арх. пат. биол. наук.* 1937; 45 (2): 45–52.
- Deitch EA, Bridges RM. *Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut.* *J Surg Res* 1987; 42 (5): 536–42.
- Deak T, Meriwether JL, Fleshner M et al. *Evidence that brief stress may induce the acute phase response in rats.* *Am J Physiol* 1997; 273 (6): R1998–2004.
- Гриценко ВА, Брудатов ЮА, Журлов О.С., Чертков КЛ. *Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей, при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса.* *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол.* 2000; 1: 37–41.
- Ando T, Brown RF, Berg RD, Dunn AJ. *Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism.* *Am J Physiol* 2000; 279 (6): R2164–72.
- Neutra MR. *Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system.* *Am J Physiol* 1998; 274 (5): G785–91.
- Ebel JP. *A method for quantifying particle absorption from the small intestine of the mouse.* *Pharm Res* 1990; 7 (8): 848–51.
- Raab S, Thein E, Harris AG, Messmer K. *A new sample-processing unit for the fluorescent microsphere method.* *Am J Physiol* 1999; 276 (5): H1801–6.
- Рулева Н.Ю., Люкова Т.К., Тарабарко Н.В. и др. *Структура С-реактивного белка, экскретированного в мочу при ранних кризах отторжения.* *Бюлл. экпер. биол. мед.* 2003; 135 (3): 291–3.
- Garg AX, Moist L, Matsell D et al. *Risk of hypertension and reduced kidney function after acute gastroenteritis from bacteria-contaminated drinking water.* *CMA J* 2005; 173 (3): 261–8.
- Мечников И.И. *Невосприимчивость в инфекционных болезнях.* *Академ. собр. соч. М., 1953; 8: 349.*

С.А.Габрусенко, Ю.В.Сафрыгина, А.Г.Овчинников, В.П.Масенко, В.Г.Наумов,
Ф.Т.Агеев, Ю.Н.Беленков

Клинико-гемодинамический статус и сердечные натрийуретические пептиды в плазме крови больных гипертрофической кардиомиопатией

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

Цель исследования. Изучение взаимосвязи основных клинико-гемодинамических показателей и уровней натрийуретических пептидов (НУП) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материалы и методы. У 110 больных ГКМП (средний возраст $41,8 \pm 13,9$ года) с обструктивной ($n=52$) и необструктивной ($n=58$) формами заболевания в ходе общеклинического обследования в плазме крови определяли концентрации N-концевых предшественников мозгового и предсердного НУП (NT-проМНП, NT-проПНП) и проводили комплексное эхокардиографическое исследование.

Результаты. Содержание НУП в крови не зависело от возраста пациентов, сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и его размеров. Пациенты с обструкцией выносящего тракта ЛЖ имели более высокие функциональный класс сердечной недостаточности, толщину и массу миокарда ЛЖ, больший размер левого предсердия, чем пациенты с необструктивной формой заболевания. Повышенные уровни NT-проПНП и NT-проМНП в плазме крови коррелировали с тяжестью сердечной недостаточности и диастолической дисфункции ЛЖ, степени выраженности гипертрофии ЛЖ и митральной регургитации, степени обструкции выносящего тракта ЛЖ. Умершие пациенты ($n=6$) характеризовались более высоким уровнем НУП в крови, чем выжившие.

Заключение. У пациентов с ГКМП повышенное содержание NT-проМНП и NT-проПНП в плазме крови коррелирует с тяжестью как диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда ЛЖ, так и гемодинамических и функциональных нарушений.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, натрийуретические пептиды, диастолическая функция.

S.A. Gabrusenko, Yu.V. Safrygina, A.G. Ovchinnikov, V.P. Masenko, V.G. Naumov, F.T. Ageyev,
Yu.N. Belenkov

Institute of Experimental Cardiology, Moscow

THE CLINICAL AND HEMODYNAMIC STATUS AND PLASMA ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Aim. To study a relationship of the major clinical and hemodynamic parameters and the levels of natriuretic peptides (NUP) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Materials and methods. In 110 patients (mean age 41.8 ± 13.9 years) with obstructive ($n = 52$) and non-obstructive ($n = 58$) HCM, the plasma concentrations of N-terminal precursors of brain and atrial NUP (NT-proBNP, NT-proANP) were measured during a physical study, and a complex echocardiographic study was made.

Results. The blood content of NUP did not depend on the patients' age, the contractile function of the left ventricle (LV) and its sizes. The patients with LV outflow tract obstruction had a higher heart failure functional class, more increased LV myocardial thickness and mass, a larger size of the left atrium than those with the non-obstructive form of the disease. The plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP correlated with the severity of cardiac failure and LV diastolic dysfunction, the degree of manifestation of LV hypertrophy and mitral regurgitation, and the degree of LV outflow tract obstruction. The deceased patients ($n = 6$) had higher blood NUP levels than the survivors.

Conclusion. In patients with HCM, the elevated plasma levels of NT-proBNP and NT-proANP correlate with both the severity of LV diastolic dysfunction and hypertrophy and the magnitude of hemodynamic and functional disorders.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, natriuretic peptides, diastolic function.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), отнесенная согласно современной классификации [1] в разряд первичных кардиомиопатий, является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно ухудшающимся течением. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями – диастолическая дисфункция на фоне массивной гипертрофии миокарда левого (ЛЖ) и/или правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), с частым развитием обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), с ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце [2–4]. При ГКМП прогноз variabelен, в силу чего одной из основных проблем является стратификация риска фатальных осложнений заболевания, поиск доступных прогностических предикторов и критериев оценки эффективности проводимого лечения [5].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о потенциальной возможности определения уровней циркулирующих натрийуретических пептидов (НУП) в качестве биохимических маркеров выраженности миокардиальной дисфункции и предикторов прогноза у больных с сердечно-сосудистой патологией. Доказано, что высокое содержание НУП в плазме крови является ранним и чувствительным маркером дисфункции ЛЖ, коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности (СН) [6–8], а также свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода у больных с СН и острым коронарным синдромом [9–11].

У пациентов с ГКМП также установлено повышение уровней НУП, предположительно из-за гипертрофии миокарда, повышения давления наполнения ЛЖ, обструкции ВТЛЖ [12, 13]. Тем не менее неясен вклад каждого из этих компонентов в генез повышенной секреции пептидов, требуется дальнейшее изучение вопросов сопоставления особенностей клинико-гемодинамического статуса и уровней НУП у пациентов с ГКМП.

Целью настоящего исследования было комплексное изучение основных клинико-гемодинамических показателей и уровней НУП в плазме крови больных ГКМП.

Материалы и методы

Обследовали 110 пациентов (69 мужчин и 41 женщина, средний возраст $41,8 \pm 13,9$ года) с диагнозом ГКМП, поставленным с учетом рекомендаций Международного комитета (ACC/ESC) экспертов по ГКМП [5]. Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее запись ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) и определение в крови концентраций N-концевых фрагментов предшественников мозгового и предсердного НУП (NT-проМНП и NT-проПНП). Пациентов включали в исследование в ходе стационарного наблюдения через 5–7 сут после отмены ранее проводимой лекарственной терапии.

У 52 (47%) пациентов была выявлена обструктивная форма заболевания, установленная на основании данных о превышении максимального градиента давления в ВТЛЖ – 25 мм рт. ст. У 9 (8,2%) пациентов наблюдалась постоянная, а у 13 (11,8%) – пароксизмальная форма мерцательной аритмии (МА).

ЭхоКГ регистрировали на ультразвуковом приборе HDI 5000 фирмы "Philips". В ходе исследования рассчитывали стандартные одно- и двухмерные показатели функции ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по методу площадь/длина. Кроме того, оценивали доплеровские параметры диастолической функции (ДФ) ЛЖ: время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР); максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Градиент давления в ВТЛЖ определяли по стандартной методике с помощью непрерывно-волнового доплеровского исследования. Помимо этого, учитывая частое возникновение недостаточности митрального клапана у пациентов с ГКМП, в каждом случае оценивали степень митральной регургитации. При этом учитывали как глубину проникновения регургитирующей струи в полость левого предсердия (ЛП) и ширину ее перешейка, так и плотность регургитирующего потока.

Поскольку при МА наполнение ЛЖ в большей степени зависит от гемодинамической нагрузки на ЛЖ, нежели от собственно диастолических свойств его, у 9 пациентов с постоянной формой МА ДФ не оценивали. Кроме того, еще у 3 пациентов имелись технические сложности с определением приемлемого качества трансмитрального потока. У 98 исследуемых на основании анализа параметров трансмитрального потока, данных центральной гемодинамики и клинической картины определяли типы диастолического наполнения ЛЖ: нормальный, с нарушенной релаксацией, псевдонормальный или рестриктивный (критерии диагностики адаптированы из [14]).

Известно, что НУП перед высвобождением в кровяное русло расщепляются на биологически активные С-концевые и неактивные N-концевые фрагменты. Последние отличаются более продолжительным периодом полувыведения и более высокой концентрацией в плазме крови, что делает определение их содержания более удобным для диагностики, нежели определение содержания С-концевых фрагментов [15–17]. В настоящей работе мы определяли уровни именно N-концевых предшественников НУП.

Образцы венозной крови пациентов помещали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), и после центрифугирования полученную плазму немедленно замораживали и хранили при температуре -70°C до выполнения анализа. Уровни NT-проМНП и NT-проПНП в плазме определяли иммуноферментным методом с помощью наборов "NT-proBNP" и "NT-proANP(1-98)" фирмы "Biomedica" (Австрия). Согласно данным фирмы-изготовителя набора верхняя граница нормы для NT-проМНП составляет 350 фмоль/мл, а для NT-проПНП – 1945 фмоль/мл. Согласно этим "точкам раздела" повышение уровня предсердного НУП было обнаружено у 96 (87%) пациентов, мозгового – у 85 (77%) пациентов.

Статистическую обработку результатов выполнили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены основные клинико-гемодинамические характеристики обследованных больных ГКМП в целом, а также двух групп в

Таблица 1. Клинико-гемодинамическая характеристика пациентов с ГКМП

Показатель	Все пациенты (n=110)	С обструкцией ВТ ЛЖ (группа 1; n=52)	Без обструкции ВТ ЛЖ (группа 2; n=58)	p
Демографические данные				
Возраст, годы	41,8±13,9	42,3±13,6	41,0±14,3	
Пол, м/ж	69/41	28/24	41/17	НД
ФК СН				
средний	1,9±0,8	2,2±0,7	1,7±0,7	0,001
0	6 (5,4)	1 (1,9)	5 (8,6)	
I	20 (18,2)	6 (11,5)	14 (24,1)	
II	63 (57,3)	29 (55,8)	34 (58,7)	
III	21 (19,1)	16 (30,8)	5 (8,6)	
Ритм сердца				
синусовый	88 (80,0)	39 (75,0)	49 (84,5)	
постоянная МА	9 (8,2)	4 (7,7)	5 (8,6)	
пароксизмы МА	13 (11,8)	9 (17,3)	4 (6,9)	
Данные ЭхоКГ				
ЛП, см	4,3±0,7	4,5±0,8	4,1±0,7	0,01
ЛП/КДР	0,95±0,16	0,99±0,15	0,90±0,15	0,002
КДР, см	4,4±0,6	4,3±0,5	4,4±0,6	НД
КСР, см	2,4±0,5	2,4±0,5	2,5±0,5	НД
ТМЖП, см	2,03±0,39	2,16±0,36	1,86±0,38	0,001
ТЗСЛЖ, см	1,25±0,25	1,32±0,25	1,20±0,25	0,001
ФВ ЛЖ, %	74,4±10,2	76,5±9,9	73,2±8,38	0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	131,7±29,6	141,5±28,5	122,9±28,4	0,0001
Градиент давления ВТЛЖ, мм рт. ст.	31,3±30,7	55,4±39,7	10,2±5,1	
Тип наполнения ЛЖ				
нормальный	n=98	n=47	n=51	
с нарушенной релаксацией	9 (9,2)	2 (4,3)	7 (13,7)	
псевдонормальный	27 (27,6)	13 (27,7)	14 (27,5)	
рестриктивный	50 (51,0)	25 (53,2)	25 (49,0)	
рестриктивный	12 (12,2)	7 (14,9)	5 (9,8)	
NT-проПНП, фмоль/м	4462,0±2564,9	5224,1±2851,4	3748,5±2068,9	0,005
NT-проМНП, фмоль/мл	810,6±689,6	1044,6±855,5	596,1±388,1	0,001

Примечание. ВТ — выносящий тракт; ИММ — индекс массы миокарда; КСР — конечный систолический размер; ЛП — поперечный размер левого предсердия, ТЗС — толщина задней стенки; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ФВ — фракция выброса; NT-проПНП — NT-концевой фрагмент предшественника предсердного НУП; NT-проМНП — NT-концевой фрагмент предшественника мозгового НУП. НД — недостоверно.

Данные представлены как среднее значение по группе ±1 стандартное отклонение; в скобках указан процент от общего числа по группе.

зависимости от наличия/отсутствия обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Признаки СН (II–III функциональный класс – ФК – NYHA) были выявлены у 76% больных, а полное отсутствие функциональных ограничений отмечено лишь у 6 (5,4%) молодых пациентов (у всех отсутствовала обструкция ВТЛЖ). По мере возрастания ФК СН отмечено постепенное достоверное увеличение степени гипертрофии ЛЖ, регистрировали более выраженное расширение полости ЛП, что косвенно свидетельствовало о нарастающей диастолической дисфункции ЛЖ.

Соответственно росту функциональных ограничений отмечено нарастающее повышение содержания сердечных НУП (рис. 1). При этом различия по содержанию NT-проПНП между рассматриваемыми подгруппами пациентов достигали уровня достоверности, начиная уже с I ФК СН, в то время как по содержанию NT-проМНП – со II ФК. Тем не менее в ходе корреляционного анализа было выявлено, что функциональные нарушения высокодостоверно соотносились с уровнем обоих НУП.

Содержание пептидов не зависело от возраста и пола пациентов, сократительной функции ЛЖ и его размеров. Вместе с тем была выявлена умеренная зависимость между уровнями обоих пептидов и типом наполнения ЛЖ, ФК СН, степенью гипертрофии (ИММЛЖ). Слабее, но по-прежнему достоверно уровни НУП были связаны с поперечным размером ЛП, соотношением ЛП/конечный диастолический размер – КДР, величиной градиента давления в ВТЛЖ, рядом отдельных допле-

ровских параметров трансмитрального диастолического потока. Поперечный размер ЛП более тесно соотносился с содержанием NT-проПНП, и степень митральной регургитации достоверно коррелировала только с этим пептидом (табл. 2).

Пациенты с обструктивной формой ГКМП характеризовались более выраженными функциональными нарушениями, большей толщиной и массой миокарда ЛЖ, большими размером ЛП и соотношением ЛП/КДР по сравнению с пациентами без обструкции ВТЛЖ, у них чаще регистрировали постоянную или пароксизмальную форму МА. Состояние больных с обструкцией ВТЛЖ достоверно чаще соответствовало II–III ФК СН, нежели пациентов без такой обструкции (87 и 67% соответственно; $p < 0,05$). Следует особо подчеркнуть, что у этих пациентов отмечен достоверно более высокий средний уровень НУП (см. табл. 1).

У подавляющего большинства (91%) обследованных пациентов были выявлены те или иные диастолические расстройства, а у 63% регистрировалась выраженная диастолическая дисфункция (псевдонормальный или рестриктивный тип наполнения ЛЖ).

Обнаружена связь между степенью диастолической дисфункции и ФК СН. Кроме того, по мере усугубления нарушений ДФ ЛЖ отмечено нарастание гипертрофии миокарда ЛЖ. Псевдонормальный, или рестриктивный тип наполнения ЛЖ (ассоциирующиеся с повышением диастолического давления в полости ЛЖ) был выявлен у 68% пациентов с обструкцией и у 59% без обструкции ВТЛЖ.

Таблица 2. Зависимость содержания НУП от клинко-инструментальных показателей у пациентов с ГКМП (данные корреляционного анализа)

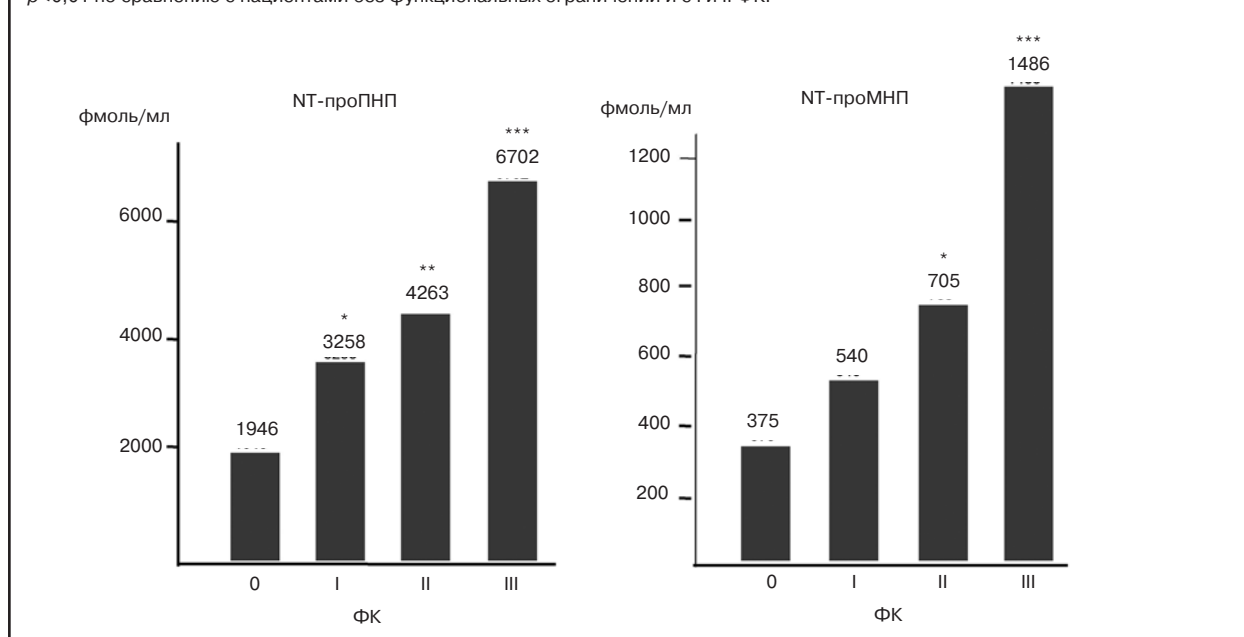
Показатель	NT-проПНП	NT-проМНП
ФК СН	0,51***	0,43***
Поперечный размер ЛП	0,40***	0,19*
Фракция выброса ЛЖ	0,04	-0,07
КДР ЛЖ	0,08	-0,01
КСР ЛЖ	-0,04	-0,02
Соотношение ЛП/КДР	0,35***	0,31***
Толщина МЖП	0,24**	0,34***
Индекс массы миокарда ЛЖ	0,31***	0,48***
Градиент давления в выносящем тракте ЛЖ	0,22*	0,27**
Степень митральной регургитации	0,34***	0,08
Тип наполнения ЛЖ	0,36***	0,32***
<i>Отдельные показатели трансмитрального потока:</i>		
Е/А	0,25*	0,22**
DT	-0,24*	-0,11

Примечание. КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; NT-проПНП – NT-концевой предшественик предсердного НУП; NT-проМНП – NT-концевой предшественик мозгового НУП.

В таблице представлены значения коэффициента корреляции R; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Рис. 1. Средние концентрации N-концевых предшествеников натрийуретических пептидов в плазме крови пациентов с ГКМП в зависимости от ФК СН.

Условные обозначения: 0 – отсутствие функциональных ограничений; 1 – I ФК; 2 – II ФК; 3 – III ФК; * – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без функциональных ограничений, ** – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без функциональных ограничений и с I ФК, *** – $p < 0,01$ по сравнению с пациентами без функциональных ограничений и с I и II ФК.



В целом по мере нарастания нарушений ДФ ЛЖ отмечено увеличение содержания НУП, что видно как при сопоставлении средних концентраций пептидов у пациентов с различной степенью тяжести диастолической дисфункции ЛЖ (рис. 2), так и при проведении корреляционного анализа (см. табл. 2). При этом пациенты с незначительными и тяжелыми нарушениями ДФ ЛЖ достоверно отличались по уровню НУП ($590,2 \pm 428,7$ и $927,2 \pm 811,2$ фмоль/мл для NT-проМНП, $p < 0,01$; $3208,2 \pm 1289,4$ и $4688,9 \pm 2419,8$ фмоль/мл для NT-проПНП, $p < 0,001$).

У 57 (52%) пациентов была зарегистрирована митральная регургитация II степени и выше. При этом у 52 (47%) обследованных отмечена обструкция ВТЛЖ, что подтверждало ключевую роль переднесистолического смещения створки митрального клапана в формировании как систолического градиента давления в ВТЛЖ, так и митральной регургитации.

По мере нарастания митральной недостаточности отмечалось все большее увеличение поперечного размера ЛП: у лиц с незначительной

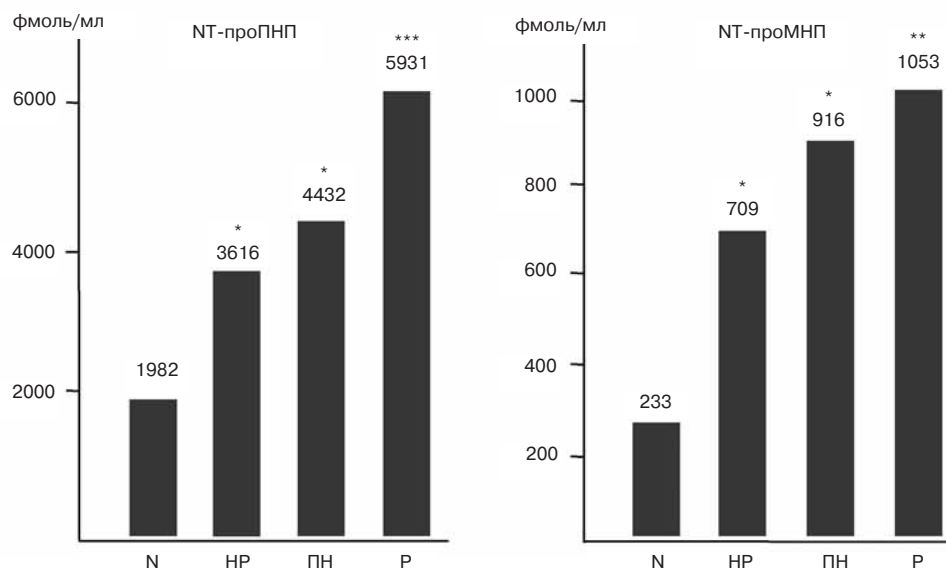
("следовой") регургитацией он составил $4,06 \pm 0,62$ см, с незначительной/умеренной – $4,37 \pm 0,59$ см ($p < 0,05$ по сравнению с размером у пациентов с незначительной регургитацией), с умеренной/тяжелой – $5,35 \pm 0,82$ см ($p < 0,01$ по сравнению с размером у пациентов с менее тяжелыми степенями регургитации). Схожая закономерность была выявлена и в отношении гипертрофии ЛЖ: чем тяжелее была регургитация, тем более выражена гипертрофия. Так, если у больных без регургитации средний ИММЛЖ составил 106 ± 18 г/м², то у пациентов со II степенью ее – 135 ± 26 г/м², а у лиц с III степенью – 149 ± 35 г/м² (в двух последних случаях $p < 0,05$ по сравнению с ИММЛЖ у больных без регургитации).

По мере увеличения тяжести митральной регургитации отмечено нарастающее повышение уровней обоих НУП. При проведении корреляционного анализа обнаружена зависимость только от уровня NT-проПНП.

Наличие МА у пациентов с ГКМП сочеталось с более высоким уровнем NT-проПНП, чем у пациентов, имевших синусовый ритм. Так, при посто-

Рис. 2. Средние концентрации N-концевых предшественников НУП в плазме крови пациентов с ГКМП в зависимости от тяжести диастолической дисфункции ЛЖ.

N – нормальный тип наполнения ЛЖ; НР – наполнение ЛЖ с нарушением релаксации; ПН – псевдонормальный тип наполнения ЛЖ; Р – рестриктивный тип наполнения ЛЖ; * – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с нормальным типом наполнения ЛЖ, ** – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с нормальным типом наполнения ЛЖ и с нарушенной релаксацией ЛЖ, *** – $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с нормальным типом, нарушенной релаксацией и псевдонормальным типом наполнения ЛЖ.



янной форме МА средний уровень пептида составил 7125,2 фмоль/мл, при пароксизмальной форме – 5970,6 фмоль/мл, при синусовом ритме – 4224,7 фмоль/мл. Важно отметить, что подобная динамика NT-проПНП соответствовала изменениям размера ЛП, для которого было характерно постепенное увеличение по мере аритмогенного ухудшения (от синусового ритма к постоянной форме МА) внутрипредсердной гемодинамики. Что же касается NT-проМНП, то в отличие от NT-проПНП между подгруппами пациентов с синусовым ритмом и МА достоверных различий по среднему уровню этого пептида в крови выявлено не было.

За время наблюдения (медиана составила 3 года) скончались 6 пациентов. У 3 из них была постоянная форма МА, а у всех 3 пациентов с синусовым ритмом – рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ. Кроме того, умершие пациенты характеризовались более высоким уровнем НУП, чем выжившие (NT-проПНП: $7575,1 \pm 2219,9$ и $4225,4 \pm 2443,1$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,002$; NT-проМНП: $1029,0 \pm 335,5$ и $783,2 \pm 688,2$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что сердечные НУП в виде прогормонов (про-МНП и проПНП) содержатся в секреторных гранулах кардиомиоцитов предсердий и желудочков и перед высвобождением в кровяное русло расщепляются на биологически активные С-концевые фрагменты, т.е. ПНП и МНП, и неактивные N-концевые фрагменты, т.е. NT-проПНП и NT-проМНП. ПНП и МНП, связываясь со специфическими рецепторами, вызывают натрийурез, диурез, вазодилатацию, подавляют продукцию ренина, ангиотензина II, альдостерона, оказывают антипролиферативные и антифибротические эффекты, цитопротективное действие, торможение гипертрофии кардиомиоцитов. Основным стимулом для синтеза и секреции пептидов

служит повышенное миокардиальное напряжение ("cardiac wall stress") [9, 16, 18].

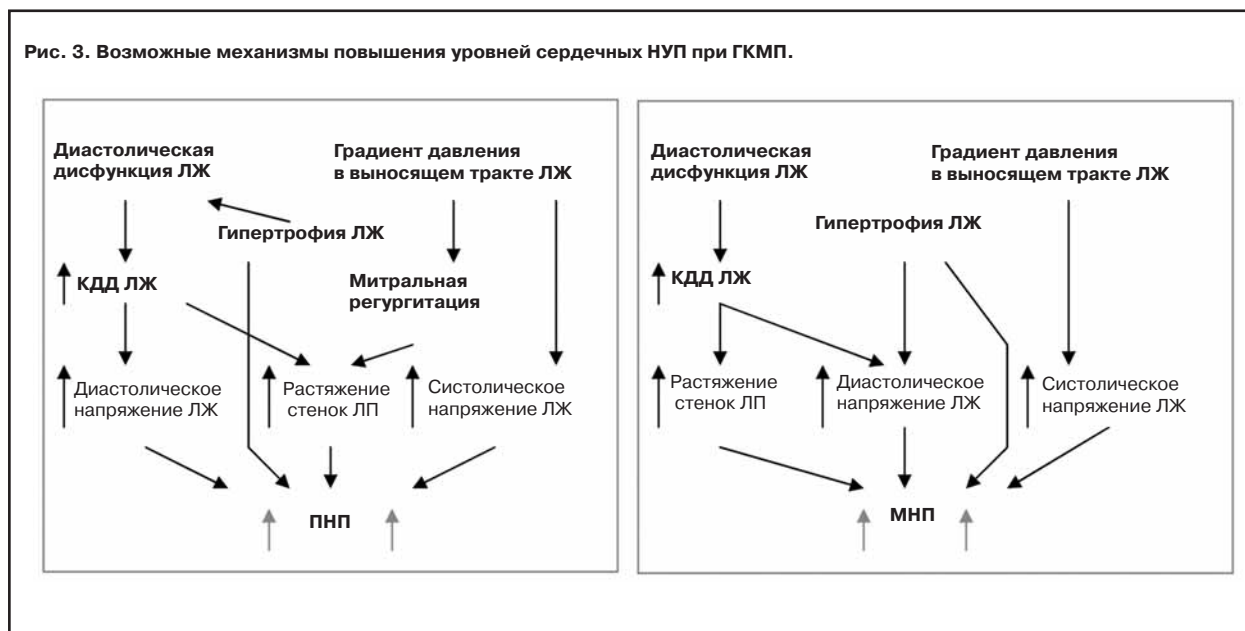
Предметом нашего исследования явилась особая, «госпитальная», когорта больных ГКМП, имевших ту или иную симптоматику и значительные функциональные нарушения, в то время как в общей популяции преобладают пациенты с бессимптомными формами заболевания, и нередко оно диагностируется лишь при вскрытии [19].

В настоящей работе показана взаимосвязь уровней NT-проПНП и NT-проМНП в плазме крови больных ГКМП с тяжестью СН и диастолической дисфункции ЛЖ, выраженностью гипертрофии ЛЖ, степенью митральной регургитации и наличием МА. Причем пациенты с обструкцией выносящего тракта ЛЖ характеризовались более выраженными клинико-гемодинамическими и функциональными нарушениями и, соответственно, более высоким уровнем НУП в крови.

Известно, что уровни НУП тесно взаимосвязаны с наличием и тяжестью СН. Это относится и к пациентам с ГКМП, что было продемонстрировано ранее [20] и подтверждается результатами настоящего исследования.

С учетом высокой распространенности СН логичным выглядит и частое обнаружение у обследованных нами пациентов выраженной диастолической дисфункции ЛЖ (в 92% случаев) – основной причины функциональных ограничений при ГКМП. В нашем исследовании была выявлена умеренная высокодостоверная корреляция между содержанием обоих пептидов и типом наполнения ЛЖ. При этом наименьшие уровни НУП регистрировались у пациентов с нормальным типом диастолического наполнения, а самое высокое их содержание в плазме крови – у пациентов с наиболее тяжелым, рестриктивным типом нарушений. Принципиальный "гемодинамический скачок" происходит

Рис. 3. Возможные механизмы повышения уровней сердечных НУП при ГКМП.



при переходе от изолированного нарушения релаксации к псевдонормализации, повышается диастолическое давление наполнения ЛЖ, что усиливает выработку НУП. Подобные результаты были получены и в ряде других исследований, в которых по мере нарастания диастолической дисфункции и повышения давления наполнения ЛЖ отмечено нарастающее повышение уровней НУП [21–23].

Таким образом, диастолическая дисфункция ЛЖ, составляющая основу гемодинамических нарушений при ГКМП и определяющая клиническую картину заболевания, по-видимому, является основным пусковым механизмом секреции НУП при этом заболевании. Учитывая данные корреляционного анализа, важно отметить, что и NT-проПНП, и NT-проМНП в одинаковой мере отражали степень нарушений ДФ и ФК СН у больных ГКМП. При этом НУП могут выступать в качестве маркера, достаточно точно отражающего как тяжесть клинических проявлений заболевания, так и выраженность основного патофизиологического процесса (диастолической дисфункции).

Наличие более сильной корреляционной связи уровня NT-проМНП с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ и обструкцией ВТЛЖ, отсутствие корреляции со степенью митральной регургитации, в отличие от NT-проПНП, вероятно, связано с некоторыми различиями в механизмах, влияющих на повышение уровней этих пептидов.

Достаточно тесную связь уровни НУП продемонстрировали со степенью гипертрофии ЛЖ, что неудивительно, поскольку гипертрофия миокарда является одной из основных причин развития диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП. Рядом авторов показано, что обнаружение в кардиомиоцитах межжелудочковой перегородки пациентов с ГКМП предсердного НУП сопровождается более выраженными интерстициальным фиброзом, гипертрофией кардиомиоцитов и нарушением архитектоники миофибрилл по сравнению с кардиомиоцитами, не содержащими данного пептида [12, 13]. Кроме того, есть данные, что значимым предиктором массы

миокарда у пациентов с гипертрофией ЛЖ является МНП предсердного происхождения [24].

Как известно, наличие обструкции ВТЛЖ приводит к существенному повышению систолического напряжения миокарда ЛЖ. В исследовании K.Nasegawa и соавт. [12] у пациентов с необструктивной формой ГКМП в биоптатах межжелудочковой перегородки не было обнаружено МНП. При обструктивной форме заболевания конечное диастолическое давление (КДД) ЛЖ было значительно выше у пациентов с наличием МНП в биоптатах, чем у пациентов с его отсутствием в биоптатах. Ранее уже было показано, что обструкция ВТЛЖ является одной из возможных причин повышенного уровня МНП у больных ГКМП [25].

Обструкция ВТЛЖ реализует свое влияние на синтез НУП, не только приводя к систолическому напряжению миокарда ЛЖ, но и через митральную регургитацию, формирующуюся при ГКМП, главным образом за счет переднесистолического смещения створок митрального клапана. Об этом свидетельствует наличие достоверной корреляции уровня ПНП не только со степенью митральной регургитации, но и с величиной градиента давлений в ВТЛЖ. В отличие от МНП, реагирующего на повышение давления в полости ЛЖ, основным стимулом синтеза ПНП является растяжение стенок ЛП, что, как известно, более характерно для перегрузки предсердия объемом (митральной регургитации, мерцательной аритмии), чем давлением (диастолической дисфункции). Это было убедительно показано в ходе нашего исследования. Так, поперечный размер ЛП (напомним, что перегрузка объемом сопровождается гораздо более выраженной атриомегалией, нежели перегрузка давлением) более тесно соотносился с содержанием предсердного пептида, а степень митральной регургитации достоверно зависела только от уровня этого пептида. Кроме того, пациенты с МА и пациенты с синусовым ритмом также отличались друг от друга лишь по уровням ПНП.

Механизмы повышения уровней ПНП и МНП при ГКМП представлены на рис. 3.

В связи с малым числом смертельных исходов, зарегистрированных в ходе наблюдения, было

бы некорректно делать заключение относительно прогностической значимости определения уровня НУП у пациентов с ГКМП. И, тем не менее, нельзя не отметить, что умершие пациенты характеризовались более высоким уровнем НУП в плазме крови. По-видимому, высокие уровни НУП указывают на более выраженную тяжесть гемодинамических нарушений и электрическую нестабильность миокарда, и обнаружение у пациентов с ГКМП существенного повышения содержания НУП в крови требует использования в отношении таких больных более активной лечебной тактики.

Таким образом, определение уровней НУП, отражающих степень гемодинамических и функциональных нарушений и, следовательно, патофизиологических процессов, происходящих в гипертрофированном миокарде, может быть использовано в качестве дополнительного диагностического маркера тяжести состояния пациентов с ГКМП, а по динамике этих уровней, вероятно, можно судить о нарастании тяжести заболевания и об эффективности медикаментозной терапии.

Литература

1. Maron B, Towbin J, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.
2. Wigle ED, Rakowsky H, Kimball BP. Hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical spectrum and treatment. Circulation* 1995; 92: 1680–92.
3. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363: 1881–91.
4. Fananapazir L, Tracy C, Leon M et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989; 80: 1259–68.
5. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965–91.
6. McDonagh T, Robb S, Murdoch D et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
7. Cowie M, Struthers A, Wood D et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–53.
8. Maisel A, Krishnaswamy P, Koon J. Utility of B-type natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367–74.
9. Wang T, Larson M, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655–63.
10. Hartmann F, Packer M, Coats A et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary result of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 343–50.
11. Jernberg T, James S, Lindahl B et al. NT-proBNP in unstable coronary artery disease – experiences from the FAST, CUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 319–25.
12. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372–80.
13. Takemura G, Fujiwara H, Mukoyama M et al. Expression and distribution of atrial natriuretic polypeptide in human hypertrophic ventricle of hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 181–90.
14. Nash P, Lin S, Armstrong G. Transthoracic echocardiography. In Griffin B, Topol E. (ed): *Manual of cardiovascular medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.*
15. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MN. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–22.
16. Levin E, Gardner D, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
17. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437–44.
18. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J of Heart Fail* 2004; 6: 257–60.
19. Maron B, Cassey S, Poliac L et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650–5.
20. Maron BJ, Venkatakrishna NT, Zenovich AG et al. Usefulness of B-Type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984–9.
21. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
22. Yu C, Sanderson J, Shum I et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694–702.
23. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277–84.
24. Murakami Y, Shimada T, Inoue S et al. New insights into mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2002; 18: 1294–300.
25. Briguori C, Betocchi S, Manganello F et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1328–36.

— * —

*В.Н.Титов, А.А.Арапбаева, А.А.Пиркова, А.А.Коротаева, В.А.Амелюшкина,
В.Г.Наумов, В.В.Кухарчук*

Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов

Институт клинической кардиологии, Москва

*V.N. Titov, A.A. Arapbaeva, A.A. Pirkova, A.A. Korotaeva, V.A. Amelyushkina,
V.G. Naumov, V.V. Kukharchuk*

A.I. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

THE LEVELS OF INDIVIDUAL FATTY ACIDS AND LIPIDS IN THE PLASMA LIPOPROTEINS OF HYPERLIPIDEMIC PATIENTS TREATED WITH STATINS

В конце XX века для лечения атеросклероза начали широко применять новую группу гиполипидемических препаратов – статины. Они действуют как специфические ингибиторы активности ключевого фермента синтеза спирта холестерина (ХС) – редуктазы 3-гидрокси-3-мет-илглутарил-КоА. В микросомах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов и в цитозоле всех клеток статины ингибируют синтез мевалоновой кислоты – облигатного предшественника синтеза ХС. Два десятилетия тому назад М. Brown и J. Goldstein выявили на плазматической мембране фибробластов специфические рецепторы, используя которые, клетки активно поглощают липопротеиды (ЛП), в частности ЛП низкой плотности (ЛПНП) путем эндоцитоза апоВ-100 [1]. ЛПНП переносят к клеткам ХС, который синтезируют гепатоциты. Нарушение взаимодействия лигандного рецептора апоВ-100 становится причиной формирования гиперхолестеринемии. Авторы полагают, что статины, ингибируя синтез ХС, вынуждают клетки компенсаторно усиливать поглощение его в состав ЛПНП; это и понижает в плазме крови не только общий пул ХС в липидах плазмы крови, но и ХС в составе ЛПНП (ХС ЛПНП) [2]. Одновременно статины, ингибируя синтез ХС, понижают в плазме крови уровень триглицеридов (ТГ).

Применение ультразвуковой локализации для определения суммарной толщины интимы и медиососудистой стенки, а также коронарографии для оценки изменений просвета коронарных артерий в многоцентровых исследованиях со статинами показали, что они тормозят деструктивный и воспалительный процессы в стенке артерий, снижают частоту развития острых коронарных синдромов – нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда [3, 4]. Клинические наблюдения установили способность статинов уменьшать в плазме крови уровень первичных и вторичных медиаторов воспаления [5] и ингибировать клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа [6]. Многостороннее (кроме снижения уровня ХС), позитивное, в том числе и противовоспалительное, действие статинов ста-

ли именовать плеiotропным, однако механизмы его, как и некоторые пути антиатерогенного их влияния, остаются неясными [7].

У больных ИБС с нормолипидемией (ГЛП) типа IIa и нормальным уровнем ТГ в крови статины незначительно понижают содержание ХС и не влияют на нормальную концентрацию ТГ. При семейной гиперхолестеринемии гиполипидемическое действие статинов проявляется в малой степени [8]. В противоположность этому, при ГЛП типа IIb и гипертриглицеридемии статины существенно понижают в плазме крови как уровень ХС, так и ТГ; при этом понижение концентрации ТГ выражено в большей степени. Чем более высоко исходное содержание ТГ в плазме крови, тем более эффективно статины понижают уровень ХС ЛПНП, тем в большей мере проявляется гиполипидемическое действие статинов при ГЛП типа IIb.

Цель работы – приблизиться к пониманию механизмов, которыми статины при "точечном" ингибировании синтеза ХС выражено снижают в плазме крови уровень ТГ. Для этого мы решили до и после лечения статинами определять:

- содержание полярных и неполярных липидов в плазме крови и отдельных классах ЛП;
- уровень апобелков в плазме крови и в отдельных классах ЛП (апоВ-100, апоА-I и апоЕ);
- концентрацию в липидах плазмы крови индивидуальных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (н-ЖК + нен-ЖК);
- степень ненасыщенности (количества двойных связей) в пуле ЖК плазмы крови;
- содержание вторичных медиаторов воспаления [С-реактивного белка, секреторной активности фосфолипазы А₂ из группы IIa и уровень ЛП(a)] в плазме крови.

Материалы и методы

Обследовали 39 пациентов с ИБС до и после 12 нед приема симвастатина (40 мг/сут): ГЛП IIb типа – 32 человека и ГЛП IIa – 7 человек; 61 пациента с ИБС до и после лечения флувастатином (20 мг/сут): ГЛП IIb типа – 53 человека и IIa – 9 человек и 20 пациентов, получав-

Таблица 1. Уровни ХС и ТГ, ХС в ЛП, НЭЖК, двойных связей (ДС) и активность АлАТ в плазме крови до и после лечения симвастатином (ммоль, X \pm σ)

ГЛП	Сроки, мес	N	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПВП + ХС ЛПОНП, ммоль/л	ДС, ммоль/л	НЭЖК, ммоль/л	АлАТ, ед/л
IIa	До	12	6,31 \pm 0,95	1,46 \pm 0,17	4,39 \pm 0,35	1,51 \pm 0,23	4,81 \pm 0,23	30,66 \pm 2,42	0,87 \pm 0,03	15 \pm 2
	1	–	5,37 \pm 0,39	1,40 \pm 0,13	4,03 \pm 0,78	1,69 \pm 0,17	3,68 \pm 0,19	27,06 \pm 2,13	0,62 \pm 0,05	18 \pm 3
	2	10	4,56 \pm 0,52 <i>p</i> <0,01	1,02 \pm 0,20 <i>p</i> <0,05	2,31 \pm 0,40 <i>p</i> <0,01	1,75 \pm 0,28 НД	2,81 \pm 0,16 НД	27,42 \pm 2,34	0,49 \pm 0,04 НД	16 \pm 2 НД
IIб	До	17	6,66 \pm 0,21	3,52 \pm 0,50	4,76 \pm 0,35	1,92 \pm 0,11	4,74 \pm 0,25	38,08 \pm 2,62	0,77 \pm 0,09	20 \pm 2
	1	–	5,14 \pm 0,26	2,21 \pm 0,38	3,62 \pm 0,40	1,90 \pm 0,08	3,24 \pm 0,15	28,36 \pm 2,72	0,62 \pm 0,01	18 \pm 2
	2	12	4,37 \pm 0,24 <i>p</i> <0,01	2,35 \pm 0,42 <i>p</i> <0,01	2,67 \pm 0,22 <i>p</i> <0,01	1,12 \pm 0,08 НД	3,25 \pm 0,11 <i>p</i> <0,05	28,05 \pm 2,5 НД	0,55 \pm 0,06 НД	22 \pm 8 НД

Примечание. НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты. Различия приводятся после 2 мес лечения по отношению к исходным данным; НД – недостоверно.

Таблица 2. Изменение уровней липидов и апобелков в плазме крови до и после 3 мес приема симвастатина и флувастатина (M \pm m)

Тесты	Симвастатин (n=39)		Флувастатин (n=61)	
	до лечения	после 3 мес	до лечения	после 3 мес
ХС, ммоль/л	10,62 \pm 0,65	8,33 \pm 0,51*	10,52 \pm 0,84	8,08 \pm 0,47*
ТГ, ммоль/л	2,62 \pm 0,46	1,82 \pm 0,26*	2,5 \pm 0,4	1,55 \pm 0,13*
АпоА, г/л	1,38 \pm 0,06	1,51 \pm 0,09	1,29 \pm 0,08	1,32 \pm 0,1
АпоВ, г/л	1,44 \pm 0,14	1,23 \pm 0,06**	1,49 \pm 0,08	1,3 \pm 0,09
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,97 \pm 0,06	0,69 \pm 0,04*	0,98 \pm 0,08	0,71 \pm 0,06*
ХС ЛПНП, ммоль/л	8,24 \pm 0,59	6,23 \pm 0,5*	7,92 \pm 0,88	5,96 \pm 0,46*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16 \pm 0,05	1,17 \pm 0,05	1,27 \pm 0,09	1,41 \pm 0,08
АпоЕ ЛПВП, мг/дл	7,68 \pm 0,97	6,65 \pm 0,54	7,02 \pm 0,87	5,99 \pm 0,51
АпоЕ (ЛПОНП+ЛПНП), мг/дл	6,23 \pm 1,07	4,39 \pm 0,68	6,01 \pm 1,31	4,91 \pm 0,74

Примечание. * – *p*<0,05, ** – 0,05<*p*<0,1.

ших липримар (аторвастатин) 20 мг/сут: ГЛП IIб типа – 18 человек и ГЛП IIа типа – 2 человека, а также 20 пациентов с ГЛП IIб типа, которые принимали плацебо – контрольная группа. В плазме крови в те же сроки измеряли уровни ХС и ТГ (точнее их спирта – глицерола). Содержание ХС в ЛПНП и ЛП высокой плотности (ЛПВП) определяли прямым методом (без преципитации), после чего рассчитывали уровень ХС ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Определения проводили на биохимическом анализаторе модели 912 фирмы "Хофман ля Рош" (Швейцария). На нем же определяли содержание апоВ-100, апоА-I и высокочувствительным методом уровень С-реактивного белка. Количество ХС, эфиров ХС и ТГ в составе ЛПНП определяли методом тонкослойной хроматографии.

Электрофорез ЛП выполняли в геле агарозы с целью типирования (фенотипирования) ГЛП и определения ЛП(а); использовали аппаратуру и агарозные пленки фирмы "Себия" (Франция). Определение содержания апоЕ в плазме крови, апоВ-100 ЛП и апоА-I ЛПВП проводили методом "ракетного" электрофореза. Разделяли липиды плазмы крови методом хроматографии на тонком слое силикагеля – пластины фирмы "Мерк" (Германия). Уровень двойных связей (ненасыщенность пула ЖК плазмы крови) определяли методом автоматического титрования озоном на анализаторе модели АДС-5. С целью выявления нежелательного ингибирования статинами синтеза ХС в соматических клетках, в плазме крови определяли активность ферментов цитолиза гепатоцитов (АлАТ, ЛДГ и АсАТ), маркеров внутрипеченочного холестаза (ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы) и цитолиза миоцитов (активность креатинкиназы). Активность фосфолипазы А₂ (ПА) в плазме крови измеряли, как это описано ранее [9].

ЛПНП выделяли методом препаративного ультрацентрифугирования на центрифуге фирмы "Бекман" (США). Чистоту ЛПНП, отсутствие ЛПВП после ультрацентрифугирования проверяли методом электрофореза ЛП в геле агарозы. Содержание белка в ЛПНП определяли по

Лоури, после чего рассчитывали уровни неэтерифицированного ХС/мг белка и полиеновые эфиры ХС/мг белка. Для высокоэффективной жидкостной хроматографии фракцию липидов из плазмы крови экстрагировали гексаном и подвергали гидролизу 5 М Н₂SO₄ в течение 40 мин при t 80°C. Количественное содержание индивидуальных н-ЖК и нен-ЖК проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографической модели Стайер фирмы "Аквилон". Построение калибровочных графиков для количественного определения индивидуальных ЖК выполняли при использовании стандартных образцов ЖК фирмы "ICN" (США). Количественное определение содержания основных н-ЖК+нен-ЖК – С 16:0 пальмитиновой, С 18:0 стеариновой, С 18:1 олеиновой и С 18:2 линолевой определяли у 20 пациентов до и после 4 нед приема симвастатина.

Результаты

Прием пациентами симвастатина и флувастатина понизил в плазме крови уровни ХС и ТГ (табл. 1, 2). Оценка содержания уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и рассчитанного уровня ХС ЛПОНП показала, что снижение в плазме крови уровня ХС происходит преимущественно за счет уменьшения уровня ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП при некотором повышении уровня ХС ЛПВП. Все это указывает на то, что статины в первую очередь снижают концентрацию неэтерифицированного ХС в ЛПОНП, во вторую – уменьшают уровень ТГ в ЛПОНП, в третью – снижают содержание неэтерифицированного ХС в ЛПНП и в четвертую очередь понижают содержание этерифицированного ХС в ЛПНП.

Число двойных связей <-C=C-> в цепи атомов углерода в составе ЖК является тестом, который позволяет оценить ненасыщенность их пула в составе липидов плазмы крови [10]. Известно, что уровень двойных связей в составе ЖК повышен при ГЛП типа IIб и особенно при ГЛП типа IIа. Симвастатин слабо понижал число двойных свя-

Таблица 3. Содержание ЖК в фракции н-ЖК и эфиров со спиртами ХС и глицерином в сыворотке крови у 20 больных ИБС (X±σ, мг/л)

Исследование	н-ЖК	ЖК-эфиры
С 16:0		
Доноры	9,51±2,25	31,43±3,82
Больные:		
до лечения	13,15±3,86	43,70±4,36
после лечения	10,31±2,84	28,19±2,81
С 18:0		
Доноры	6,53±1,56	35,91±4,19
Больные:		
до лечения	17,28±5,21	48,12±3,29
после лечения	13,01±3,62	42,12±5,09
С 18:1		
Доноры	7,76±3,31	9,36±4,09
Больные:		
до лечения	15,36±4,36	18,01±3,95
после лечения	10,92±2,56	15,03±2,91
С 18:2		
Доноры	7,84±2,31	41,44±9,72
Больные:		
до лечения	16,9±7,93	86,67±6,01
после лечения	24,5±5,19	55,12±4,18

зей при лечении пациентов с семейной гиперхолестеринемией типа IIa и в большей степени при ГЛП типа IIb. Следовательно, статины не влияют на состав ЖК, которые этерифицированы в ТГ. Активность АлАТ, АсАТ, КК и маркеров цитолиза в плазме крови в течение 2 мес приема статинов не повышалась (в табл.1 приведена только активность АлАТ).

Методом хроматографии мы установили, что у пациентов с ГЛП типа IIa и типа IIb увеличение содержания ЖК в полярных и неполярных липидах происходит главным образом за счет С 16:0 пальмитиновой н-ЖК, С 18:0 стеариновой н-ЖК, С 18:1 олеиновой и особенно С 18:2 линолевой нен-ЖК (табл. 3). Концентрация С 18:3 линоленовой нен-ЖК в липидах плазмы крови была низкой (не более 2,8 мг/л). Содержание в липидах плазмы крови С 16:0 пальмитиновой н-ЖК у отдельных пациентов изменялась в пределах от 7 до 54 мг/дл. Среди ЖК в пуле полярных неэтерифицированных ЖК у доноров и пациентов с ГЛП мы не отметили преобладания какой-либо из ЖК. Среди н-ЖК + нен-ЖК в липидах плазмы крови больных с ИБС доминировали линолевая нен-ЖК как до, так и после приема статинов; наиболее высоко было содержание С 18:2 линолевой нен-ЖК среди ЖК и в липидах плазмы крови доноров.

У больных ИБС в пуле ЖК, которые этерифицированы в неполярные ТГ и эфиры ХС, вдвое возросло содержание каждой из ЖК; основная масса ЖК была представлена линолевой нен-ЖК; отношение олеиновой/линолевая нен-ЖК (С 18:1/С 18:2) составляло 1:4. После лечения статинами в липидах плазмы крови не происходило достоверных изменений концентраций и соотношений н-ЖК и нен-ЖК, которые этерифицированы со спиртом ХС и глицерином. Отношение С 18:1/С 18:2 менялось с 1:4 до 1:3 и несколько увеличивалось относительное содержание нен-ЖК. Следовательно, статины не вызывали выраженных изменений в концентрации и соотношении в липидах плазмы крови н-ЖК и нен-ЖК. Заметим, что в отличие от ранее выполненных работ мы определяли не процентное содержание индивидуальных ЖК среди общего пула ЖК, а измеряли концентрацию пальмитиновой и стеариновой н-ЖК, олеиновой и линолевой нен-ЖК в мг/дл.

В содержании фосфатидилхолина (лецитина) и лизофосфатидилхолина (лизолецитина) после лечения липримаром в составе отдельных переносимых липиды макромолекул ЛПНП каких-либо изменений не произошло; это в равной мере относилось к пациентам, которые принимали статины и плацебо. Уровень обоих фосфолипидов у больных ИБС оказался чуть выше, чем у доноров. Уровень секреторной фосфолипазы А₂ группы IIa в плазме крови после лечения липримаром не изменился (4,9 и 4,8 мкг/мл) и был почти в 3 раза выше, чем у доноров – 1,8 мкг/мл. Одновременно после лечения липримаром уровень С-реактивного белка мало снизился (1,9 и 1,8 мг/л) и снижения не было в группе больных ИБС, которые принимали плацебо (2,0 и 2,6 мг/л). Заметим, что активность фосфолипазы А₂ плазмы крови, как и уровень С-реактивного белка, являются неспецифическими маркерами синдрома системного воспалительного ответа [11], эндогенного воспаления [12, 13], инициатором которого являются афизиологические, без сформированного лиганда (модифицированные) ЛПНП – флогены, эндогенные инициаторы воспаления.

После разделения классов липидов с выделением полярных липидов – фосфатидилхолина (лецитин), лизолецитина, неэтерифицированного ХС и неполярных липидов – ТГ и эфиров ХС во всей группе обследованных без деления на фенотипы после 12 нед приема липримара в составе ЛПНП понизилось содержание неэтерифицированного ХС и достоверно возрос уровень полиэфиров ХС (табл. 4). У большинства больных в составе ЛПНП несколько понизилось относительное содержание ТГ. Однако у отдельных больных уровень ТГ в ЛПНП после лечения статинами все-таки умеренно возростал.

Обсуждение

Статины уменьшают уровень ХС ЛПОНП за счет блокады синтеза неэтерифицированного спирта ХС в гепатоцитах; ХС вместе с фосфатидилхолином формирует полярный монослой на поверхности массы неполярных ТГ, которые апоВ-100 переносят к клеткам. Ранее мы уже показали наличие позитивной коррелятивной зависимости между содержанием в плазме крови ТГ и концентрацией неэтерифицированного спирта ХС [10]. Чем выше в плазме крови уровень ТГ, тем более высока концентрация неэтерифицированного ХС и фосфатидилхолина. Эти два параметра изменяются скоординировано, однако отношение ХС/фосфатидилхолин может быть разным; эти две полярные молекулы формируют монослой на поверхности ТГ в составе ЛПОНП. Складывается обоснованное мнение, что наибольшее значение для оценки действия статинов имеет определение концентрации неэтерифицированного ХС в составе ЛП – неэтерифицированный ХС ЛПОНП и такой же ХС ЛПНП.

Можно обоснованно говорить, что статины действуют более эффективно, если в поверхностном монослое ЛПОНП отношение неэтерифицированный ХС/фосфатидилхолин повышено (0,8–1,0). Действие статинов менее выражено у тех пациентов, у которых в монослое ЛПОНП это отношение находится в физиологическом интервале (0,6–0,8). Поэтому определение содержания в ЛПОНП неэтерифицированного ХС может

Таблица 4. Состав липидов в ЛПНП у пациентов до и после лечения в контрольной группе (плацебо) и у доноров

Липиды, ммоль/л	Липримар (n=18)		Контроль (n=16)		Доноры (n=15)
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед	
Общий ХС ЛПНП	3,29±0,68	3,28±0,45*	3,3±0,72	3,31±0,62*	3,06±0,3
Эфиры ХС ЛПНП	2,3±0,31	2,54±0,26*	2,3±0,48	2,35±0,61*	2,20±0,19
Неэтерифицированные ХС ЛПНП	0,99±0,17	0,17±0,14*	1,0±0,21	0,96±0,15*	0,86±0,14
ТГ	0,33±0,12	0,34±0,09*	0,34±0,12	0,34±0,2*	0,31±0,08

Примечание. * – $p < 0,05$.

предсказать эффективность действия статинов. Если при гипертриглицеридемии (ГТГ) и высокой концентрации ХС ЛПНП уровень неэтерифицированного ХС в плазме крови (ХС ЛПОНП) высок, действие статинов будет более эффективным. Если содержание полярного ХС при ГТГ не повышено, действие статинов и понижение уровня ХС ЛПНП будет менее выраженным или оно окажется малым, если концентрации ТГ и неэтерифицированного ХС в плазме крови будут нормальными. При ГТГ и высоким уровне неэтерифицированного ХС (ХС ЛПОНП) эффективно будут действовать статины; при ГТГ и слабо повышенном уровне неэтерифицированного стерола в ЛПОНП более выраженное действие окажут фибраты. Из этого следует, что данные лабораторных методов липидологии могут прогнозировать эффективность действия отдельных препаратов и оказать клиницистам помощь в подборе адекватной гиполипидемической терапии.

Понижение статинами уровня ХС ЛПНП происходит главным образом за счет уменьшения содержания как неэтерифицированного ХС, так и его эфиров, точнее этерифицированных спиртом ХС полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Напомним, что у приматов и человека основная роль ЛПНП состоит в переносе к клеткам ПНЖК в форме неполярных эфиров ХС, в которых ХС исполняет роль "упаковочного материала". ХС "упаковывает" полярные ПНЖК в неполярную форму полиеновых эфиров ХС и только в этой форме клетки поглощают ПНЖК путем рецепторного эндоцитоза апоВ-100.

Прием симвастатина и флювастатина у большей части пациентов существенно понижал содержание ХС ЛПНП. Вместе с тем у отдельных пациентов в составе ЛПНП одновременно с уменьшением уровня ХС возрастало содержание ТГ. Более вероятно это происходило у тех больных, у которых ТГ в составе ЛПОНП содержали большее количество пальмитиновой н-ЖК, а уровень неэтерифицированного ХС не увеличен; при этом в составе ЛПНП возрастает уровень ЛПНП с повышенным содержанием ТГ. Такие изменения ранее наблюдали de Sauvage Nolting и соавт. [14], которые методом аффинной хроматографии апоВ-100 и апоА-I получили фракцию таких ЛПНП. Рассчитанное содержание неэтерифицированного ХС и полиэфиров ХС на 1 мг белка апоВ-100 показало, что при действии статинов в каждой переносимой липиды макромолекуле ЛПНП уменьшается доля неэтерифицированного ХС как компонента поверхностного монослоя и увеличивается содержание эфиров ХС, точнее этерифицированных спиртом ХС ПНЖК. Это означает, что статины активируют формирование в плазме крови ЛПНП с оптимальным отношением эфиров ХС, ТГ и полярного ХС, которые клетки

поглощают путем эндоцитоза рецепторами апоВ-100.

Статины понижают в плазме крови уровень как апоВ-100, так и апоЕ; на это указывает уменьшение в крови содержания ЛПОНП и ЛПНП – макромолекул белка апоВ-100, переносящих липиды. Происходит это по причине того, что статины усиливают гидролиз ТГ в составе ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы, а также липолиз ТГ в ЛПНП при действии печеночной глицеролгидролазы. Формируемые при этом ЛПОНП и ЛПНП с доменами-лигандами поглощают клетки путем эндоцитоза рецепторами апоЕ/В-100 и апоВ-100 соответственно. Одновременно сохранение постоянным отношения ХС/апоА-I в ЛПВП указывает на увеличение в плазме крови содержания молекул апоА-I, переносящих липиды ЛПВП (см. табл. 2). Некоторое повышение содержания апоА-I в плазме крови указывает на усиление оттока от клеток того пула ХС, который содержали поглощенные ими ЛПОНП и ЛПНП [15], который выполнил функцию "упаковочного" материала для н-ЖК + нен-ЖК и ПНЖК, после чего клетки "вывели" его сразу после поглощения ЛПОНП и ЛПНП. При действии статинов снижение в плазме крови уровня апоЕ происходило во всех апоВ-100 ЛП, но в большей мере в ЛПОНП и в меньшей – в ЛПНП; концентрация апоЕ в ЛПВП меняется мало.

Изменения в содержании липидов в составе ЛП указывают, что при действии статинов в ЛПНП уменьшается доля субкласса А – больших ЛПНП с более низкой гидратированной плотностью, и возрастает доля субкласса Б – малых ЛПНП и с более высокой плотностью. Об этом говорит и понижение содержания в ЛПНП апоЕ, который содержал только ЛПНП субкласса А. Понижение уровня ХС ЛПНП, которое происходит параллельно со снижением в плазме крови уровня апоВ-100, указывает, что статины при ГЛП фенотипа IIb увеличивают формирование в крови тех ЛПОНП и ЛПНП, которые формируют лиганды и которые клетки поглощают путем эндоцитоза рецепторами апоЕ/В-100 и апоВ-100. После приема симвастатина на электрофореграмме ЛП у части больных увеличивается подвижность фракции β-ЛП, что может указывать на формирование ЛПНП с более высоким отрицательным зарядом – электронегативных ЛПНП [16], которые содержат также и большее количество лизофосфатидилхолинов [17]. Такие ЛПНП формируются в плазме крови в условиях активированного липолиза – гидролиза ТГ и превращения ЛПНП субкласса А в субкласс Б [18].

После лечения статином более часто при электрофорезе можно видеть фракцию ЛП(а), которая составляет от 2 до 6% от суммы всех ЛП. Подобных данных в литературе нет, и каково диагностическое

кое значение этого предстоит еще установить. Заметим, что чаще в работах измеряют в плазме крови содержание белка апо(а), мы же определяем дополнительную фракцию ЛП(а) при электрофорезе. По нашему мнению, диагностическое значение ЛП(а) является тестом наличия пролиферативных процессов, вероятно, пролиферации гладкомышечных клеток интимы. Изменения, которые мы получили при количественном определении ЖК до и после лечения статинами, соответствуют ранее полученным данным [19]. Согласно нашим представлениям функция ЛП состоит в первую очередь в переносе к клеткам ЖК; при этом все липиды плазмы – это транспортные формы ЖК, а ЛП – переносящие липиды макромолекулы белка. Поэтому для понимания физиологии и формирования патологии переноса и поглощения клетками ЖК, все эти компоненты – ЖК, полярные и неполярные липиды, апобелки и ЛП – следует рассматривать вместе.

Мы полагаем, что роль ХС в плазме крови состоит в том, что он служит для переноса в составе ЛП и поглощения клетками раздельно н-ЖК+нен-ЖК и отдельно ПНЖК. В гепатоцитах неэтерифицированный ХС и фосфатидилхолин формируют полярный монослой на поверхности неполярных ТГ (н-ЖК+нен-ЖК), которые апоВ-100 переносит к клеткам в составе ЛПОНП. В силу этого, чем больше в липидах н-ЖК и нен-ЖК в форме ТГ, чем большее количество ЛПОНП присутствует в крови, тем выше концентрация неэтерифицированного ХС. Функционально неэтерифицированный ХС в плазме является "упаковочным материалом", в монослой которого по сути "завернута" масса ТГ в каждом ЛПОНП. Клетки поглощают н-ЖК + нен-ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП, которые сформировали лиганд, путем эндоцитоза рецепторами апоЕ/В-100. Неэтерифицированный ХС в норме составляет четвертую часть всего ХС плазмы; определение ХС ЛПОНП является диагностическим тестом, который косвенно, но достоверно отражает нарушение переноса н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛП и поглощение их клетками.

В отличие от ЛПОНП, которые переносят к клеткам н-ЖК + нен-ЖК, ЛПНП доставляют к ним ПНЖК. При этом если в ЛПОНП в неэтерифицированный ХС "завернута" вся масса ТГ, то в ЛПНП ХС "упаковывает" (этерифицирует) каждую молекулу ПНЖК отдельно. Только в форме эфиров ХС клетки могут поглощать ПНЖК путем рецепторного эндоцитоза апоВ-100. Полиэфиры ХС – это 3/4 всего спирта ХС в плазме крови, и все их переносят ЛПНП. Чем выше в плазме крови уровень ХС, ХС ЛПНП, тем больше в крови то количество ПНЖК, которое не могут поглотить клетки. Поэтому содержание в плазме крови ХС ЛПНП является диагностическим показателем, который косвенно, но достоверно отражает нарушения переноса в составе ЛП и поглощение клетками ПНЖК. Чем выше в плазме крови уровень ХС ЛПНП, тем меньше клетки способны поглощать и содержать ПНЖК.

Необходимо скорректировать мнение, что функция ЛПНП и рецепторов апоВ-100 состоит в переносе и поглощении клетками ХС. С позиций общей биологии, ни одна из клеток *in vivo* не нуждается в подвозе ХС, поскольку синтезирует его сама. Мы полагаем, что функция ЛПНП состоит в переносе и поглощении клетками ПНЖК, каждая

молекула которых "упакована" (этерифицирована) ХС. Сразу же после поглощения клетками ЛПНП, в лизосомах происходит "распаковка" ПНЖК, гидролиз эфиров ПНЖК. При этом ПНЖК клетки оставляют, а неэтерифицированный ХС выводят в межклеточную среду, в которой его связывает апоА-I и включает в состав ЛПВП [10].

Также клетки поступают и с неэтерифицированным ХС после поглощения ЛПОНП; ТГ и фосфатидилхолин клетки оставляют себе, а ХС монослоя они "экскретируют" в кровь, где его также подбирают ЛПВП. Они-то и переносят "упаковочный" ХС от всех клеток к печени, формируя при этом реверсивный перенос ХС. Это и определяет негативную корреляционную зависимость между уровнем в плазме ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и концентрацией ХС ЛПВП. Чем менее активно клетки рецепторно поглощают ЛПОНП и ЛПНП, тем меньше ХС как "упаковочного материала" выводят клетки и тем меньше его оказывается в ЛПВП. Поэтому снижение уровня ХС ЛПВП происходит при нарушении поглощения клетками как н-ЖК + нен-ЖК, так и ПНЖК. В силу этого низкие уровни ХС ЛПВП являются интегральным показателем нарушенного поглощения клетками как н-ЖК+нен-ЖК, так и ПНЖК.

Механизмы гипوليлипидемического действия статинов. ХС quantum satis синтезирует каждая из клеток; однако некоторые клетки используют ХС не только для функционального жизнеобеспечения, но и для иных "производственных" целей. При этом синтез ХС происходит в разных компартаментах (отделах) клеток и при разной его регуляции. Так, гепатоциты синтезируют два функционально разных пула ХС: первый пул, как и во всех клетках *in vivo*, осуществляет краткосрочную адаптацию, регулируя проницаемость плазматической мембраны (пул жизнеобеспечения) и второй пул ХС – транспортный пул, который гепатоциты используют в качестве "упаковочного материала" для ЛПОНП (производственный пул). Эти два пула ХС сформировались на разных этапах филогенеза, имеют разную функцию, локализацию и регуляцию.

Позитивное действие статинов связано с ингибированием синтеза в гепатоцитах только "транспортного" пула ХС. Когда же статины начинают ингибировать пул ХС жизнеобеспечения клеток, то понижение содержания ХС в мембране гепатоцитов уменьшает микровязкость и увеличивает проницаемость плазматической мембраны клеток. Это формирует синдром цитолиза – истечение в межклеточную среду и кровь содержимого цитозоля, в частности АлАТ, АсАТ и ЛДГ. Цитолиз происходит во всех без исключения клетках *in vivo*, в том числе и в миоцитах, повышая в плазме крови содержание креатинкиназы и миоглобина – компонентов цитозоля. Более правильно говорить не о побочном действии статинов, а об ингибировании ими синтеза ХС, которое распространяется и на пул жизнеобеспечения клеток.

Основной гипوليлипидемической активностью статинов является ингибирование в гепатоцитах синтеза транспортного пула ХС, в монослой которого клетки "заворачивают" ЛПОНП – макромолекулы апоВ-100, которые переносят к клеткам н-ЖК + нен-ЖК в форме ТГ. Чем меньше в ЛПОНП содержание неэтерифицированного ХС, тем доступнее для постгепариновой липопро-

инлипазы становятся упакованные ТГ – субстрат липолиза, тем быстрее происходит гидролиз части ТГ в ЛПОНП, быстрее меняется конформация апоВ-100 и на поверхности ЛП формируется лиганд апоЕ/В-100. Связывая этот лиганд своими рецепторами апоЕ/В-100, все клетки поглощают ЛПОНП путем рецепторного эндоцитоза. Постгепариновая липопротеинлипаза с более высокой скоростью гидролизует те ТГ, в составе которых с глицерином этерифицирована С 18:1 олеиновая и С 18:2 линолевая нен-ЖК и гидролиз становится существенно медленнее при увеличении в ТГ содержания С 16:0 пальмитиновой н-ЖК. Чем больше ТГ в ЛПОНП содержат олеиновой нен-ЖК, тем менее значимым становится действие статинов.

Ингибирование гидролиза ТГ в ЛПОНП и формирование гипертриглицеридемии происходит в основном в силу трех причин:

- врожденное нарушение активности постгепариновой липопротеинлипазы или ее кофермента апоС-II; это семейная комбинированная ГЛП типа IIб;
- избыточное содержание неэтерифицированного спирта ХС (транспортный пул ХС) в поверхностном монослое ЛПОНП, который становится преградой между липазой и субстратом – ТГ ЛПОНП; это происходит при избыточном потреблении с пищей экзогенных н-ЖК, при ГЛП типа IIб;
- наличие в молекуле ТГ двух насыщенных (экзогенных или эндогенных) ЖК. Такие ТГ липаза гидролизует в крови со скоростью в десятки раз меньшей, чем ТГ с двумя нен-ЖК. Так формируется ГЛП типа IV у женщин и типа IIб у мужчин. У всех больных статины будут снижать уровень неэтерифицированного спирта ХС и ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, однако при ГЛП типа IIб они действуют более эффективно. Действие статинов мало эффективно при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеремии; при гомозиготной форме заболевания статины практически не действуют.

Основой гипополипидемического действия статинов является снижение содержания неэтерифицированного ХС в ЛПОНП, ускорение гидролиза ТГ и последующее поглощение ЛПОНП клетками при образовании лиганда. Статины, ингибируя синтез транспортного пула ХС в гепатоцитах, нормализуют поглощение клетками н-ЖК+нен-ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП путем эндоцитоза апоЕ/В-100. Это и есть тот механизм, которым статины понижают уровень ТГ. Из полученных нами данных следует, что при действии статинов в ЛПНП уменьшается уровень неэтерифицированного ХС и ТГ и увеличивается содержание эфиров ХС, точнее ПНЖК этерифицированных спиртом ХС. И в составе ЛПНП статины способствуют уменьшению ТГ, превращению ЛПОНП в ЛПНП и формированию ЛПНП с лигандом апоВ-100, используя который клетки поглощают ЛПНП, используя рецепторы апоВ-100. Поэтому механизмы, которыми статины ускоряют поглощение клетками ЛПОНП и далее ЛПНП, являющиеся одинаковыми. Статины ускоряют этот процесс и в условиях нормолипидемии, правда, в малой степени.

Статины – функциональный антипод модели экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов. Основу холестериновой (спиртовой) теории атеросклероза составляют данные, которые получены на кроликах при добавлении в пищу ХС – модель экзоген-

ной гиперХС. Резкое увеличение содержания ХС в полярном монослое ЛПОНП разобщает постгепариновую липазу от ее субстрата – ТГ. Это нарушает липолиз, ЛПОНП не формируют лиганда и клетки не могут поглощать ЛПОНП, используя рецепторы апоЕ/В-100. В модели экзогенной гиперХС у кроликов первым нарушается поглощение клетками н-ЖК+нен-ЖК в составе ЛПОНП, а далее, как и у человека, вторично развивается блокада поглощения ПНЖК в составе ЛПНП. Формирование далее внутриклеточного дефицита ПНЖК и является основой многочисленных нарушений метаболизма при атеросклерозе [20].

Перегруженные неэтерифицированным ХС, афизиологичные ЛПОНП и ЛПНП становятся в крови биологическим "мусором", эндогенными флогогенами, физиологическую денатурацию которых осуществляют нейтрофилы путем перекисного окисления апоВ-100. Далее клетки эндотелия трансцитозом выводят модифицированные ЛПНП в интиму, далее из внеклеточной среды их призваны утилизировать функциональные фагоциты – оседлые макрофаги, которые локализованы во многих местах *in vivo*, в том числе и в интиме артерий. Эти клетки-"мусорщики", фагоцитируя афизиологичные по составу жирных кислот ЛПОНП и ЛПНП, формируют деструктивное воспалительное поражение артерий. Специфичность атеросклероза как эндогенного воспалительного, деструктивного процесса состоит в том, что флогогенами – инициаторами воспаления в интиме – являются ЛПНП.

Атеросклероз на модели экзогенной гиперХС нельзя воспроизвести у крыс, мышей и собак. Это определено тем, что у этих видов животных н-ЖК + нен-ЖК к клеткам переносят апоВ-100 ЛП, в то время как ПНЖК доставляют к ним иные ЛП – ЛПВП. Эти животные имеют параллельные пути переноса к клеткам н-ЖК + нен-ЖК и ПНЖК. И сколь выражено при экзогенной гиперХС не было бы нарушено поглощение клетками ЛПОНП, оно не изменит поглощение клетками ПНЖК в ЛПВП, не будет дефицита ПНЖК в клетках и развития свойственных атеросклерозу нарушений метаболизма. Кролики, как и человек, имеют последовательный перенос ЖК, при котором апоВ-100 вначале переносит к клеткам н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛПОНП, а затем этот же апобелок доставляет к клеткам ПНЖК в составе ЛПНП. Поэтому нарушение у кролика и человека переноса и поглощения клетками н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛПОНП всегда приведет к блокаде переноса и поглощения клетками ПНЖК в ЛПНП, формированию в клетках дефицита ПНЖК, а модифицированные ЛПНП – биологический "мусор" – станет субстратом для развития атероматоза – специфического воспалительного поражения интимы артерий [21].

Статины, блокируя синтез транспортного пула ХС в гепатоцитах, понижают в ЛПОНП уровень неэтерифицированного ХС, ускоряют гидролиз ТГ в ЛПОНП и усиливают поглощение клетками н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛПОНП путем эндоцитоза рецепторами апоЕ/В-100. Далее статины активируют рецепторное поглощение клетками ПНЖК в составе ЛПНП через рецепторы апоВ-100. Это показывает, что этапами действия статинов являются:

- специфическое ингибирование синтеза в гепатоцитах транспортного пула спирта ХС;

- активация поглощения клетками н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛПОНП;
- ускорение поглощения клетками ПНЖК в составе ЛПНП.

Полученные данные позволяют говорить, что статины действуют как функциональный антипод по отношению к действию экзогенной гиперХС как у кроликов, так и у человека. На основании наших данных можно говорить о возможности разработки новых диагностических тестов, которыми могут стать определение ХС ЛПОНП и неэтерифицированного ХС ЛПВП. Измерение содержания полярного и неполярного ХС в классах ЛП может иметь и прогностическое значение в плане индивидуального подбора гиполипидемического препарата, который наиболее эффективно способен усилить поглощение клетками отдельно н-ЖК + нен-ЖК в составе ЛПОНП и ПНЖК в составе ЛПНП.

Литература

1. Brown MS, Goldstein JL. F receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–7.
2. Кухарчук В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза. *Тер. арх.* 1996; 12: 5–8.
3. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 55–60.
4. Schwartz GG, Olsson AG. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 45–53.
5. Arnaud C, Burger F, Steffens S et al. Statins reduce interleukin-6-induced c-reactive protein in human hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1231–6.
6. Sironi L, Gianazza E, Gelosa P et al. Rosuvastatin, but not simvastatin, provides end-organ protection in stroke-prone rats by antiinflammatory effects. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 598–603.
7. Denke MA. Diet, lifestyle and nonstatin trials: review of time to benefit. *Am J Cardiol* 2005; 96: 3–10.
8. Marks D, Thorogood M, Nei AW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 11–23.
9. Коротаева АА, Проваторов СИ, Самойлова Е.В. и др. Уровень секреторной активности А2 в сыворотке крови как предиктор рестеноза после коронарной ангиопластики. *Тер. арх.* 2000; 4: 12–5.
10. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот (биологические основы патогенеза, диагностика, профилактика и лечение атеросклероза). М.: Изд. "Алтус", 2002.
11. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA et al. Elevated-serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1237–43.
12. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.: Изд. "Алтус", 2003.
13. Wilson A, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. *Intern J Cardiol* 2006; 106: 291–7.
14. de Saavage Nolting PRW, Twickler MB, Dallinga-Thie GM et al. Elevated remnant-Like particles in heterozygous familial hypercholesterolemia and response to statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 788.
15. Asben MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1252–60.
16. Морозкин АД, Сумароков АБ, Медведева Н.В., Лякишев АА. Флюотационные масс-спектры и поверхностный заряд частиц липопротеинов низкой плотности у больных с гиперлипидемией после вынужденной отмены лечения ловастатином. *Биомед. химия* 2003; 49 (6): 566–75.
17. Benítez S, Camacho M, Arcelus R et al. Increased lysophosphatidylcholine and non-esterified fatty acid content in LDL induces chemokine release in endothelial cells Relationship with electronegative LDL. *Atherosclerosis* 2004; 177: 299–305.
18. Sanchez-Quesada JL, Benitez S, Ordóñez-Lianos J. Electronegative low-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 329–35.
19. Jula A, Marniemi J, Ronnema T et al. Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1952–9.
20. Korotaeva AA, Samoilova EV, Kaminsky AI et al. The catalytically active secretory phospholipase A2 type Iia is involved in restenosis development after PTCA in human coronary arteries and generation of atherogenic LDL. *Mol Cell Biochem* 2005; 270: 107–13.
21. Khuseynova N, Imhof A, Rothenbacher D et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: Focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. *Atherosclerosis* 2005; 182: 181–8.

— * —

В.П.Ширинский

Роль киназы легких цепей миозина в барьерной функции эндотелия и перспективы использования ее ингибиторов при нарушениях сосудистой проницаемости

Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Проницаемость сосудистой стенки определяется состоянием эндотелиального монослоя и может значительно возрасти при различных патологических состояниях, приводя к развитию отека и повреждению органов и тканей. Нарушение барьерной функции эндотелия в стрессорных ситуациях происходит за счет сокращения клеток и появления межклеточных щелей, сквозь которые свободно проходят молекулы любого размера. Сокращение эндотелиальных клеток опосредуется актомиозином и активируется киназой легких цепей миозина (КЛЦМ). Фармакологическое ингибирование активности этого фермента в экспериментальных условиях или его генетическая инактивация у мышей приводит к усилению барьерной функции сосудистого эндотелия и защищает органы от повреждения. Эти данные позволяют рассматривать КЛЦМ как перспективную молекулярную мишень для разработки новых лекарственных веществ – регуляторов сосудистой проницаемости, которые могут применяться в кардиологии и других областях медицины для коррекции эндотелиальной дисфункции.

V.P. Shirinsky

Institute of Experimental Cardiology, Moscow

THE ROLE OF LIGHT-CHAIN MYOSIN KINASE IN ENDOTHELIAL BARRIER FUNCTIONS AND THE PROSPECTS FOR USE OF ITS INHIBITORS IN IMPAIRED VASCULAR PERMEABILITY

Vascular wall permeability is determined by the state of the endothelial monolayer and it can significantly increase in different abnormalities, resulting in the development of edema and damage to viscera and tissues. Under stresses, endothelial barrier function is impaired due to the shortening of cells and the emergence of intercellular slits through which molecules of any size freely pass. The shortening of endothelial cells is mediated by actomyosin and activated by light-chain myosin kinase (LCMK). The drug-induced activity of this enzyme under experimental conditions or its genetic inactivation in mice leads to enhanced vascular endothelial barrier function and protects viscera from damage. The findings suggest that LCMK can be regarded as a promising molecular target for designing the new drugs – vascular permeability regulators that may be used in cardiology and other fields of medicine for the correction of endothelial dysfunction.

Развитие атеросклероза и его осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт, ремоделирование сердца и сосудов, сердечная недостаточность, образуют последовательность событий, объединяемых понятием "сердечно-сосудистый континуум" (ССК). Ряд факторов и заболеваний, включающих артериальную гипертензию, нарушения липидного и углеводного обмена, курение, способствуют возникновению ССК. Воздействие факторов риска на развитие ССК может осуществляться при участии различных механизмов. Одним из наиболее важных из них считается дисфункция эндотелия, которая определяется как нарушение барьерных свойств эндотелия, потеря им способности регулировать тонус и толщину сосуда, управлять процессами коагуляции и фибринолиза, оказывать иммунное и противовоспалительное действие. В обзоре основное внимание уделено молекулярным механизмам регуляции барьерной функции эндотелия и перспективам ее

фармакологической коррекции при патологических состояниях.

Механизмы эндотелиального транспорта

Эндотелиальный монослой на внутренней поверхности кровеносных сосудов служит полупроницаемым барьером на пути перемещения питательных веществ, сигнальных молекул и клеток иммунной системы из крови в ткань. Известно два основных пути транспорта веществ через эндотелий – сквозь тело эндотелиальной клетки (трансэндотелиальный транспорт) и между клетками (парацеллюлярный транспорт) [1]. Принято считать, что в нормальных условиях крупные молекулы, такие как альбумин, иммуноглобулины и другие белки, поступают в ткань путем активного переноса через цитоплазму эндотелия в кавеоларных пузырьках. Низкомолекулярные соединения (глюкоза, мочевины, вода и др.) могут проходить в зазоры между эндотелиальными клетками. В то же время до 40% транспорта воды происходит трансцеллюлярно с

помощью белков аквапоринов (рис. 1). Кавеоларный транспорт может вносить дополнительный вклад в перемещение малых молекул вместе с белками. Показано, что кавеолы могут сливаться между собой и образовывать подобие пор, через которые сквозь тело эндотелиальной клетки могут транспортироваться молекулы разного размера. При воздействии на эндотелий тромбина, бактериального эндотоксина, активных форм кислорода (АФК) и при других стрессорных состояниях развивается сокращение клеток. В этот процесс вовлечена киназа легких цепей миозина (КЛЦМ), как непосредственный активатор молекулярного мотора миозина (см. рис. 1). Сокращение эндотелия разрушает межклеточные контакты и приводит к резкому повышению проницаемости монослоя и потере его селективности. В результате развивается отек ткани. Уровень проницаемости эндотелиального монослоя определяется балансом адгезивных взаимодействий и сократительного статуса клеток. Экстравазация лейкоцитов происходит в основном сквозь межклеточные контакты эндотелиального монослоя. В зависимости от локализации эндотелия в сосудистой системе плотность межклеточных контактов варьирует. Наиболее проницаемым является эндотелий капилляров и венул, наименее проницаем эндотелий артерий.

Молекулярная организация эндотелиальных контактов

Ультраструктурно соединения эндотелиальных клеток образованы плотными контактами, в которых мембраны соседних клеток практически сливаются между собой, а также адгезивными контактами, имеющими больший зазор (см. рис. 1). Щелевые контакты между эндотелиальными клетками, служат не столько для создания барьера, сколько для коммуникации между клетками в монослое. Щелевые контакты образованы белками коннексинами, формирующими поры, через которые соседние эндотелиальные клетки могут обмениваться сигнальными молекулами (Ca^{2+} , цАМФ, инозитолтрифосфатом и др.). Помимо связи друг с другом клетки эндотелия прикрепляются к базальной мембране, которая состоит из белков внеклеточного матрикса, секретированных самими эндотелиальными клетками. Основными компонентами матрикса являются ламинин, коллагены, фибронектин, витронектин и протеогликаны.

На молекулярном уровне взаимодействие эндотелиальных клеток между собой и с внеклеточным матриксом осуществляется специальными трансмембранными белками (окклюдинами, кадгеринами, интегринами и др.). Важным и общим свойством этих макромолекул является то, что их цитоплазматические домены взаимодействуют с различными регуляторными и адапторными белками, которые обеспечивают их связь с цитоскелетом и сократительным аппаратом клетки. За счет такой организации контакты, с одной стороны, становятся важным звеном в цепи проведения механических сигналов внутрь клетки, с другой – клетка получает возможность управлять состоянием контактов. Таким образом, проницаемость монослоя есть результат противодействия адгезивных и сократительных сил, создаваемых эндотелием в ответ на внешние стимулы.

Модуляторы эндотелиальных контактов

К агентам, вызывающим повышение проницаемости сосудистого эндотелия, относятся тромбин, гистамин, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), брадикинин, бактериальный эндотоксин, фактор некроза опухоли, активные формы кислорода, избыточная механическая деформация. Укрепление эндотелиального барьера вызывают сфингозин-1-фосфат и ангиопоэтин-1, некоторые формы окисленных фосфолипидов, и этот список продолжает расти. Перечисленные вещества действуют в разных патофизиологических контекстах и по разным механизмам, но приводят к единому результату – модуляции барьерной функции эндотелия сосудов за счет изменения контактных взаимодействий эндотелиальных клеток. Несостоятельность межклеточных контактов эндотелиоцитов при сепсисе, ишемии, травмах, токсемии, аллергических состояниях приводит к генерализованному отеку и повреждению легких, сердца, мозга и других органов и тканей и к развитию вторичных воспалительных процессов. В то же время само воспаление как защитная реакция организма включает в себя компонент локального повышения проницаемости микрососудов с целью ликвидации причины воспаления.

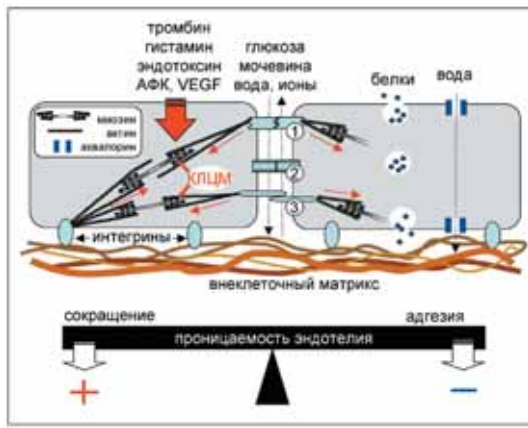
Регуляция сократительной активности эндотелия. Роль КЛЦМ

Сокращение эндотелиальных клеток в монослое с образованием межклеточных щелей и повышением проницаемости происходит с помощью тех же механизмов, что и мышечное сокращение, а именно за счет скольжения миозиновых и актиновых филаментов относительно друг друга [2]. Для того чтобы немускульный миозин эндотелиальных клеток образовал филаменты и смог развивать сократительное усилие, его регуляторные легкие цепи (РЛЦ) должны быть фосфорилированы. Эта реакция осуществляется КЛЦМ и другими протеинкиназами со сходной специфичностью. Помимо стимуляции филаментообразования фосфорилирование РЛЦ активирует моторный домен миозина. Таким образом, фосфорилирование единственного аминокислотного остатка (Ser19) на молекуле миозина запускает сокращение клеток эндотелия. Антагонистом КЛЦМ выступает фосфатаза легких цепей миозина, которая дефосфорилирует РЛЦ и, таким образом, способствует расслаблению эндотелиальных клеток и восстановлению непрерывности монослоя.

КЛЦМ является ферментом, зависимым от Ca^{2+} -кальмодулина, и активируется при повышении содержания свободного Ca^{2+} в цитоплазме эндотелиальной клетки при ее стимуляции мобилизуемыми Ca^{2+} -агонистами – тромбином, гистамином, VEGF, гемодинамическими воздействиями (напряжением сдвига на поверхности эндотелия и растяжением сосудистой стенки), а также активными формами кислорода. Другой протеинкиназой, вовлеченной в регуляцию сократимости эндотелия, считается Rho-киназа, которая активируется малой ГТФазой RhoA в ответ на стимуляцию эндотелия тромбином и другими агонистами. Согласно данным, полученным на неэндотелиальных клетках, КЛЦМ и Rho-киназа имеют различные, хотя и перекрывающиеся "зоны ответственности". Rho-киназа фосфорилирует миозин в окрестной области клетки, тогда как КЛЦМ активи-

Рис. 1. Контактные взаимодействия и сократимость эндотелиальных клеток регулируют проницаемость сосудистой стенки.

Эндотелиальные клетки соединены друг с другом посредством плотных контактов (1), щелевых контактов (2) и адгезивных контактов (3), а также прикреплены к внеклеточному матриксу с помощью фокальных контактов, содержащих белки-интегрины. Эндотелиальные контакты связаны с сократительным аппаратом клетки, состоящим из актина и миозина. VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия. Тонкими красными стрелками показано направление сокращения актомиозиновых волокон, приводящее к дестабилизации межклеточных контактов.

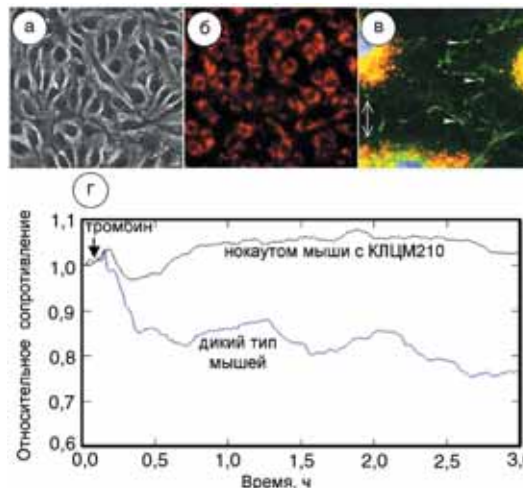


рует миозин в периферической кортикальной цитоплазме [3]. Именно в этой области расположены межэндотелиальные контакты, и экспериментальные данные указывают на то, что КЛЦМ вовлечена в регуляцию их динамики. Так, ингибирование каталитической активности КЛЦМ повышало барьерные свойства эндотелия в культуре, а введение в эндотелиальные клетки конститутивно активной КЛЦМ, наоборот, увеличивало проницаемость эндотелиального монослоя [4, 5]. Аналогично, ингибирование КЛЦМ и кальмодулина в перфузируемом легком снижало капиллярную фильтрацию, вызванную гипервентиляцией [6]. Наиболее прямое доказательство участия КЛЦМ в сосудистой проницаемости достигнуто в результате получения линии мышей с генетическим нокаутом эндотелиальной изоформы КЛЦМ (КЛЦМ210) [7]. Эти животные демонстрировали устойчивость к повреждению легких в модели сепсиса и искусственной вентиляции легких. При гистологическом исследовании у них отсутствовал геморрагический экссудат в альвеолах и признаки интерстициального отека, что свидетельствовало о сниженной проницаемости микрососудов легких. В тех же условиях у контрольных животных развивалось массивное поражение легких, завершавшееся 100% летальным исходом в течение первых 20 мин вентиляции. За этот период времени все нокаутные мыши выжили, а летальность после часовой вентиляции составляла 40%. Однократное введение диким мышам ингибитора КЛЦМ значительно ослабляло повреждение легких бактериальным эндотоксином и механическим растяжением и снижало летальность до 40%, как и в группе нокаутных животных. Таким образом, с помощью методов молекулярной генетики и химической биологии была убедительно показана роль КЛЦМ как регулятора сосудистой проницаемости в стрессорных состояниях.

Исследования, выполненные нами в лаборатории клеточной подвижности РКНПК на эндотелиальных клетках микрососудов из легких мышей с нокаутом КЛЦМ210, показали, что этот белковый

Рис. 2. Генетический нокаут КЛЦМ210 сопровождается усилением барьерных свойств эндотелия.

Культивируемый эндотелий из микрососудов легких мыши с генетическим нокаутом КЛЦМ210 образует монослой (а) и активно захватывает флуоресцентно меченные ацетилированные липопротеиды низкой плотности, DIL (б), что свидетельствует о полноценности этих клеток; в – иммунофлуоресцентная локализация КЛЦМ210 в эндотелии микрососудов легкого мыши дикого типа с помощью специфических антител. КЛЦМ210 располагается в виде фибриллярных структур в основном вдоль границ клеток (отмечено стрелками). Двойная стрелка показывает зону расхождения мембран соседних клеток с образованием зазора между ними. Ядра клеток окрашены DAPI (серо-голубые), желто-красное окрашивание около ядер – DIL.; г – различия в проницаемости эндотелия мышей без КЛЦМ210 и эндотелия мышей дикого типа выявляются при стимуляции клеток тромбином и измерении электрического сопротивления монослоя. Контрольный эндотелий сокращается и сопротивление монослоя падает. Эндотелий мышей без КЛЦМ210 сохраняет барьерную функцию. Ув. x100 (а,б), x1000 (в).



регулятор, в норме локализующийся в примембранном пространстве эндотелиальных клеток, отсутствует в эндотелии нокаутных животных, в то время как по другим параметрам (образование монослоя, экспрессия CD31 – PECAM-1; CD105 – эндоглина, фактора фон Виллебранда, накоплению ацетилированных липопротеидов низкой плотности) эти клетки не отличались от контрольных (рис. 2). При сравнении проницаемости нормального легочного эндотелия и эндотелия с нокаутом КЛЦМ210 методом измерения трансэндотелиального электрического сопротивления было установлено, что нокаутные клетки практически не снижали своей барьерной функции при стимуляции тромбином. Эти эксперименты прямо показали, что высокая устойчивость легких мышей с нокаутом КЛЦМ210 связана с клетками эндотелия, их замедленной или отсутствующей реакцией раскрытия межклеточных контактов при стимуляции агонистами, вызывающими резкое повышение сосудистой проницаемости.

Перспективы применения ингибиторов КЛЦМ в медицине.

В совокупности накопленные данные обосновывают выбор КЛЦМ в качестве молекулярной мишени при создании нового класса лекарственных веществ – ингибиторов КЛЦМ, предназначенных для коррекции гиперпроницаемости сосудов. Спектр приложения такой химиотерапии может быть достаточно широк и включать защиту органов и тканей при сепсисе, травматических отеках, коматозных состояниях, анафилактическом шоке и менее тяжелых аллергических реакциях. В кардиологии

ингибиторы КЛЦМ могут найти применение в качестве дополнительных кардиопротективных агентов при операциях на сердце. Известно, что реперфузия миокарда сопровождается распространением токсических продуктов клеточного метаболизма из области ишемии и расширением зоны повреждения сердца, что напрямую связано с нарушением проницаемости коронарных сосудов. Предварительная инфузия ингибиторов КЛЦМ может временно снизить сократительную функцию коронарного эндотелия и сделать сердце менее чувствительным к негативным эффектам, сопровождающим восстановление кровотока. Насколько успешным окажется такой подход покажут исследования, которые в настоящее время проводятся в РКНПК.

Несмотря на то что ингибиторы КЛЦМ давно используют в экспериментальных исследованиях, их применение в медицинской практике еще не началось. Отчасти это связано с токсичностью имеющихся ингибиторов и проблемами их доставки. Помимо этого возникает вопрос о специфичности их действия, поскольку КЛЦМ присутствует во всех клетках организма и ее тотальное ингибирование представляется нежелательным.

В последние годы начата разработка новых классов веществ – антагонистов КЛЦМ, основанных на фармакологически предпочтительных химических субстанциях и обладающих биодоступностью, т.е. проникающих в клетки и ткани. Одним из потенциальных лекарственных препаратов является ингибитор КЛЦМ на основе 3-аминопиридазинового ядра, который был с успехом применен в описанной выше работе M.S.Wainwright и соавт. [7] для защиты легких мышей от повреждения эндотоксином и принудительной вентилицией.

Другой перспективный ингибитор КЛЦМ пептидной природы создан на основе аутоингибиторной последовательности этого белка, которая закрывает активный центр КЛЦМ в отсутствие Ca^{2+} -кальмодулина и не позволяет ферменту фосфорилировать РЛЦ миозина [8]. Исследователи ввели в структуру пептида дополнительные лизины и аргинины, и пептид (RKKYKYRRK) приобрел трансдуцирующие свойства, т.е. способность проходить сквозь плазматическую мембрану внутрь клетки. Этим свойством обладают некоторые белковые домены и пептиды с высоким содержанием основных аминокислот, однако молекулярный механизм белковой трансдукции остается невыясненным. Общим недостатком пептидных ингибиторов является их низкая устойчивость к протеолитической деградации. Для его преодоления в пептиды вводят защитные группы или синтезируют их из D-аминокислот. В случае пептида RKKYKYRRK такая модификация увеличила время его полураспада в тысячу раз без заметной потери ингибиторных свойств.

Избирательность действия ингибиторов КЛЦМ на эндотелий сосудов может достигаться дозированием препарата и его введением непосредственно в кровоток. При этом эндотелий окажется первой клеточной мишенью ингибитора, а произведенный им эффект снижения сосудистой проницаемости создаст дополнительный барьер для проникновения вещества за пределы стенки сосуда. Кроме того, содержание КЛЦМ210 в эндотелии значительно ниже, чем содержание КЛЦМ в глад-

комышечных клетках сосудов, и при правильно подобранных дозах не должно происходить нарушение сосудодвигательных реакций. В пределах эндотелия ингибиторы КЛЦМ должны оказывать направленное воздействие только на сократительную активность клетки, поскольку у этого фермента известен лишь один естественный субстрат – молекулярный мотор миозин. Конечно, нельзя однозначно исключить взаимодействия этих соединений и с другими компонентами клеток, что должно быть проверено на экспериментальных моделях. Возможно, в ряде случаев избирательное ингибирование КЛЦМ210 в эндотелии для снижения сосудистой гиперпроницаемости может оказаться более предпочтительным, чем фармакологические вмешательства в цитокин-хемокиновые каскады, систему комплемента и т.д., что влияет на иммунный статус пациента.

Разумеется, будущее внесет свои коррективы в намеченные перспективы использования антагонистов КЛЦМ в медицине, однако уже сейчас очевидно, что современная фармакология входит в эру создания принципиально новых препаратов – модуляторов протеинкиназ. Являясь продуктом высоких молекулярно-генетических и химических технологий, они позволят перевести процесс лечения пациента на качественно новый уровень.

Работа поддержана грантами РФФИ, ННМИ и CRDF (RU-B1-2576-MO-04).

Автор благодарен проф. Д.М.Ваттерсону (Северо-Западный Университет, Чикаго, США) за любезно предоставленных мышей с генетическим нокаутом КЛЦМ210, проф. Ч.Тируппати (Университет штата Иллинойс, Чикаго, США) за участие в экспериментах по измерению трансэндотелиального сопротивления и Т.Г.Куликовой за помощь в работе над рукописью.

Литература:

1. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 2006; 86: 279–367.
2. Ширинский В.П., Воронников А.В. Клеточная подвижность в сердечно-сосудистой системе. *Природа*. 2005; 12: 39–44.
3. Totsukawa G, Wu Y, Sasaki Y et al. Distinct roles of MLCK and ROCK in the regulation of membrane protrusions and focal adhesion dynamics during cell migration of fibroblasts. *J Cell Biol* 2004; 164: 427–39.
4. Garcia JG, Davis HW, Patterson CE. Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. *J Cell Physiol* 1995; 163: 510–22.
5. Tinsley JH, De Lanerolle P, Wilson E et al. Myosin light chain kinase transference induces myosin light chain activation and endothelial hyperpermeability. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: 1285–9.
6. Parker JC. Inhibitors of myosin light chain kinase and phosphodiesterase reduce ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol* 2000; 89: 2241–8.
7. Wainwright MS, Rossi J, Schavocky J et al. Protein kinase involved in lung injury susceptibility: evidence from enzyme isoform genetic knockout and in vivo inhibitor treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6233–8.
8. Owens SE, Grabam WV, Siccardi D et al. A strategy to identify stable membrane-permeant peptide inhibitors of myosin light chain kinase. *Pharm Res* 2005; 22: 703–9.

В.Б.Сергиенко, Л.Е.Самойленко

Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда

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

Статья посвящена применению нового радионуклидного метода оценки симпатической иннервации миокарда – сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{123}I -МИБГ (метайодбензилгуанидином, меченым радиоактивным йодом 123). В статье подробно описаны принцип метода, кинетика радиофармпрепарата (РФП), особенности проведения исследования, распределения РФП в сердце здорового человека. Далее приведены результаты некоторых собственных исследований и данных литературы при обследовании больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, кардиомиопатиями, гипертонической болезнью, нарушениями сердечного ритма. Показано значение метода в оценке состояния симпатической иннервации миокарда как маркера раннего повреждения миокарда при основных сердечно-сосудистых заболеваниях, его дифференциально-диагностическая и прогностическая значимость в процессе развития основного заболевания.

V.B. Sergienko, L.E. Samoilenko
Institute of Clinical Cardiology, Moscow

RADIONUCLIDE EVALUATION OF THE MYOCARDIAL SYMPATHETIC INNERVATION

The paper deals with the use of the new radionuclide technique for evaluating the sympathetic innervation of the myocardium – scintigraphy and single photon emission computed tomography using radioactive ^{123}I iodine-labeled metaiodobenzylguanidine (^{123}I MIBG). The paper describes the principle of the technique, the kinetics of the radiotracer (RT), the specific features of the performance of a study, and the distribution of RT in the healthy human heart in detail. Next are the results of the investigations made by the authors and the data available in the literature when patients with various cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, coronary heart disease, cardiomyopathies, arterial hypertension, and cardiac arrhythmias are examined. The implication of the technique in the evaluation of the myocardial sympathetic innervation as a marker of early myocardial lesion in major cardiovascular diseases, its differentially diagnostic and prognostic value in the natural history of the underlying disease is shown.

Симпатическая нервная система (СНС) играет важнейшую роль в регуляции функции кардиомиоцитов, проводящей системы, коронарных сосудов, сократительной функции миокарда, оказывает влияние на его электрофизиологические свойства [1–5]. Нарушение нейрональной функции сердца может являться повреждающим и прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении многих сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 6–8]. Описаны ее изменения при ишемической болезни сердца (ИБС) [9, 10], инфаркте миокарда (ИМ) [11–13], при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14–16], нарушениях ритма сердца [17–19], кардиомиопатиях [20–25], гипертонической болезни [26, 27] и других заболеваниях. Радионуклидная кардиология предоставила в последние годы возможность исследования симпатической иннервации сердца с помощью меченых нейротрансмиттеров и антагонистов адренорецепторов [21–33].

Современные радионуклидные методики позволяют количественно определить региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, их метаболизм и плотность распределения нейрональных симпатических окончаний и адренорецепторов в миокарде [28, 29]. Радионуклидными аналогами катехоламинов, применяющи-

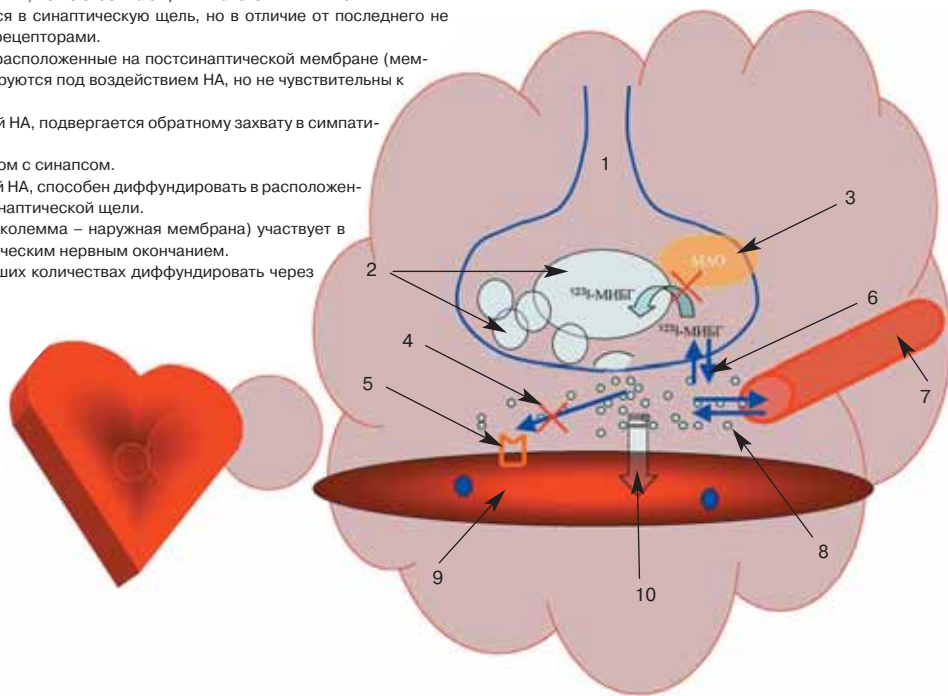
мися с целью определения плотности симпатических окончаний, являются ^{123}I метайодбензилгуанидин (^{123}I -МИБГ) – при проведении томо- и сцинтиграфии миокарда [28, 29], а также ^{11}C -гидроксиэфедрин (^{11}C -НЭД) и ^{11}C – CGP 12177 при исследовании методом позитронной эмиссионной томографии [12, 23, 32, 33].

Мы хотели бы представить собственные результаты и данные литературы по исследованию больных методом сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, который, к сожалению, до настоящего времени не получил широкого клинического применения.

Распределение симпатических нервных волокон в сердце неоднородно [34, 35]. В большем количестве симпатические нервы представлены в синусовом и атриовентрикулярном узлах, а в несколько меньшем количестве – в миокарде предсердий и желудочков. Симпатические нервы, располагаясь на поверхности эпикарда, идут параллельно коронарным артериям в направлении от основания к верхушке, проникая внутрь миокарда. Верхушка и диафрагмальная поверхность имеют менее выраженную иннервацию, чем передняя стенка сердца [34]. Симпатические волокна, разветвляясь в сердце, заканчиваются симпатическими нейрональными окончаниями, которые пред-

Рис. 1. Схема включения ^{123}I -МИБГ в симпатическое нервное окончание.

1. Симпатическое нервное окончание (терминаль).
2. Везикулы, содержащие НА, а в условиях исследования и ^{123}I -МИБГ, который поступает туда, конкурируя с норадреналином
3. МАО – фермент, разрушающий НА, но не оказывающий никакого влияния на ^{123}I -МИБГ.
4. ^{123}I -МИБГ, как и НА, выделяется в синаптическую щель, но в отличие от последнего не взаимодействует ни с какими рецепторами.
5. Адренергические рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране (мембрана кардиомиоцита), активируются под воздействием НА, но не чувствительны к ^{123}I -МИБГ.
6. ^{123}I -МИБГ, как и неразрушенный НА, подвергается обратному захвату в симпатической терминали.
7. Капилляр, расположенный рядом с синапсом.
8. ^{123}I -МИБГ, как и неразрушенный НА, способен диффундировать в расположенные рядом капилляры (7) из синаптической щели.
9. Кардиомиоцит (точнее его сарколемма – наружная мембрана) участвует в образовании синапса с синаптическим нервным окончанием.
10. ^{123}I -МИБГ способен в небольших количествах диффундировать через сарколемму кардиомиоцита.



ставляют собой варикозные расширения нервного волокна. В варикозных расширениях находятся везикулы, содержащие медиатор. Основным медиатором СНС является норадреналин (НА). В везикулах происходит его биосинтез. НА накапливается в пресинаптическом отделе нервного окончания в больших и маленьких везикулах. Некоторое количество НА находится в экстранейрональном пространстве [31, 34, 36]. После высвобождения НА из симпатических окончаний под влиянием импульсов СНС происходит его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны и с β -адренорецепторами клеток рабочего миокарда [36]. Высвободившийся НА частично обратно захватывается нервными окончаниями, частично диффундирует в коронарный кровоток. Баланс НА зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата и ферментных превращений.

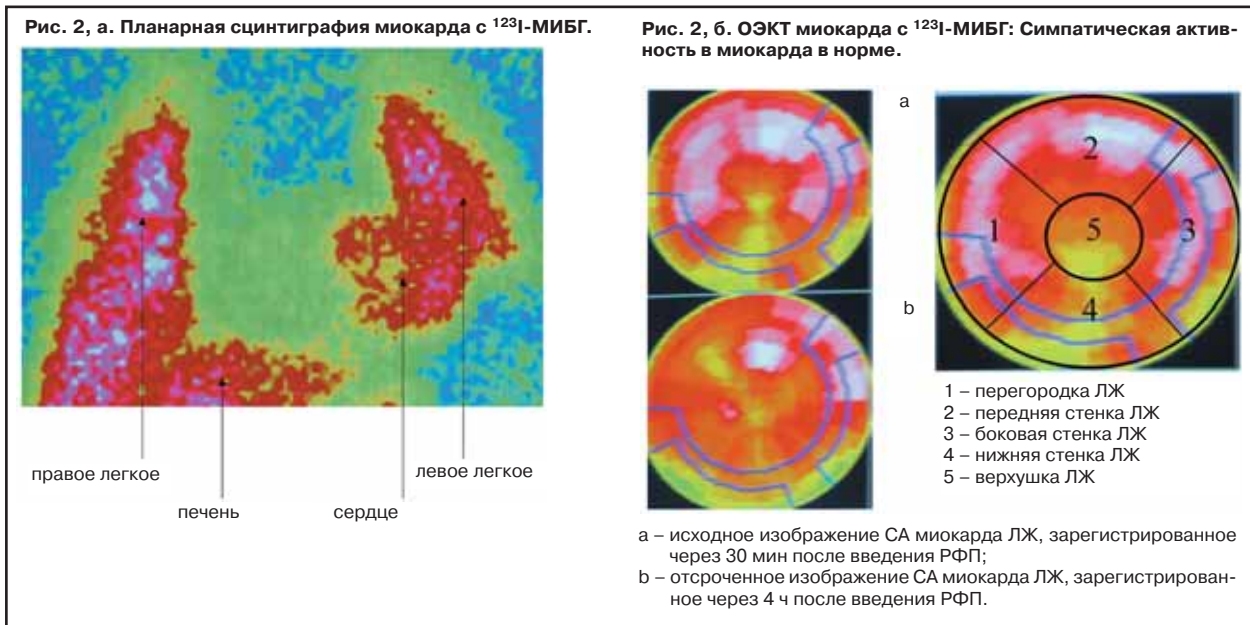
Одним из первых радиофармпрепаратов (РФП), примененным для визуализации симпатической активности миокарда был синтезированный МИБГ, меченный радиоактивным йодом. Соединение разработали D.M.Wieland и соавт. [28] на основе гипотензивного средства гуанетидина, мощного блокатора нейрональной передачи, селективно действующего на симпатические нервные окончания. Первоначально этот РФП был предложен для визуализации нейроэндокринных опухолей, но уже в середине 80-х годов XX века появились первые попытки его применения для изучения симпатической активности сердца [29, 37, 38].

В настоящее время в клинической практике применяется МИБГ, меченный ^{123}I [21], период физического полураспада которого составляет 13,31 ч. Энергия гамма-излучения ^{123}I (159 КэВ) является оптимальной для исследования на гамма-камере.

^{123}I -МИБГ является структурным аналогом медиатора симпатических окончаний НА, имеет сходный с ним механизм транспорта. Сопоставление захвата, распределения в миокарде и выведения из сердца меченого НА (^3H NE) и РФП ^{123}I -МИБГ показало, что ^{123}I -МИБГ полностью отражает распределение НА в симпатических окончаниях [28, 39]. Однако в отличие от НА ^{123}I -МИБГ не метаболизируется моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой и не вступает во взаимодействие с адренорецепторами, т.е. не оказывает биологического эффекта НА.

На рис. 1 представлены механизм поступления ^{123}I -МИБГ в симпатическое нервное окончание. Включение ^{123}I -МИБГ в нейрональные окончания сердца происходит нейрональным и экстранейрональным путями [30, 40, 41]. Поступая в кровоток, ^{123}I -МИБГ, захватывается нейрональными окончаниями и переносится через мембрану путем активного транспорта (захват 1). Этот механизм идет с затратой энергии, на его долю приходится 80–88% от общего количества МИБГ, накапливающегося в сердце. На второй путь транспорта МИБГ (захват 2), экстранейрональный, приходится 12–20% РФП. Этот механизм осуществляется при высокой концентрации НА или ^{123}I -МИБГ и, по-видимому, играет незначительную роль у человека [40, 42]. 2–4% ^{123}I -МИБГ включается в миокард путем пассивной диффузии. У 3–4% пациентов РФП не накапливается в сердце.

^{123}I -МИБГ обнаруживается в сердце после внутривенного введения через 1–2 мин (рис. 2, а), удаляется или вымывается из симпатических окончаний либо путем диффузии, либо через везикулы вместе с нейротрансмитерами и НА. Из организма выводится почками, преимущественно в неизменном виде – за 24 ч 40–55%, за 96 ч 70–90% [29, 30].



В сердце интравезикулярная аккумуляция препарата относительно постоянна, тогда как экстравезикулярная аккумуляция резко снижается от 5 мин до 6 ч. Равновесие между концентрацией ^{123}I -МИБГ в интра- и экстравезикулярном пространстве достигается примерно через 4 ч после внутривенного введения [37]. Учитывая тот факт, что равновесие концентрации РФП в экстра- и интравезикулярном пространстве достигается через 4 ч, изображения миокарда с целью оценки нейрональной функции сердца регистрируют в это же время [21, 30, 31].

В соответствии с этим радионуклидное исследование симпатической активности сердца выполняется через 15–30 мин и 4 ч после внутривенного введения РФП. За 30 мин до исследования пациентам предлагают принять препараты, блокирующие щитовидную железу, и в последующем их принимают в течение 2–3 дней после исследования.

В норме ^{123}I -МИБГ в определенной степени накапливается также в печени, легких (см. рис. 2, а), слюнных железах, щитовидной железе, почках, мочевом пузыре, толстой кишке и надпочечниках. Распределение ^{123}I -МИБГ в сердце неоднородное (рис. 2, б) и соответствует состоянию функционирующих симпатических нервных окончаний [30, 43–47]. Несколько большее снижение аккумуляции может отмечаться в верхушке левого желудочка (ЛЖ) и диафрагмальном сегменте, при этом кровоснабжение сердца и локальная сократимость остаются нормальными. Неоднородность накопления РФП в норме может быть обусловлена особенностью распределения симпатических нервных волокон, которые направлены от основания к верхушке сердца. По данным морфологических исследований, в области верхушки отмечается снижение плотности адренергических окончаний [34]. Таким образом, сниженное накопление РФП в верхушке ЛЖ может отражать нормальное анатомическое уменьшение плотности симпатических окончаний в этой области.

Отличительной особенностью при изучении симпатической иннервации сердца с помощью радионуклидного исследования является не только выявление участков миокарда с нарушенной функцией симпатических окончаний, но и опре-

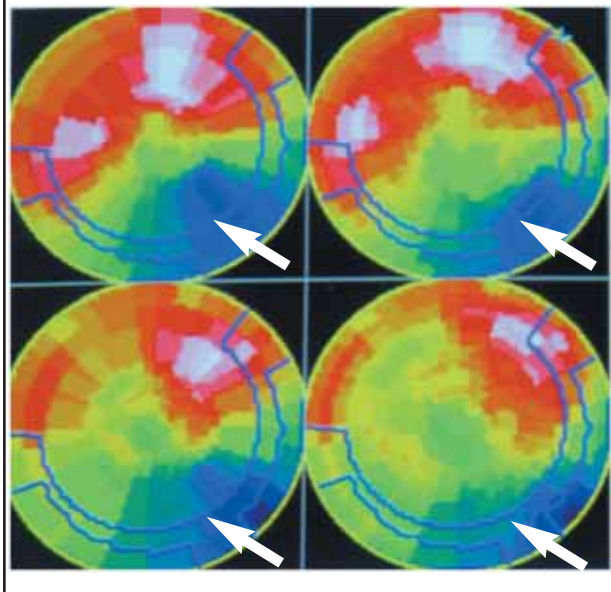
деление общего количества функционирующих адренергических окончаний, о чем можно судить на основании соотношения захвата ^{123}I -МИБГ в миокарде с захватом РФП в других органах [21, 30, 31]. В мировой литературе принято определять соотношение сердце/средостение (С/Ср), где накопление ^{123}I -МИБГ минимальное. Этот показатель может варьировать от 1,9 до 3,0. По нашим данным, он составляет $2,3 \pm 0,22$ [21]. Соотношения $\text{С/Ср} < 1,9$ свидетельствует о нарушении симпатической активности миокарда. Этот показатель считается наиболее значимым в оценке степени нарушения нейрональной функции сердца при различных заболеваниях, оценке прогноза заболевания и ответа на лечение [15, 22, 24, 43].

Разность между поглощением РФП во времени отражает процесс конкурирующего накопления ^{123}I -МИБГ и НА. Высвобождение НА порциями в спокойном состоянии определяет постепенное накопление препарата в симпатических окончаниях с максимальной выраженностью в интравезикулярном пространстве через 4 ч. При изменении влияния СНС на сердце изменяется количество выделенного НА, изменяется уровень обратного захвата НА и ^{123}I -МИБГ, изменяется скорость его выведения из миокарда. Таким образом, определение скорости вымывания дает представление о влиянии СНС на сердце и является вторым важным параметром, отражающим нейрональную функцию сердца [30, 48]. Скорость вымывания может быть различной в разных участках миокарда при нарушении симпатической активности у больных с различной патологией. Это позволяет оценить особенность региональных нарушений нейрональной функции сердца [30, 49].

Неоднородность распределения ^{123}I -МИБГ в миокарде может увеличиваться с возрастом по мере снижения плотности адренергических нервных сплетений, которое становится заметным после 60–65 лет [34, 50]. Распределение его в миокарде может различаться у мужчин и женщин в возрастных группах до 50 лет и от 50 до 70 лет.

Изменения нейрональной функции сердца при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Нарушения нейрональной функции сердца, отражением чего является изменение

Рис. 3. ОЭКТ миокарда с ^{123}I -МИБГ (слева) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ (справа). Симпатическая активность и перфузия у больных с ИМ нижнебоковой локализации (обозначены стрелкой). Область нарушенной симпатической активности превышает по размеру область с нарушенной перфузией.



захвата ^{123}I -МИБГ, могут быть следствием различных патологических процессов, в том числе первичных и вторичных кардионейропатий, обнаруживающихся при органических поражениях миокарда.

Примерами первичного поражения автономной нервной системы сердца с развитием кардиомиопатии могут служить такие заболевания, как сахарный диабет [51, 52], амилоидоз сердца, болезнь Паркинсона [53], идиопатические желудочковые тахикардия и фибрилляция [19, 54, 55], токсическое лекарственное повреждение автономной нервной системы. Очень важна оценка СНС при трансплантации сердца [56, 57].

Среди вторичных кардионейропатий рассматривают большинство сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии (ДКМП и ГКМП), ИБС, артериальная гипертензия (АГ) и ряд других заболеваний. Выраженные изменения симпатической иннервации сердца обнаружены при синдроме Бругада [58, 59] удлинённом интервале QT [33, 60].

Нарушение нейрональной функции сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях в основном связано с повышенным высвобождением НА из симпатических нервных окончаний на фоне ишемии миокарда и/или повышения влияния СНС. При этом повреждение симпатических окончаний 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, его ишемии, фиброза, аритмий, а также может индуцировать апоптоз, повышать риск внезапной смерти [1–5, 8, 61].

В физиологических условиях НА из симпатических окончаний высвобождается приблизительно одинаковыми порциями. Выделяющийся в синаптическую щель НА вступает в реакцию с пост- и пресинаптическими адренорецепторами, которые участвуют в регуляции высвобождения НА и

работы сердца [36]. В спокойном состоянии сердце здорового человека выделяет только 2–3% от общего уровня НА, но его концентрация в определенных ситуациях может повышаться в 1000 раз, например при ишемии. При этом нарушаются важные транспортные системы, обеспечивающие обратный захват НА симпатическими окончаниями и миокардиальными клетками [10, 22]. В результате происходит экстрацеллюлярное накопление НА, которое при превышении определенных концентраций оказывает кардиотоксический эффект [1, 6].

Как уже говорилось выше, механизм захвата ^{123}I -МИБГ в симпатические окончания аналогичен механизму захвата НА, именно поэтому о нарушениях симпатической активности миокарда при разных клинических состояниях можно судить по характеру накопления и распределения РФП. Повышение высвобождения и снижение захвата НА на скинтиграммах проявляется в виде снижения общего накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде [20, 21, 30, 31]. Проявлением этого является уменьшение соотношения С/Ср на ранних и отсроченных (либо только на отсроченных скинтиграммах миокарда) и высокая скорость вымывания, что объясняется конкурирующим захватом НА и ^{123}I -МИБГ. Конкуренция за общий переносчик на фоне избыточного количества медиатора в симпатической щели способствует повышению скорости вымывания ^{123}I -МИБГ. Повышенный клиренс РФП нарушает процесс интравезикулярного накопления и поэтому на отсроченных изображениях сердца его накопление ниже, чем на ранних [14, 43, 49]. Снижение захвата может отражать не только функциональные нарушения симпатических окончаний на фоне повышенного уровня НА, но и дегенеративные изменения нервной ткани со снижением количества адренергических окончаний в результате патологических процессов [11, 12, 22, 24, 62].

Нами проведены исследования симпатической активности миокарда у различных категорий больных. Так, при обследовании совместно с отделом неотложной кардиологии 58 больных с острым коронарным синдромом в первые сутки заболевания [11, 63–68] обнаружено существенное снижение захвата ^{123}I -МИБГ в области ИМ и острой ишемии (рис. 3).

У больных на ранних сроках заболевания выявлялись региональные нарушения симпатической иннервации миокарда не только в зоне инфаркта, но и в прилегающих участках миокарда [13, 69]. При параллельном исследовании перфузии миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ оказалось, что область денервации у большинства пациентов более обширна, чем область нарушенной перфузии. Полагают, что эта область с сохранённой перфузией и нарушенной иннервацией (феномен денервационной суперчувствительности) может быть связана с повышенным риском возникновения спонтанных желудочковых аритмий после ИМ [7]. При обследовании на более поздних сроках – 7–10-е сутки (рис. 4), и в отдалённом периоде заболевания – 8–12 мес, наблюдалось уменьшение зоны денервации [68, 70].

Считается, что симпатические нервные окончания более чувствительны к ишемии, чем кардиомиоциты. Если ишемия вызывает повреждение симпатических нейронов, то следует ожидать, что

частые повторные приступы ишемии будут приводить к утрате способности захватывать МИБГ и у больных с коронарным атеросклерозом без ИМ [9, 10]. Таким образом, можно предположить, что проведение томосцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ может дать ценную диагностическую информацию о степени ишемического нейронального повреждения, обусловленного различной степенью и распространенностью коронарного атеросклероза [9, 10, 61, 71, 72]. Показано, что даже умеренная степень ишемии приводит к повреждению симпатических нейронов сердца [72]. Можно предположить, что у пациентов с улучшением или восстановлением нарушений симпатической активности миокарда после успешно проведенной реваскуляризации миокарда следует ожидать лучшего прогноза дальнейшего течения заболевания.

Как известно, СНС играет ключевую роль в развитии АГ, при этом значительные нарушения адренергической иннервации определяются на миокардиальном уровне [26, 27]. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ может быть полезной в оценке как нейронального повреждения миокарда, так и эффективности антигипертензивной терапии у больных АГ. При обследовании нами 18 больных АГ у большинства из них выявлялись региональные нарушения нейрональной функции миокарда ЛЖ. Вероятно, успешная антигипертензивная терапия, способствующая реверсии гипертрофии миокарда ЛЖ, может улучшать миокардиальную симпатическую активность, а следовательно, и прогноз этой категории пациентов [27].

Особый интерес вызывает изучение нейрональной функции сердца у больных кардиомиопатиями, патогенез развития которых окончательно не изучен. ГКМП – это генетическое заболевание, при котором определяются мутации в генах, кодирующих белки саркомеров кардиомиоцитов [73]. Такие характерные клинические проявления ГКМП, как гиперконтрактильность желудочков, предрасположенность к тахиаритмиям и положительный эффект лечения β -адреноблокаторами позволяют предполагать, что в патогенезе заболевания не последнюю роль играют нарушения симпатической активности сердца [25, 74]. Как правило, результаты исследования с ^{123}I -МИБГ при ГКМП показывают более значимые нарушения кровоснабжения и региональной симпатической активности у больных с тяжелой гипертрофией ЛЖ [20, 75–77]. На рис. 5 представлены томограммы пациента с ГКМП. Региональное снижение симпатической активности обнаруживается в области гипертрофированной перегородки, при этом перфузия, в данном случае, в этой области сохранена.

При аритмогенной дисплазии правого желудочка сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ может иметь важное диагностическое значение. Основной структурной аномалией при этом заболевании является фибролипomatозная дегенерация миокарда правого желудочка сердца. Полагают, что изменения СНС тесно связаны с возникновением аритмий у больных с этой патологией [78, 79]. Структурно ЛЖ сердца не вовлечен в патологический процесс, однако, оказалось, что именно в нем обнаруживается общая и региональная денервация, снижение плотности β -адренорецепторов [79].

Рис. 4. Томограммы миокарда с ^{123}I -МИБГ больного с обширным ИМ передней локализацией:

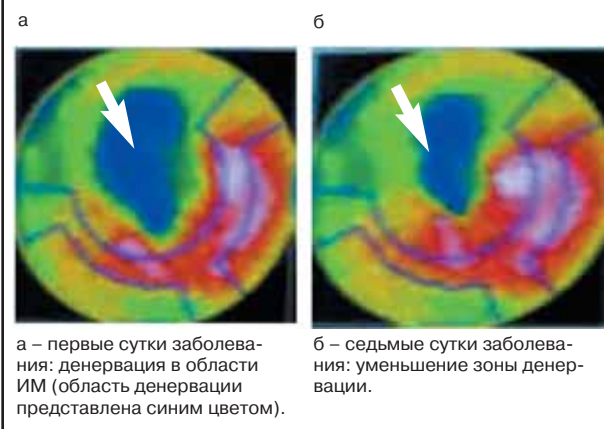
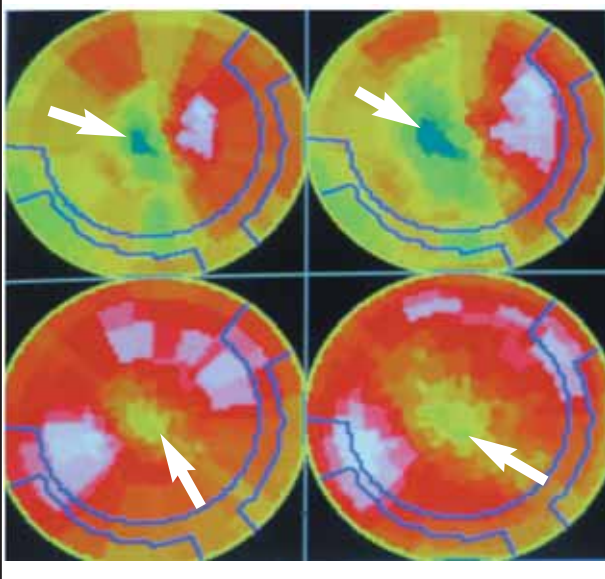


Рис. 5. ОЭКТ миокарда с ^{123}I -МИБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: симпатическая активность (верхние томосцинтиграммы) и перфузия миокарда (нижние томосцинтиграммы) при ГКМП.

Умеренное снижение перфузии в области верхушки ЛЖ (слева – нагрузка, справа – покой). Выраженное снижение аккумуляции ^{123}I -МИБГ, с максимальным вовлечением верхушки ЛЖ.



Повышенное влияние СНС играет одну из ведущих ролей в развитии ХСН у больных ДКМП. На уровне миокарда изменения СНС при ДКМП характеризуются уменьшением количества НА, снижением ответа миокарда на стимуляцию β -адренорецепторов, уменьшением экспрессии мРНК и белков β_1 -адренорецепторов и увеличением экспрессии ингибиторного G-белка и киназы рецептора G-белка. Эти изменения могут быть обусловлены как длительным повышением содержания катехоламинов, так и наличием аутоантител к β -адренорецепторам, которые обнаруживают у больных ДКМП. Повышение симпатической активности может оказывать прямое действие на кардиомиоциты, изменять клеточный фенотип и приводить к гибели кардиомиоцитов за счет некроза или апоптоза и, следовательно, к снижению плотности β -адренорецепторов [23]. По данным сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, при ДКМП определяется низкий захват РФП и повышенная скорость его вымывания [14, 24, 49]. Эту методику в мировой практике применяют у больных ДКМП с целью оценки тяжести заболевания, поскольку количественные показатели скорости вымывания

Рис. 6. Планарная сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ. Симпатическая активность у больных с идиопатической желудочковой тахикардией. Общий захват. ^{123}I -МИБГ не нарушен.

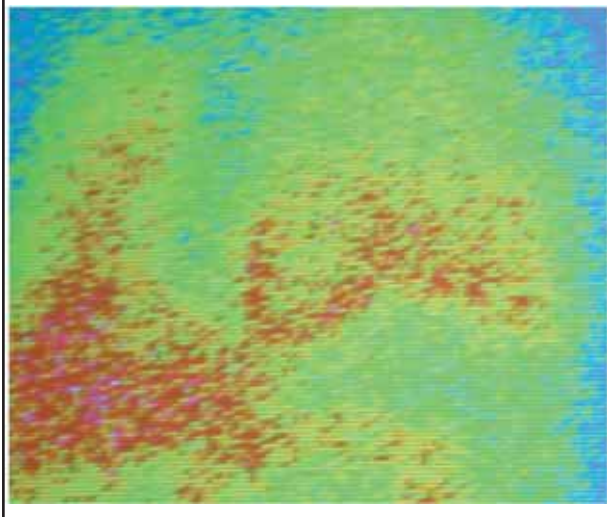
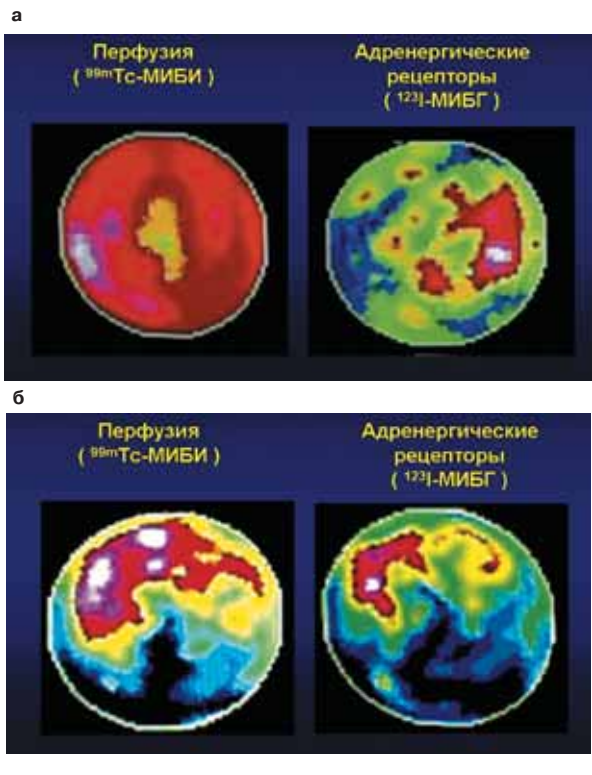


Рис. 7. Распределение плотности адренергических рецепторов в миокарде: а – ГКМП; б – ДКМП.



могут отражать степень нарушения сердечной функции [80]. Существует корреляция между распространенностью и выраженностью региональных нарушений симпатической активности миокарда, скоростью вымывания и фракцией выброса ЛЖ сердца [62, 80]. Считается, что низкий захват ^{123}I -МИБГ, наряду с низкой фракцией выброса, может быть независимым фактором в отношении прогноза у больных ДКМП [22, 81].

Еще одной точкой применения сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ является оценка эффекта лечения и прогнозирование ответа на лечение в отношении улучшения сократительной способности миокарда. Полагают, что соотношение С/Ср представляет собой четкий предсказующий

фактор в отношении эффективности β -адреноблокаторов [80, 82].

У больных с ХСН на фоне хронической активации СНС повышается нейрональное высвобождение НА от 3% (в норме) до 20% и снижается обратный нейрональный захват (захват-1) [15, 43, 83]. Необходимость высвобождения НА в большом количестве (повышенное влияние СНС) и снижение накопления в адренергических окончаниях ведет к уменьшению концентрации НА в симпатических везикулах, при этом синтез НА не нарушен. Можно предположить, что снижение обратного захвата НА, так же как и при ишемии миокарда, связано с нарушением транспортной системы катехоламинов. Полагают, что вслед за перевозбуждением нервных окончаний наступает их необратимое опустошение с последующей денервацией данной зоны [34]. Захват ^{123}I -МИБГ коррелирует со степенью тяжести ХСН независимо от первопричины – значимое снижение соотношения С/Ср и значимое повышение скорости вымывания РФП определяется у более тяжело больных с ХСН [16, 24, 62, 81, 84]. Уровень нарушений показателей общей симпатической активности сердца (значимое снижение соотношения С/Ср на отсроченных сцинтиграммах и значимое повышение скорости вымывания РФП) может служить предиктором внезапной сердечной смерти [16].

Изменения региональной симпатической активности миокарда выявлены нами у больных идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца [17, 18]. Органическая патология сердца доступными на сегодняшний день методами у этой категории больных не выявляется. Однако при проведении сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у абсолютного большинства больных выявляются региональные нарушения нейрональной функции миокарда при отсутствии изменений общей симпатической активности (рис. 6). Этот результат крайне важен, поскольку у части больных с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца развивается ХСН и/или наступает внезапная сердечная смерть, в патогенезе которой может играть роль снижение иннервации жизнеспособных кардиомиоцитов [19, 55].

Таким образом, представленные данные демонстрируют клинико-диагностическую и прогностическую значимость метода сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{123}I -МИБГ в оценке состояния симпатической иннервации миокарда как маркера раннего повреждения миокарда при основных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Литература

1. Мясников АЛ. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965; 294–303.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000.
3. Lefrowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000; 101: 1643–7.
4. Rapacciuolo A, Esposito G, Caron K et al. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 876–82.

5. Rockman HA, Koch WJ, Lefrowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002; 415: 206–12.
6. Ferrans VJ, Hibbs RG, Walsb JJ, Burch GE. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necroses produced by sympathomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 156: 309–32.
7. Inoue H, Zipes DP. Result of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987; 75 (4): 877–87.
8. Schwartz PJ, Vanoli BL. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 77–91.
9. Buelow HP, Stabl F, Lauer B et al. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary artery disease but without history of myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 233–9.
10. Nakata T, Nagao K, Tsuchibashi K et al. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 292–7.
11. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е. и др. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология*. 2004; 7: 46–52.
12. Allman KC, Wieland DM, Muzik P et al. Carbon-11 hydroephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 368–75.
13. Matdunari I, Schricke U, Bengel FM et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage in determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2579–85.
14. Henderson EB, Kahn JK, Corbey JR et al. Abnormal 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1192–9.
15. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Rande JL et al. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *J Nucl Med* 1999; 40 (2): 224–31.
16. Narita M, Kuribara T. Evaluation of long-term prognosis in patients with heart failure: is cardiac imaging with iodine – 123-MIBG useful? *J Cardiol* 1998; 31 (6): 343–9.
17. Лоладзе Н.В., Бекбосынова М., Дерюгина И.А. и др. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с 123I метайодбензилгуанидином и частота выявления аутоантител к β -адренорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. Томск, 2004; с. 95–6.
18. Лоладзе Н.В. Состояние симпатической иннервации миокарда, по данным томосцинтиграфии с 123I – метайодбензилгуанидином, и показатели иммуновоспалительных процессов у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
19. Meredith I, Broughton A, Jennings G, Esler M. Evidence of a selective increase of cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618–624
20. Sergienko VB, Sergienko I, Samoylenko LE, Naumov V. The evaluation of cardiac sympathetic innervation in patients with different cardiac pathology. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (8): 1205.
21. Сергиенко И.В., Наумов В.Г., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б. Клинические перспективы применения сцинтиграфии миокарда с 123I – метайодбензилгуанидином в оценке состояния симпатической нервной системы миокарда. *Тер. арх.* 2003; 4: 90–3.
22. Kobayashi H, Momose M, Kashikura K et al. Initial myocardial uptake and myocardial clearance of 123I metaiodobenzylguanidine in patients with ischemic heart disease of left ventricular dysfunction and dilated cardiomyopathy. *Kaku Igaku* 1994; 31 (10): 1177–83.
23. Merlet P, Delforge J, Dubois-Randle JL et al. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess β -adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 87: 1169–78.
24. Schofer J, Spielmann R, Schubert A et al. Iodine – 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1252–8.
25. Sipola P, Vanninen E, Aronen HJ et al. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003; 44: 487–93.
26. Kuwahara T, Hamada M, Hiwada K et al. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med* 1998; 39 (9): 1486–91.
27. Narita M, Kuribara T. A case of hypertensive hypertrophy in which both regression of hypertrophy and improvement of abnormalities in iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial imaging were observed after antihypertensive therapy. *Kaku Igaku* 1995; 32 (10): 1107–12.
28. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL et al. Myocardium imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22: 22–31.
29. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM et al. Myocardial imaging with 123I meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22: 129–32.
30. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1–6.
31. Matheja P, Schafer M, Weckesser T, Schober O. Imaging sympathetic innervation. *J Nucl Med* 1999; 43: 281–90.
32. Delforge J, Syrota A. Cardiac beta-adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method. *J Nucl Med* 1991; 32 (4): 739–48.
33. Calkins H, Lehmann MH, Almann K et al. Scintigraphic pattern of regional cardiac sympathetic innervation in patients with familial long QT syndrom using positron emission tomography. *Circulation* 1993; 87: 1616–21.
34. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992.
35. Schmidt RF, Thews G. Физиология человека. М.: Мир, 1985; 1: 99–102.
36. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов, М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; с. 131–8.
37. Nakajo M, Shimabukuru K, Yoshimura H et al. Iodine 131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in rat heart. *J Nucl Med* 1986; 27: 84–9.
38. Nakajo M, Shapiro B, Copp J et al. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]Iodobenzylguanidine in man: Evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; 24: 672–82.
39. Sisson JC, MD, Lynch JJ, PhD, Johnson J BS et al. Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am Heart J* 1988; 116: 67–76.
40. Dae MW, De Marco T, Botwinick EH et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human

- and canine hearts – implication for clinical studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 1444–50.
41. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation* 1989; 79: 634–44
 42. Momose M, Kobayashi H, Ikegami H et al. Total and partial cardiac sympathetic denervation after surgical repair of ascending aortic aneurysm. *J Nucl Med* 2001; 42: 1346–50.
 43. Cohen-Solal A, Esamu 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.
 44. D'Alto M, Maurea S, Basso A et al. The heterogeneity of myocardial sympathetic innervation in normal subjects: an assessment by iodine – 123 – metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Cardiologia* 1998; 43 (11): 1231–7.
 45. Gill JS, Hunter GJ, Gane G, Camm AJ. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: In vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J* 1994; 126: 390–8.
 46. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C. Physiological fluctuation of the human left ventricle sympathetic nervous system assessed by iodine – 123 MIBG. *Eur J Nucl Med* 1998; 39 (10): 1667–71.
 47. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac 123I -MIBG scintigraphy in healthy individuals: implication for clinical studies. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 126–33.
 48. Gao DW, Talke PO, Dae MW. Effects of reduced sympathetic activity on myocardial metaiodobenzylguanidine (MIBG) washout. *J Auton Pharmacol* 2001; 21: 159–64.
 49. Yamanari H, Sakamoto T, Takenaka S et al. Myocardial clearance of 123I metaiodobenzylguanidine in dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 1997; 11 (4): 325–9.
 50. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarin receptors in human heart. *Pharmacological reviews* 1999; 51: 651–90.
 51. Kadoglou N, Trontzos C. The contribution of SPET 123I-MIBG scintigraphy to the diagnosis and prognosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *J Nucl Med* 2004; 7: 71–7.
 52. Sbell O, Muhr D, Weiss M et al. Reduced myocardial 123I-MIBG uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 14: 801–5.
 53. Saton F, Serita T, Seto M et al. Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999; 40: 371–6.
 54. Kischuk R, Dorian P, Newman D et al. 123I-MIBG scanning indicates abnormal sympathetic innervation in patients with ventricular tachycardia and apparently normal hearts. *Circulation* 1991; 84 (suppl. I): II–645.
 55. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344–53.
 56. Gerson MC, Wagoner LE, McGuire N, Liggett SB. Activity of the uptake-1 norepinephrine transporter as measured by I-123 MIBG in heart failure patients with loss-of-function polymorphism of the presynaptic alpha2C-adrenergic receptor. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 583–9.
 57. Guerten C, Krause BJ, Klepzig H Jr et al. Sympathetic reinnervation after transplantation: dual-isotope neurotransmitter scintigraphy, norepinephrine content and histological examination. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 443–52.
 58. Oyama N, Yokoshiki H, Satoh K et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy of total adrenergic denervation in Brugada syndrome. *Jpn Heart J* 2002; 43 (2): 182–6.
 59. Wichter T, Matheja P, Eckardt L et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 105: 702–6.
 60. Yamanari H, Nakayama K, Morita H et al. Effects of cardiac sympathetic innervation regional wall motion abnormality in patients with long QT syndrome. *Heart* 2000; 83 (3): 295–300.
 61. Inobe Y, Kugiama K, Miyagi H et al. Long lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: Quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1997; 134: 112–8.
 62. Murata K, Kusachi S, Murakami T et al. Relation of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy to endomyocardial biopsy findings in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997; 20 (1): 61–6.
 63. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е. и др. Влияние ишемии на симпатическую иннервацию сердца у больных с острым коронарным синдромом по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с йод-123 метайодбензилгуанидином, Российский национальный конгресс кардиологов, 8–10/10, 2002 Сборник тезисов, СПб, 2002.
 64. Kozlovskaya IY, Schitov VN, Samoilenko LE et al. Impairment of cardiac sympathetic innervation in acute coronary syndrome. *Eur J Med* 2002; 29 (1–02): 141.
 65. Kozlovskaya IY, Schitov VN, Samoilenko LE et al. Of the reperfusion therapy on the cardiac sympathetic innervations in acute coronary syndrome with ST-elevation. *Eur J Nucl Med* 2004; 31 (2): S292.
 66. Шитов В.Н., Козловская И.Ю., Меркулова И.Н. и др. Изучение региональной симпатической активности у больных острым коронарным синдромом с помощью I123-метайодбензил-гуанидина. Региональная научно-практ. конф. "Современные методы лучевой и радиоизотопной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний", Сб. тезисов, Томск, 2002; 23.
 67. Schitov VN, Kozlovskaya IY, Sergienko V et al. Assessment of cardiac sympathetic neuronal damage in acute myocardial infarction using 123I-MIBG. *Eur J Med* 2002; 29 (1–02): 142.
 68. Шитов В.Н., Козловская И.Ю., Меркулова И.Н. и др. Изучение взаимосвязи изменений симпатической иннервации, перфузии и сократимости левого желудочка у больных инфарктом миокарда при длительном наблюдении. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов, Томск, 2004; с. 97–8.
 69. Minardo JD, Tuli MM, Mock BH et al. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction of phenol application. *Circulation* 1988; 78: 1008–19.
 70. Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M et al. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 5–9.
 71. Sakata K, Yoshida H, Nawada R et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac sympathetic nervous system in patients with single-vessel coronary artery disease. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 151–8.
 72. Simula S, Vammnen E, Viitaten L et al. Cardiac adrenergic innervation is affected in asymptomatic subjects with very early stage of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1–7.
 73. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetics basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 655–70.
 74. Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M et al. Heterogeneity of cardiac sympathetic nerve activity and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2002; 43: 15–20.

75. Бургалова М.Б., Габрусенко С.А., Атауллаханова Д.М. и др. Клинико-функциональный статус, особенности симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией. Российский национальный конгресс кардиологов 8–10/10, 2002 Сб. тезисов СПб, 2002.
76. Бургалова М., Сергиенко И.В., Габрусенко С., и соавт. Изучение региональной симпатической активности и перфузии миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией. Региональная научно-практ. конф. "Современные методы лучевой и радиоизотопной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний", Сб. тезисов, Томск, 2002; 26.
77. Buralova M, Sergienko I, Gabrusenko SV et al. Sympathetic innervation abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med* 2003; 162: 1024.
78. Takahashi N, Ishida Y, Maeno M et al. Significance of 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT for detecting left ventricular involvement in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Kaku Igaku* 1996; 33 (1): 57–67.
79. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic β -adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000; 101: 1552–8.
80. Wakita T, Numata Y, Ogata Y et al. The relationship between the improvement of cardiac function and myocardial uptake of 123I metaiodobenzylguanidine in patients with dilated cardiomyopathy treated by beta-blocker. *J Cardiol* 1995; 26 (3): 177–83.
81. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to β -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; 133: 353–8.
82. Toyama T, Aibara Y, Iwasaki T et al. Cardiac sympathetic activity estimated by 123I-MIBG myocardial imaging in patients with dilated cardiomyopathy after beta-blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Nucl Med* 1999; 40 (2): 217–23.
83. Gerson MC, McGuire N, Wagoner LE. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2003; 9: 384–91.
84. Nakata T, Miyamoto K, Doi A et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998; 5 (6): 579–90.
85. Голицын С.П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти. *Сердеч. недостаточность*. 2001; 5 (2): 201–8.

Е.О.Полякова

Пограничные психические расстройства в кардиологической практике: проблемы диагностики и лечения

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

В статье обсуждаются проблемы диагностики и лечения пограничных психических расстройств в кардиологической практике. Рассматривается взаимосвязь тревоги, депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. Освещаются современные подходы к лечению пограничных психических расстройств у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: депрессивные и тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

The article is devoted to the problems of diagnostic and therapy borderline mental disorders in patients with cardiovascular disease. A number of different aspects between depression, anxiety and cardiovascular disease is under discussion. The author reviews modern therapeutic approaches in cardiological practice.

Key words: depressive and anxiety disorders, cardiovascular disease.

E.O. Polyakova

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

BORDERLINE MENTAL DISORDERS IN CARDIOLOGICAL PRACTICE: THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Распространенность пограничных психических расстройств (ППР) составляет 192,6 на 1000 населения, что существенно превышает показатели с этими состояниями обращаемости в лечебные учреждения [1]. Распространенность обращений, связанных с депрессией, к врачам общей практики достигает 10%, при этом лишь у 10–30%

из числа обратившихся распознается депрессивное состояние [2].

Многоцентровое исследование КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля) показало, что распространенность депрессивных расстройств в общемедицинской



сети достигает 45,9%. Следует оговориться, что речь идет о так называемых расстройствах депрессивного спектра (РДС), включающих легкие и умеренные по степени тяжести депрессии, сочетанные с тревожными, астеническими, ипохондрическими, истерическими нарушениями. Распространенность же клинически завершенных депрессивных состояний была почти вдвое ниже – 23,8% [3].

Благодаря развитию нейрофизиологических, нейрхимических и молекулярно-генетических методов исследования, созданию экспериментальных моделей депрессии на животных и достижениям нейровизуализационных технологий показано, что при аффективных расстройствах возникают выраженные не только ультраструктурные, но и макроморфологические изменения нервной ткани. Продемонстрирована обратимость этих процессов – под действием ряда эндогенных внутриклеточных факторов и лекарственных препаратов происходят реорганизация и образование новых синапсов, удлинений и разрастание дендритов и аксонов и даже нейрогенез.

Методами функциональной нейровизуализации показано, что при отрицательных эмоциях активируется медиальная орбитофронтальная кора. Возникновение депрессии связано с дисфункцией как левого (преимущественно передних отделов), так и правого (преимущественно задних отделов) полушарий. При депрессии отмечается повышенная активация структур правого полушария [4].

У больных с депрессией выявляются дисбаланс в иммунной системе, дисфункция эндотелия, изменения в состоянии тромбоцитов. В крови возрастает содержание ИЛ-2, ИЛ-6, неоптерина, повышается уровень растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия, а также появляется значительное количество лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Принимая во внимание тот факт, что у больных с депрессией обнаружены изменения в системе цитокинов, а образование агрегатов происходит под воздействием цитокинов на ранних стадиях воспаления, сделан вывод о наличии изменений провоспалительного характера [5, 6]. Более детальное изучение параметров

иммунологического статуса у больных с невротическими расстройствами свидетельствует о наличии отличных от нормы показателей как у больных с острой реакцией на стресс [7], так и у больных с расстройствами адаптации и преобладанием кратковременных депрессивных реакций [8].

Тревога и депрессия могут участвовать в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств, существенно осложняя их течение и прогноз, повышая риск инвалидизации и смерти [9–34]. Депрессия является тяжелым, склонным к рецидивированию и хронизации заболеванием, приводящим к снижению качества жизни и нарушению социального функционирования. Множественный характер жалоб пациентов с депрессивными расстройствами отрицательно влияет на качество диагностики соматических заболеваний, оценку степени их тяжести. Невыявленная и/или нелеченая депрессия способствует повышению стоимости лечения соматического заболевания за счет дополнительного использования диагностических исследований, консультаций специалистов, назначения необоснованной терапии.

Для своевременной диагностики депрессии существуют современные скрининговые методы ее выявления (например, Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS, шкала депрессии Бека – BDI, опросник Центра эпидемиологических исследований – CES-D). Эти методы отличаются простотой применения и обработки (заполнение шкал не требует длительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать их для использования врачами-интернистами. Наряду со специальными шкалами важен внимательный анализ психического состояния и анамнеза больного. При обследовании следует обратить внимание на следующие вопросы: 1) какова роль соматогении (соматогенный фактор) в развитии и стабилизации психического расстройства (существует ли прямая или опосредованная причинно-следственная взаимосвязь); 2) какова личностная реакция больного на соматическое страдание; 3) имеется ли индивидуально значимая для больного психогения (воздействие психогенного, психотравмирующего фактора).

Изучением влияния психологических факторов на возникновение и исход соматических за-

болеваний занимается психосоматика. Психосоматические расстройства традиционно рассматривают в пределах двух основных подходов – "психоцентрического" и "соматоцентрического". Если на фоне соматической болезни сформировалось психическое расстройство, говорят о "соматопсихических" нарушениях. "Психосоматическим" принято считать соматическое заболевание, возникшее вторично под воздействием острого или хронического психического стресса. Для дифференциально-диагностического понимания болезни следует помнить о единстве биологических и социально-психологических механизмов в происхождении психопатологических и соматических расстройств. С этой точки зрения выделение "психосоматических" и "соматопсихических" расстройств является в известной мере условным. Современное определение психосоматических расстройств включает психогенно обусловленные соматические расстройства, соматически проявляющиеся (маскированные) эндогенные нарушения и соматогенные (соматопсихические) психические расстройства [12].

В кардиологической практике преимущественно встречаются депрессивные расстройства непсихотического уровня, т.е. ППР. Они не являются начальными, промежуточными фазами психозов, они представляют собой группу патологических проявлений, имеющих в клиническом выражении свое начало, динамику и исход, зависящее от формы расстройства. При этом существует множество переходных симптомных и синдромных образований, характерных как для непсихотических (в основном пограничных), так и психотических расстройств.

Эмоциональные синдромы – это симптомокомплексы, в картине которых главное место занимает расстройство настроения. Депрессивный синдром характеризуют пониженное тоскливое настроение, замедление мышления (идеаторная заторможенность) и двигательная (моторная) заторможенность. В структуре депрессивного синдрома выделяют: 1) ослабление витальных стимулов (побуждений); 2) тягостное (тоскливое или тревожное) настроение; 3) расстройства чувства эмоционального участия и реагирования (апатия, депрессивная дезактуализация); 4) поляризацию сознания больного на телесном и психическом состоянии; 5) пессимистическую направленность мышления. Изменение настроения при депрессии может выступать в виде тоски, тревоги, апатии или бесчувствия, возможны их сочетания.

В кардиологическом стационаре депрессия в ее классическом понимании с характерной триадой признаков – редкое явление, чаще это стертые, атипичные, феноменологически сложные состояния. Особое значение имеют маскированные или соматизированные по своим проявлениям аффективные расстройства. Собственно депрессивные жалобы маскируются соматовегетативными эквивалентами, имеющими сходство с типичными проявлениями кардиальной патологии. Кроме того, выявляется симптоматика нейроциркуляторной дистонии (жалобы на головные боли, головокружения, снижение аппетита, чувство предсердечного дискомфорта, нарушения в половой сфере), различные болевые "маски" (артралгии, миалгии, цефалгии и т.д.). Изменение эмоционального фона выявляется лишь при це-

ленаправленном расспросе. Снижение настроения носит дисфорический оттенок и характеризуется недовольством, раздражительностью. При беседе можно наблюдать пассивность, гипомимичность, лапидарность ответов. Нередко аффективные нарушения определяются ретроспективно, при сопоставлении настоящего и прошлого состояния. При описании аффективных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией нельзя не остановиться на депрессии с атипичными чертами. Она характеризуется общей слабостью, вялостью, гиперсомнией (сонливостью), повышением аппетита вплоть до гиперфагии, увеличением массы тела, дисфорией, повышенной чувствительностью к фрустрации, обратным характером суточных колебаний настроения (усиление интенсивности соматовегетативных жалоб в утренние часы и ослабление или их исчезновение к вечеру). Типичные черты меланхолической депрессии и в этом случае отсутствуют [13]. В англо-американской литературе такая депрессия – это длительно существующее, своеобразное тревожное состояние, которое сопровождается соматовегетативными и невротоподобными (обсессивно-фобическими или ипохондрическими) расстройствами.

При сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) достаточно часто наблюдаются психогенные реакции на сам факт соматического страдания (нозогенные реакции). На начальных стадиях болезни возможны невротические расстройства, которые постепенно могут перерасти в невроз, невротическое развитие личности. Динамика психического расстройства при этом определяется как индивидуально-типологическими особенностями личности, психотравмирующими факторами, не связанными с соматическим страданием, так и закономерностями течения ССЗ. Психической травмой может быть и то событие, которое предстоит в будущем и порождает неопределенность ситуации [14]. В качестве психогения может выступать предстоящее диагностическое исследование, хирургическое вмешательство. Ожидание какого-либо события, прогнозирование его последствий может вызвать даже большую нервную напряженность, тревогу, чем само событие.

Депрессивные и тревожные реакции – наиболее распространенные реакции на стресс. В норме эмоциогенное включение вегетативных механизмов является приспособительным и не ведет к патологии. При наличии структурных изменений в органах либо при условии чрезвычайной длительности эмоциональных состояний они становятся факторами патогенеза соматического заболевания. В генезе эмоционального стресса помимо запускающей его индивидуально значимой ситуации, имеют значение генетическая и индивидуальная неустойчивость и предрасположенность к стрессу. Последняя определяется конституциональными особенностями природно-психического и индивидуально-психического уровня личности (инстинкты, влечения, низшая аффективность, темперамент, характер), степень выраженности которых может оставаться в пределах нормы (акцентуация) или выходить за ее пределы (пограничная аномальная личность, психопатия, невропатия) [15].

Тревожные и депрессивные расстройства могут служить примером одних из наиболее распрост-

раненных коморбидных (так называемый двойной диагноз) психопатологических состояний у больных с ССЗ. Есть данные, что развернутая депрессивная симптоматика сопровождается тревожные расстройства в 83% случаев, а частота возникновения тревоги при повторяющейся депрессии составляет 96%. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что у 39% больных с текущей депрессией диагностируется тревожное расстройство и у 44% больных с актуальным тревожным расстройством выявляется коморбидная депрессия [16, 17].

Теперь при выборе тактики медикаментозной терапии придерживаются правила: "Депрессия и тревога – две проблемы и одно решение". При изучении фармакологических свойств первых антидепрессантов транквилизирующий, анксиолитический (противотревожный) эффект трициклических антидепрессантов (ТЦА) был признан лишним и даже вредным "рудиментом" фармакологической активности из-за недооценки таких симптомов депрессивных состояний, как тревога, страх, агитация. Депрессивные и тревожные состояния имеют много общих нейрохимических звеньев, лежащих в основе их патогенеза. Наиболее известна недостаточность серотонинергической системы.

В нейробиологию депрессии "серотониновая тема" была введена гипотезой о том, что определяющим для тимоаналептического эффекта является интенсификация центральных серотонинергических процессов [17, 18]. Поиски препаратов, активирующих эти процессы, привели к появлению серотонинергических антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС) – флуоксетина (прозак), флувоксамина (феварина) и др. Таким образом, использован теоретический постулат, согласно которому детерминантой тимоаналептического эффекта при депрессиях является интенсификация центральных серотонинергических процессов. У СИОЗС, появившихся в клинической практике как антидепрессанты, позднее установили и анксиолитические свойства [20].

При рассмотрении клинического симптомокомплекса депрессивного и тревожного состояний можно отметить заметное сходство симптомов (см. рисунок). Симптомы психических болезней, как и большинства соматических болезней, многозначны [9]. Артериальная гипертензия (АГ) наряду с тахикардией может быть симптомом психических расстройств – тревожных и депрессивных. 60 лет назад Г.Ф.Ланг выделял повышение артериального давления (АД) как основное патологическое явление и основной симптом гипертензивной болезни, и подчеркивал, что повышение АД наблюдается при многих других болезнях [21]. Таким образом, АГ при депрессивных или тревожных расстройствах можно считать вторичной или симптоматической. Дифференциально-диагностическое значение в этом случае будет иметь ответ на лечение антигипертензивными или психотропными препаратами. При неэффективности всех возможных вариантов антигипертензивной терапии и положительной реакции на психотропную терапию, последняя выступает в роли соматотропной терапии.

Значение соматических симптомов в структуре депрессивных и тревожных расстройств часто недооценивается. В клинической практике это

приводит к гиподиагностике депрессии. Большинство шкал для оценки депрессии концентрируется на психологических симптомах. Так, в наиболее часто используемой шкале Гамильтона (HAM-D), в версии содержащей 17 пунктов, соматические симптомы максимально набирают лишь 32% от суммы баллов. А специальные шкалы для оценки соматических симптомов, такие как шкала соматизации и шкала для оценки собственного заболевания, концентрируются на выявлении тревожных расстройств. Вместе с тем известно, что соматические симптомы при депрессии являются предикторами тяжести депрессивного расстройства. Так, в классификации DSM-IV ("Руководство по диагностике и статистике психических болезней", 4-е издание) соматические жалобы в случае большого депрессивного расстройства с атипичными чертами составляют 3 из 4 необходимых для диагноза симптомов [22].

Патоморфоз психических болезней, выражающийся в соматизации психопатологических проявлений, а также все большая невротизация соматических заболеваний обуславливает рациональность комплексного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с ССЗ, формирования моделей взаимодействия психиатров и кардиологов [1, 9, 15]. Тем не менее в современной практике психиатру-консультанту кардиологического (терапевтического) стационара приходится сталкиваться с подменной понятий: нередко его представляют в качестве психоневролога, психолога, вегетолога – врача смежных с психиатрией специальностей. Страх перед психиатрией обусловлен существовавшими ранее социальными ограничениями психически больных, боязнью постановки на учет в психиатрическом диспансере.

Психиатрия как часть клинической медицины все более активно внедряется в комплексное лечение больных с соматической патологией [23]. Врачу-психиатру, занятому диагностикой и лечением больных в кардиологической (терапевтической) клинике, недостаточно лишь общих представлений в области клинической кардиологии. Он должен быть ориентирован в современных критериях диагностики и методах лечения ССЗ [24].

В задачи врача психиатра входит не только определение адекватной лечебной тактики, но и доступное объяснение больному, зачем назначен именно этот(эти) препарат(ы), как его (их) принимать, каковы сроки ожидаемого эффекта и возможные побочные действия. Наиболее известными и распространенными препаратами в общемедицинской сети являются транквилизаторы. Их преимущества – быстрота наступления эффекта, простота дозирования, относительная безопасность при передозировке. В условиях кардиологического стационара транквилизаторы, чаще всего бензодиазепинового ряда, рекомендуют при диссомнии, тревоге. Между тем следует учитывать, что транквилизаторы эффективны лишь при легких вариантах генерализованной тревоги, невротической депрессии. При наличии более выраженной депрессии, хроническом процессе транквилизаторами устраняется лишь симптом психического расстройства (нарушение сна, напряженность, эмоциональная лабильность и т.д.), но излечения не происходит.

При назначении антидепрессанта важно объяснить пациенту необходимость соблюдения дли-

тельности рекомендованного курса лечения, учитывая отсроченность начала действия современных антидепрессивных препаратов. Клиническое действие, а именно седативный, психостимулирующий, анксиолитический эффекты можно оценить и в условиях стационара. Все СИОЗС и тианептин после 2 нед лечения оказывают анксиолитический эффект. Некоторые СИОЗС проявляют терапевтическую активность в течение 1-й недели: флувоксамин может оказывать неспецифический седативный эффект, а флуоксетин – психостимулирующий. При этом тимоаналептический (антидепрессивный) эффект терапии следует ожидать только лишь через 3–6 нед. При тяжелых депрессиях скорость развития эффекта у современных антидепрессантов ниже, чем у предыдущих поколений антидепрессантов (ТЦА и препаратов гетероциклической структуры) – не менее чем после 8 нед лечения [20, 25]. Таким образом, особенности клинического действия современных антидепрессантов диктуют необходимость динамического наблюдения пациента с депрессией психиатром.

За последние десятилетия расширились возможности для лечения депрессивных расстройств у кардиологических больных благодаря появлению современных антидепрессантов. В России за последние 15 лет зарегистрировано 11 новых антидепрессантов. Несмотря на обилие существующих в настоящее время на международном фармацевтическом рынке антидепрессантов, различных по структуре и механизмам действия (всего около 40), СИОЗС являются наиболее изученными применительно к кардиологической практике [26]. В ряде адекватно спланированных клинических исследований продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость этих антидепрессантов у пациентов с ССЗ [27–29].

СИОЗС способны оказывать и антиромбоцитарное действие. Отмечено уменьшение активации тромбоцитов у больных с депрессией и ИБС на фоне лечения сертралином, флуоксетином, пароксетином [4, 30]. Однако и при лечении СИОЗС следует соблюдать осторожность, учитывая кардиотропные эффекты конкретного антидепрессанта. При назначении пароксетина и флуоксетина, важно помнить о возможности развития АГ; у больных с сердечной недостаточностью, иметь в виду негативное влияние флуоксетина на фракцию выброса [25]. Учитывать кардиотропные свойства современных антидепрессантов необходимо, поскольку возможное потенцирование или ослабление эффектов психотропных и соматотропных препаратов при их совместном применении может оказываться как благоприятным, так и неблагоприятным, и даже опасным [24]. В связи с этим важным является мониторирование ЭКГ и АД во время проведения антидепрессивной терапии, внимательное наблюдение за действием лечения, получаемого кардиологическим больным. Возможность появления нежелательных эффектов при совместном применении с другими лекарственными средствами и развития серотонинового синдрома связана с влиянием СИОЗС на изоферменты цитохрома P-450 [31]. Высокий риск лекарственных взаимодействий связан с применением флуоксетина и флувоксамина, взаимодействующих с изоферментами цитохрома P-450 – 2 D62, C9/10, 2 C19 и 3 A3/4 (флуоксетин) и с изоферментами 1 A2, 2 C 19 и 3 A3/4 (флуокса-

мин). С точки зрения лекарственных взаимодействий среди СИОЗС наиболее безопасны сертралин и циталопрам, которые оказывают минимальное влияние на изоферменты цитохрома P-450 [25].

При всей сложности и недостаточной изученности нейромедиаторной составляющей патогенеза депрессии, следует учитывать универсальную роль норадренергических и серотонинергических структур, участвующих в формировании поведенческих, эмоциональных проявлений депрессии. Возникают сомнения, может ли воздействие на один механизм (серотонинергические антидепрессанты) привести к обратному развитию столь сложного и комплексного страдания, как депрессия. Поиски оптимального тимолептика (антидепрессанта) привели к созданию препаратов двойного действия. В России появились за последние 2 года три таких препарата милнаципран, дулоксетин, венлафаксин. Их характеризует широкий спектр активности, эффективность как при купирующей терапии, так и при поддерживающей, быстрое начало действия, хорошая переносимость, благоприятный профиль лекарственных взаимодействий [26, 32].

Результаты ряда исследований продемонстрировали низкий риск кардиотоксичности миртазапина, миансерина, тианептина [25, 33–35], пирлиндолла, а также бупропиона и тразодона [36]. Вместе с тем при выборе препарата для лечения психических нарушений, депрессии в частности, у пациентов с ССЗ следует сопоставить ожидаемую эффективность антидепрессанта с возможным риском побочных эффектов. В связи с невысокой степенью доказательности клинических исследований, недостаточностью данных о профиле кардиологических побочных эффектов и лекарственных взаимодействиях у представителей других групп антидепрессантов с препаратами, применяемыми при лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, предпочтение следует отдавать СИОЗС.

Современные антидепрессанты эффективны при лечении как стертых, атипичных форм депрессивных расстройств, так и более тяжелых вариантов депрессии. Лечение ТЦА, несмотря на более быстрый темп редукции депрессивной симптоматики, зачастую оказывается неэффективным в условиях коморбидности депрессии с ССЗ. Это обусловлено частым развитием выраженных побочных действий на сердечно-сосудистую систему (ортостатическая гипотония, нарушения проводимости, аритмогенный эффект), возможностью неблагоприятного взаимодействия тимолептиков с кардиотропными препаратами, а также клинических особенностей депрессии у больных с сердечно-сосудистой патологией, обуславливающих повышенную чувствительность к незначительному усугублению телесного дискомфорта.

Чем более мономорфна структура депрессии, тем более эффективна монотерапия антидепрессантами. Вплетение в структуру гетерономной, атипичной симптоматики снижает эффективность тимоаналептической терапии, осложняет подбор препарата [20]. Наиболее эффективными в случае атипичной депрессии являются обратимые ингибиторы МАО типа А (моклобемид-аурикс, пирлиндол-пиразидол). При сочетании аффективных нарушений с ипохондрической, обсессивно-фобической симптоматикой часто воз-

никает необходимость в комбинированной психотропной терапии ("антидепрессант + нейролептик", "антидепрессант + транквилизатор", "антидепрессант + нейролептик + транквилизатор") или использовании сочетаний различных по структуре и механизму действия антидепрессантов (например, СИОЗС+ТЦА).

В последние годы повышенный интерес специалистов в области психиатрии вызывает проблема приверженности лечению, что обусловлено как важностью длительного лечения психических расстройств (рекуррентные, биполярные) с целью предотвращения рецидивов, обострений, так и неудовлетворенностью методами оценки (в большей степени психометрическими) эффективности терапии [37]. Отсутствие приверженности – это любое отклонение от врачебных рекомендаций, в том числе режима приема лекарств (снижение числа принимаемых препаратов или их дозы, изменение времени приема таблеток). Этому могут способствовать дискомфорт, вызванный побочными эффектами, дороговизна лечения, суждения больных относительно преимуществ и недостатков предлагаемого лечения, обусловленные личностными особенностями, трудности адаптации (например, отрицание болезни).

При выборе антидепрессанта для кардиологического больного, уже получающего кардиотропную терапию, стоимость лечения является одним из существенных критериев, на общей его стоимости в значительной степени сказывается цена лекарств. Одним из наиболее часто используемых методов оценки лечения является характеристика "затраты-эффективность": стоимость лечения соотносится с уменьшением тяжести расстройств, измеряемых, в том числе с помощью психометрических шкал, рядом клинико-организационных показателей, выраженностью побочных эффектов терапии, требующих дополнительных затрат на их лечение, а также снижающих уровень социального функционирования и качества жизни больных [38].

Новые поколения психотропных средств оказываются дороже по сравнению с использовавшимися ранее, но они обладают рядом преимуществ при анализе их стоимостной эффективности. Примером может служить эсциталопрам. По влиянию на ряд клинических и социальных показателей эсциталопрам превосходит его предшественник циталопрам, а также, в определенной степени, тимолептики двойного действия (венлафаксин) [39–41]. Продемонстрирована экономическая целесообразность его применения, позволяющая при большей эффективности снижать стоимость оказания психиатрической помощи. Для снижения затрат в качестве альтернативы оригинальным препаратам можно рассматривать замену их на генерические производные, сопоставимые по клинической эффективности с оригиналом.

Не исключено, что врач общей практики может пропустить симптомы депрессии за масками множества соматических жалоб. Но нередко приходится сталкиваться и с недооценкой этим врачом важности своевременного и адекватного лечения депрессии у пациентов с ССЗ. Попытки самостоятельного лечения врачом общей практики (и кардиологом) депрессивных расстройств с помощью транквилизаторов или фитотерапевтиче-

ских средств часто оказываются неэффективными и могут повлечь за собой проведение лишних диагностических исследований, назначению избыточной терапии, и, соответственно, увеличению длительности пребывания в стационаре, повторным госпитализациям, а также хронизации депрессии.

Основными особенностями лечения расстройств депрессивного спектра у больных ССЗ является приоритет оценки переносимости и безопасности над эффективностью и мощностью психотропных препаратов, учет многофакторности процессов, влияющих на конечный лечебный результат. В условиях кардиологического стационара особое значение приобретает качество психиатрической помощи, при этом оценивается не только клиническая эффективность терапии, ее влияние на психопатологическую симптоматику, но, все в большей степени, возможность улучшения социального функционирования и качества жизни больных. Лечение депрессии у кардиологических больных позволяет уменьшить объем базовой соматотропной терапии, сократить длительность пребывания пациента в стационаре, т.е. способствует оптимизации терапевтического процесса [24, 42].

Литература

1. Гиндикин В.Я. Справочник: соматогенные и соматоморфные расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). М.: Триада-Х, 2000.
2. Ustun TB, Sartorius N (Eds). *Mental illness in general health care: An international study*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 1995; 219–31.
3. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и соавт. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. По результатам программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48–54.
4. Serebruanu VL, Glassman AH, Malinin AL et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet substudy. *Circulation* 2003; 108 (8): 934–44.
5. Бурячковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В. и др. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ИБС с депрессивными расстройствами. *Тер. арх.* 2006; 10: 9–14.
6. Чазов Е.И. Роль нарушения функции защитных и регуляторных систем организма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и создание на основе фундаментальных знаний новых методов лечения. *Вестн. РАН*. 2004; 74 (10): 804–908.
7. Dorian B, Garfinkel PE. Stress, immunity and illness. *Review Psychol Med* 1987; 17 (2): 393–407.
8. Александровский Ю.А., Палько О.Л., Новиков Д.А., Чехонин В.Л. Особенности клинико-иммунологического статуса больных с пограничными расстройствами. *Росс. конф. "Аффективные и шизоаффективные расстройства"*. М., 2003; с. 223–5.
9. Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. *Невронология и психосоматическая медицина*. М.: МЕДпресс-информ, 2002; с. 444–509.
10. Koenig HG, Meador KG, Shelp F et al. Major depressive disorder in hospitalized medically ill patients: an examination of young and elderly male veterans. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39 (9): 881–90.
11. Lange C. *Les Emotion*. Paris: Alcan; 1985; 195.
12. *Руководство по психиатрии*: А.С.Тиганов. (ред.) М.: Медицина, 1999; 2.

13. Pies R. Atypical depression. In: *Handbook of clinical psychopharmacology*. J.P. Tupin et al. (Eds.). 2nd. Ed. Aronson, Northvale. NJ. 1988; 329–56.
14. Свядоц А.М. Неврозы (руководство для врачей). СПб.: Путер Ком, 1998; с. 16–7.
15. Овсянников С.А., Цыганков Б.Д. Пограничная психиатрия и соматическая патология. Клинико-практическое руководство. М.: Триада-Фарм, 2001.
16. Hamilton M. The clinical distinction between anxiety and depression. *The borderline between anxiety and depression*. Leusden, Medidact, 1988; 11–21.
17. Sartorius N, Ustun B, Lecrubier Y, Wittchen H-V. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl.): 38–43.
18. Латин И.П. Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия (нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: Деан, 2004.
19. Латин И.П. Фармакологические основы антидепрессивного эффекта: Материалы симп. Ленинград. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В.М.Бехтерева. Л., 1970; с. 13–7.
20. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. СПб: Медицинское информационное агентство, 1995.
21. Руководство по артериальной гипертензии. Чазов Е.И., Чазова И.Е. (ред) М.: Медиа Медика, 2005.
22. Fava M. Depression, somatic symptoms and antidepressive therapy. *J Clin Psychiat* 2002; 63 (4): 305–7.
23. Александровский Ю.А. Психиатрия – прежде всего клиническая дисциплина. *Фарматека*. 2006; 7: 9–13.
24. Полякова Е.О. Лечение аффективных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. *Росс. психиатр. журн.* 2005; 5: 15–21.
25. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных. *Трудн. пациент*. 2006; 1 (4): 51–7.
26. Аведисова А.С. История создания антидепрессантов и перспективы применения новых препаратов этого класса. *Фарматека*. 2006; 7: 14–8.
27. Dunbar GC. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients. *Brit J Psychiat* 1991; 159: 394–8.
28. Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *J Clin Psychiat* 1992; 53 (2): 44–7.
29. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine vs lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiat Scand* 1990; 53: 2474–80.
30. Pollock BG, Lagbrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Apr; 20 (2): 137–40.
31. Cassano GB, Savino M, Mussetti L et al. Serotonin-related psychiatric syndromes: clinical and therapeutic links. Eds. G.B Cassano, H.S. Akiskal. London: NY, 1991; 73–81.
32. MacHale S. Managing depression in physical illness. *Advanc Psychiat treatm* 2002; 8: 297–305.
33. Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician* 1999; 59 (1): 159–61.
34. Juwent M, Douchamps J, Delcourt E et al. Lack of cardiovascular side effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine. A double-blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 1990; 13 (1): 48.
35. Wester HA. Cardiovascular effects of mianserin and amitriptyline in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18 (12): 513–7.
36. Alvares W, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (6): 754–71.
37. Аведисова А.С., Бородин В.И. Нонкомплайнс или отказ от психофармакотерапии. *Росс. психиатр. журн.* 2006; 1: 61–5.
38. Шмуклер А.Б. Социальное функционирование и качество жизни психически больных. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
39. Croom KF, Plosker G. Escitalopram. A pharmacoeconomic its use in depression. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (16): 1185–209.
40. Demyttenaere K, Hemels MEH et al. A cost/effectiveness model of escitalopram, citalopram and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin Therapeutics* 2005; 27 (1): 111–23.
41. Hemels MEH, Kasper S, Walter E et al. Cost/effectiveness analysis of escitalopram versus citalopram: a new SSRI in the first-line treatment for major depressive disorder in Austria. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (6): 869–78.
42. Ромасенко Л.В., Полякова Е.О. Депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца. *Росс. психиатр. журн.* 2005; 3: 24–8.

*

В.В.Кухарчук

Итоги XIV Международного конгресса по атеросклерозу

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

V.V. Kukbarchuk

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

RESULTS OF THE 14TH INTERNATIONAL ATHEROSCLEROSIS CONGRESS

На конгрессе, проходившем в Риме 18–22 июня 2006 г., собралось более 7000 участников из 60 стран мира. Обсуждали проблемы, связанные с исследованиями в области диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. Усилиями собравшихся на пленарных заседаниях, симпозиумах, сателлитных симпозиумах, научных и постерных сессиях была сделана попытка осветить наиболее интересные вопросы. На пленарных заседаниях обсуждали темы биологии сосудистой стенки и взаимосвязей процесса воспаления с нарушениями метаболизма липопротеинов (ЛП), а также новые подходы к лечению атеросклероза и пути оптимального внедрения результатов клинических исследований в клиническую практику.

Доклад известного липидолога A.Gotto (США) был посвящен проблеме связи метаболизма ЛП и состояния сосудистой стенки. Было показано, как важно оценить соотношение между уровнями холестерина (ХС) ЛП низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП). В настоящее время лечение с использованием ингибиторов редуктазы ГМГ КоА статинами позволило достичь, вероятно, оптимального снижения уровня ХС ЛПНП, в то же время имеется существенный резерв по повышению уровня ХС ЛПВП, обеспечивающего обратный транспорт ХС из атеросклеротической бляшки, что может способствовать еще большему снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Ряд сообщений был посвящен вопросам, связанным с повышением активности белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР – Cholesterol Ester Transfer Protein), от которой зависит уровень ХС ЛПВП. Пожалуй, наибольший интерес по этой теме представляла лекция Н.Brewer (США), в которой был представлен анализ структуры и функции ЛПВП. В эксперименте была изучена роль насцентных пребета-ЛПВП, имеющих очень мало липидов в своем составе, но именно они, взаимодействуя с рецепторами сосудистой стенки ABCA1 и осуществляя захват эфиров ХС, превращаются в зрелые ЛПВП, которые связываются с рецепторами печени класса CLA SR-B1, обеспечивая, таким образом, выведение ХС из организма через образование желчных кислот. Углубленное представление о транспорте ХС ЛПВП позволило предложить и на практике реализовать концепцию острого и хронического воздействия на содержание ЛПВП и, соответственно, на интенсивность транспорта ХС из атеромы в печень. Острая терапия подразумевает введение рекомбинантного апоА-I Милано

большим с острым коронарным синдромом для максимально быстрого выведения ХС из атеромы и стабилизации бляшки. С этой же целью испытывается препарат пептидной природы апоА-миметик. После выхода больного из острого периода проводится постоянное (хроническое) лечение, направленное на повышение концентрации ХС ЛПВП и их транспортной активности. Речь шла о двух подходах: комбинации ниацина с агонистами PPARα и ингибировании белка СЕТР препаратом торсетрапиб. Применению такой тактики у человека предшествовали длительные опыты на животных, в том числе на обезьянах.

Детально роль СЕТР рассмотрена на симпозиуме "Ингибиторы СЕТР и их влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)". В докладе М.Сарпан (Франция) проанализированы патофизиологические особенности СЕТР. Основное действие СЕТР – перенос эфиров ХС от ЛПВП к содержащим апоВ липопротеинам (ЛПОНП, ремнанты ЛПОНП, ЛПНП) в обмен на обратный перенос триглицеридов (ТГ). Активность СЕТР во многом влияет на уровень ХС ЛПВП и его способность обеспечивать эффективный обратный транспорт эфиров ХС из периферических тканей и сосудистой стенки. При повышении уровней ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП активность СЕТР иногда увеличивается в 3 раза. Усиленный перенос эфиров ХС к ЛПОНП и ЛПНП повышает их атерогенность и снижает антиатерогенный потенциал "нагруженных" ТГ частиц ЛПВП. Ингибирование активности СЕТР ведет к повышению концентрации ХС ЛПВП, нормализации их транспортных свойств и как следствие к благоприятным сдвигам в липидном спектре плазмы. В настоящее время разработаны и прошли II фазу клинических испытаний два ингибитора СЕТР: торсетрапиб (1,2,3,4-тетрагидрохинолин) и JTT-705 (тиоловый эфир). Эти вещества несколько отличаются по механизму действия: торсетрапиб создает с СЕТР неактивный стабильный комплекс, а JTT-705 связывается с переносчиком эфиров ХС путем образования дисульфидного мостика через цистеин.

В докладе D.Rader (США) были рассмотрены вопросы применения торсетрапиба и JTT-705. Первая фаза плацебо-контролируемого клинического исследования торсетрапиба в дозах 10, 30, 60 и 120 мг/сут выявила зависимый от дозы эффект снижения активности СЕТР. Наряду с этим наблюдали повышение уровня ХС ЛПВП (в зависимости

от дозы от 16 до 91%), снижение концентраций ХС ЛПНП и апоВ и сопутствующее возрастание концентраций апоА-I и апоЕ. В ограниченном исследовании II фазы изучали эффективность торсетрапиба у больных с низким содержанием ХС ЛПВП. Препарат назначали в дозе 120 мг 1 или 2 раза в день в виде монотерапии или в комбинации с аторвастатином. Концентрация ХС ЛПВП повышалась на 46 и 106% соответственно. Фиксированная комбинация торсетрапиба с аторвастатином, назначавшаяся 1 раз в день, повышала уровень ХС ЛПВП на 61%. В расширенной II фазе клинических исследований применение торсетрапиба в дозе 60 мг с аторвастатином в дозах от 10 до 80 мг приводило к повышению уровня ХС ЛПВП на 45–66% и снижению уровня ХС ЛПНП от 10% (прием плацебо вместо аторвастатина) до 60%. Исследование длилось 12 нед, а повышение уровня ХС ЛПВП наблюдали уже к концу 2-й недели терапии.

Препарат JTT-705 также был испытан в плацебо-контролируемом исследовании II фазы у 198 лиц без клинических проявлений ССЗ, но с умеренной гиперлипидемией. Препарат назначали в дозах 300, 600, и 900 мг/сут, было отмечено повышение уровня ХС ЛПВП на 15, 26 и 34% соответственно. Таким образом, JTT-705 по эффекту уступал торсетрапибу. Однако при лечении торсетрапибом было выявлено тревожащее обстоятельство – повышение систолического артериального давления (АД). У 9% пациентов, принимавших торсетрапиб в дозе 90 мг, отмечали повышение систолического АД на 15 мм рт. ст., что заставило в некоторых случаях прервать лечение. Эти данные требуют взвешенной оценки. С одной стороны, получены впечатляющие результаты по влиянию на уровень ХС ЛПВП, с другой – пока нет данных по конечным точкам и выявлена опасность повышения АД, что может повлиять в дальнейшем на судьбу применения торсетрапиба в клинической практике.

На конгрессе рассматривали результаты завершившихся исследований по агрессивной липидснижающей терапии. H.Schuster (ФРГ) подчеркнул, что результаты исследований по снижению уровня ХС ЛПНП с помощью высоких доз статинов оправдывают применение интенсивной терапии у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут в сравнении с правастатином в общепринятой дозе 40 мг/сут или аторвастатином в дозе 10 мг/сут позволяло снизить уровень ХС ЛПНП до 2 ммоль/л, что вело к дополнительному снижению риска развития инфаркта миокарда, коронарной смерти и ишемического инсульта по сравнению с таковым в группах больных, леченных статинами в умеренных дозах. Была отмечена потенциальная роль нового "суперстатина" – розувастатина, которая по своей гиполипидемической активности в эквивалентной дозе (в миллиграммах) вдвое превосходит аторвастатин, наиболее сильнодействующий до настоящего времени статин. В настоящее время розувастатин проходит клинические испытания III фазы по программе GALAXY. Программа включает в себя исследования препарата в разных группах больных, в том числе при сахарном диабете, сердечной недостаточности, повышенном риске инсульта.

S.Ballantyne (США) назвал свой доклад "Насколько далеко можно идти в снижении уровня ХС ЛПНП у больных с высоким риском. Результаты исследований с применением внутрисосудистого ультразвука и других визуализирующих методов". Он показал, что применение внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) позволяет количественно оценить степень атеросклеротического поражения сосудистой стенки даже у больных без очевидных признаков атеросклероза по данным коронарографии. Ангиография в 48% случаев не выявляет атеросклеротические бляшки, которые находят при ВСУЗИ. Это объясняется тем, что бляшка формируется в субинтимальном пространстве и ее рост происходит в толще сосудистой стенки, которая за счет внешней эластической мембраны в течение продолжительного времени поддерживает "нормальный" просвет сосуда. Метод ВСУЗИ дал уникальную возможность исследовать воздействие фармакотерапии на течение атеросклероза в относительно короткий период времени. В исследованиях REVERSAL и ASTEROID ВСУЗИ использовали для оценки динамики атеромы в коронарной артерии под воздействием интенсивной липидснижающей терапии. Если результаты первого исследования широко освещались в медицинской литературе, то исследование ASTEROID менее известно. В отличие от REVERSAL в исследовании ASTEROID степень реверсии коронарного атеросклероза оценивали по сравнению исходных данных ВСУЗИ с конечными результатами в одной группе больных, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут в течение 24 мес. Уровень ХС ЛПНП в процессе лечения снизился на 53%, достигнув к концу исследования 60,8 мг/дл (1,6 ммоль/л). Это снижение сопровождалось статистически значимой реверсией объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Достигнутые результаты существенно превосходили полученные в исследовании REVERSAL. В настоящее время проходит двойное слепое плацебо-контролируемое 24-месячное исследование METEOR. Его цель – оценить влияние лечения розувастатином в дозе 40 мг/сут на динамику соотношения толщины интимы и медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвука высокого разрешения – метода, не требующего (в отличие от ВСУЗИ) инвазивного вмешательства. Сделан вывод о необходимости более широкого применения интенсивной липидснижающей терапии у больных с высоким риском сосудистых осложнений с целью достижения уровня ХС ЛПНП 1,7 ммоль/л и менее.

J.Shepherd (Англия), обсуждая проблему безопасности применения высоких доз статинов, подчеркнул, что статины, как и любые фармакологические агенты, могут вызывать осложнения, хотя серьезные побочные эффекты встречаются редко. Наиболее характерное осложнение – миопатия, которая в исключительно редких случаях может перейти в рабдомиолиз с выраженными мышечными симптомами, повышением активности креатинкиназы в 10 раз выше верхнего предела нормы и миоглобинурией. При наблюдении 400 млн пациентов, принимавших статины, рабдомиолиз с летальным исходом развился у 73. Для предупреждения осложнений при назначении статинов необходимо учитывать такие факторы

риска, как избыточное потребление алкоголя, гепатит в анамнезе, повышение активности печеночных ферментов неясной этиологии. Комбинированная терапия как один из вариантов снижения опасности развития побочных эффектов статинов в высокой дозе также была отражена в ряде докладов. Важное преимущество комбинированной терапии заключается в ее воздействии на разные звенья метаболизма липидов и ЛП. P.Jones (США) представил результаты исследования COMPELL, в котором сравнивали комбинации различных статинов с никотиновой кислотой в дозе от 1000 до 2000 мг/сут. Наиболее благоприятный эффект в отношении снижения уровня ХС ЛПНП и повышения уровня ХС ЛПВП дала комбинация розувастатина с никотиновой кислотой. В ранее проведенных исследованиях была показана высокая эффективность комбинации никотиновой кислоты с ловастатином. Особенность действия этой комбинации состоит в том, что наряду со снижением ХС ЛПНП на 31% существенно возрастает уровень ХС ЛПВП (на 41,5%). Интересно, что в комбинации с другими статинами такого выраженного влияния на ХС ЛПВП не наблюдалось.

Не осталась без внимания и комбинация статинов с фибратами. В докладе P.Jones представлены также результаты исследования, в котором сравнивали эффективность аторвастатина, симвастатина, розувастатина и фенофибрат в виде монотерапии и в комбинации каждого из этих статинов с фенофибратом. Комбинированная терапия в значительно большей степени снижала концентрацию ТГ и повышала уровень ХС ЛПВП, нежели монотерапия любым из статинов. Во время исследования не было случаев миопатии. Ранее развитие рабдомиолиза чаще наблюдали при комбинировании статина с гемфиброзилом, нежели с фенофибратом. Это объясняется тем, что фенофибрат в отличие от гемфиброзила не ингибирует процесс глюкуронизации статинов и, таким образом, не ведет к избыточному повышению концентрации статинов в плазме. Однако фенофибрат в качестве монотерапии пока не нашел своей ниши в профилактике ССЗ.

Примером этого являются результаты исследования FIELD (координатор А.Кeesch, Австралия), в котором оценивали итоги длительного лечения фенофибратом на частоту ССО у 9795 больных сахарным диабетом 2-го типа. Лечение фенофибратом сопровождалось незначительным снижением частоты всех случаев ССО. Значимым оказалось лишь снижение частоты случаев смертельного инфаркта миокарда (на 24%), случаев ампутации по поводу диабетической гангрены стопы и необходимости лазерной терапии по поводу диабетической ретинопатии. Руководители исследования объясняют не совсем впечатляющие результаты тем, что в процессе исследования врачи по своему усмотрению могли в обеих группах назначать статины, и оказалось, что в группе получавших плацебо более 17% больных получили статины, а в основной группе – только 8%. Это обстоятельство могло повлиять на конечные результаты исследования. Вероятно, в перспективе фенофибрат (в частности, у больных сахарным диабетом) будут назначать в качестве дополнительного средства к лечению статинами, которые неоспоримо доказали свою эффективность в

многоцентровых исследованиях. В настоящее время продолжается исследование ACCORD, в котором сравнивают монотерапию симвастатином с комбинацией симвастатина и фенофибрат в большой когорте больных сахарным диабетом.

Большой интерес вызвал симпозиум по оценке применения новых технологий, которые могли бы помочь оценить не только состояние атеросклеротической бляшки, но и результаты терапевтического воздействия на патологический процесс в сосудистой стенке. J.Kastelein (Нидерланды), отметив стремительный прогресс в развитии новых подходов к медикаментозному лечению атеросклероза, посетовал на возникшую ситуацию, при которой практически невозможно оценить вновь создаваемые средства в клинических испытаниях с использованием конечных точек, главным образом из-за необходимости их длительного проведения и высоких финансовых затрат. Возникла острая потребность в веских суррогатных маркерах, которые бы могли стать своеобразным мерилом эффективности испытываемых препаратов и существенно сократить сроки проведения испытаний. В качестве таких маркеров в последнее время все чаще используют оценку функции эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией. Все более распространенным тестом для оценки различных медикаментозных и немедикаментозных вмешательств в качестве суррогатного маркера становится показатель ТИМ сонных артерий. Совсем недавно стандартизация внутрисосудистого ультразвука сделала возможным применение этого метода для оценки объема коронарной бляшки. Мультиспиральная компьютерная томография и электронно-пучковая компьютерная томография оказались полезными в количественной оценке содержания коронарного кальция в сосудистой стенке. МРТ, несмотря на широкое в ее использование в кардиологии, нуждается в дальнейшем совершенствовании, прежде чем станет стандартным маркером, пригодным для оценки результатов клинических исследований.

Вопросы взаимосвязи дислипидемии и воспаления, повреждения и заживления атеросклеротических бляшек, пожалуй, наиболее интересно были отражены в докладах A.Mazzety (Италия) и P.Kovanen (Финляндия). Первый на основе экспериментальных (мышь, нокаутированные по белку апоЕ) и клинических исследований (ASTEROID, ORION) показал, что розувастатин в дозе 40 мг/сут снижал уровни простагландина E₂, фактора некроза опухоли, нуклеарного фактора КВ (NF-κB), а также активность матричных металлопротеиназ, циклооксигеназы 2* (COX-2) и компонентов активирующих процесс воспаления в сосудистой стенке. Автор обратил особое внимание на подавление активности статином многочисленных патологических реакций, опосредованных действием NF-κB. Добавление в эксперименте мевалоната подавляло эти эффекты, подтверждая противовоспалительное действие статинов.

В докладе P.Kovanen "Нестабильные и заживающие бляшки – два обоюдоострых лезвия в формировании атеросклероза" была подчеркнута патогенетическая важность процессов повреждения и заживления (реэндотелизации), которые непрерывно протекают в сосудистой стенке. Яркий пример реэндотелизации – рестеноз, развивающийся после баллонной ангиопластики, по сути

отражающий процессы гиперплазии в ответ на повреждение. Чередование повреждения и заживления ведет в конечном итоге к фиброзу сосуда, утолщению его стенок. Такое утолщение рассматривается как адаптивный физиологический процесс в отличие от патологического процесса – атеросклероза.

Рабочие заседания были посвящены обсуждению роли иммунной системы в развитии атеросклероза и коррекции негативных иммунологических нарушений. В сообщении S.Whitman (Канада) была показана в эксперименте на двух линиях мышей, лишенных генов апоЕ и рецепторов ЛПНП, роль лимфоцитов NK (натуральных киллеров) клеток в развитии атеросклероза. Вызываемый дефицит функционирующих NK сопровождался снижением размеров зоны атеросклеротического поражения на 65% у мышей обоих полов к 4-й неделе получения атерогенной диеты. Авторы пришли к заключению, что NK могут играть важную роль в формировании атеросклероза на ранней стадии его развития за счет активации процесса воспаления в сосудистой стенке.

Z.Mallat (Франция) сообщил о недавно выделенной популяции Т-клеток, которые назвали регуляторными (Tr). Они, вероятно, являются одним из важных факторов инициации процесса воспаления в сосуде в результате возникновения дисбаланса между патогенными провоспалительными Т-клетками и Tr, обладающими иммуносупрессивными свойствами. В эксперименте было показано, что повышение содержания CD4(+) CD25(+) Т-регуляторных клеток, которые обеспечивают толерантность к антигенам, ведет к мощному ингибированию атеросклероза в ряде мышечных моделей. Таким образом, имеется потенциальная возможность применения новых иммуномодуляторов, повышающих активность Т-регуляторных клеток.

Доклад G.N.Fredrikson и соавт. (Швеция, США) касался разработки сыворотки к окисленным ЛПНП. Предварительные результаты показали, что если мышей, лишенных гена апоЕ, иммунизировать пептидом, в котором повторена последовательность между 661 и 680 аминокислотами в апоВ-100, то у них не развивается атеросклероз. То же происходит, если мышам вводить человеческий рекомбинантный пептид-45, модифицированный антимальноновым диальдегидом, т.е. анти-тело к фрагменту апоВ-100, выделенному из окисленных ЛПНП. О первых результатах клинического применения антисыворотки было сообщено, как о внушающих оптимизм.

Что касается генетических аспектов атеросклероза, то впечатляющим было сообщение H.Hobbs и большой группы соавторов (США) о роли гена, регулирующего фермент со сложным названием пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 серин протеаза (PCSK9). Этот фермент способствует деградации белка – рецептора ЛПНП. Изолированная миссенс-мутация в PCSK9 является причиной аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии, в то время как нонсенс-мутация в том же самом гене ассоциируется с низким уровнем ХС ЛПНП в плазме крови. Авторы изучили частоту вариаций гена PCSK9, которые влияют на уровень ХС ЛПНП в популяции. Кодирующие участки PCSK9 были секвенированы у 3543 афро-американцев и лиц белой расы, проживающих в Далласе. Мутации гена PCSK9 выявили у 52 белых и 89 афро-американцев. Мутации Y142X C679X отчетливо ассоциировались с низким содержанием ХС ЛПНП и низкой смертностью от ишемической болезни сердца. Эти данные были подтверждены и в исследовании ARIC. Авторы сделали вывод о важности использования анализа PCSK9 как важного детерминатора уровня ХС ЛПНП, этот ген может быть объектом направленного воздействия для снижения уровня ХС ЛПНП. Таким образом, генетика уже сегодня вооружает исследователей реальными маркерами для оценки ситуации с атеросклерозом на популяционном уровне.

Вероятно, было бы несправедливым не отметить выступления наших соотечественников, бывших сотрудников Кардиологического центра, достойно продолжающих его традиции за рубежом. В.Бочков, представлявший исследовательскую группу из Вены, Базеля и Шарлоттсвиля, доложил о результатах влияния на ангиогенез окисленных фосфолипидов под влиянием аутокринной стимуляции VEGF, ИЛ-8 и зависимых от COX-2 простагландинов. Д.Свиридов (Австралия) сделал обстоятельный доклад об обратном транспорте липидов под воздействием физической тренировки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Т.Войно-Ясенецкая (США) представила доклад о роли LIM киназы-1 в регуляции барьерной функции эндотелия. Все эти доклады были сделаны на высоком профессиональном уровне.

Невозможно осветить все аспекты дискуссий по проблеме атеросклероза, которые продолжались в течение 5 дней работы конгресса. Желающие детально ознакомиться с материалами этого форума могут это сделать с помощью приложения к журналу "ATHEROSCLEROSIS" 2006;3(suppl. 7).

_____ * _____

А.Л.Мясников и Г.Ф.Ланг

(по воспоминаниям А.Л.Мясникова)

A.L. Myasnikov and G.F. Lang
(according to A.L. Myasnikov's memoirs)

Уже в студенческие годы А.Л.Мясников проявил большой интерес к научной работе. На протяжении нескольких лет он был бессменным председателем научного студенческого общества. Способного молодого врача Д.Д.Плетнев хотел оставить в своей клинике ординатором для продолжения в дальнейшем научной и педагогической работы, однако он получил официальный отказ ректората на эту просьбу. Александр Леонидович впоследствии вспоминал, что несколькими днями позже Д.Д.Плетнев, когда они вместе шли мимо университетской клиники на Девичьем поле, сказал: "Я уверен, что придет время, и Вы получите мою клинику". Это, безусловно, была очень лестная, но справедливая оценка способностей начинающего врача. Несколько верными оказались слова профессора Плетнева! В будущем А.Л.Мясников не раз с благодарностью будет вспоминать своего первого учителя. А пока Д.Д.Плетнев дал Александру Леонидовичу рекомендательное письмо к профессору Г.Ф.Лангу в Петроград.

В начале сентября 1922 года Александр Леонидович приехал в Петроград. Сразу после размещения он пришел с рекомендательным письмом Д.Д.Плетнева к профессору Г.Ф.Лангу, тогда заведующему терапевтической клиникой Института для усовершенствования врачей на Кировной, 41. Профессор, как вспоминал Александр Леонидович, показался ему важным и властным; одет он был безупречно: белая рубашка со сверкающими чистотой манжетами и воротничком, хорошо выутюженный костюм, поверх которого – белоснежный халат. Его глаза сквозь очки светились умом, а проницательный взгляд заставлял как-то сразу подтягиваться, делать как можно больше на высоте своих возможностей, стараться не уронить себя случайной глупостью. Большая фигура Г.Ф.Ланга всегда выделялась на обходах среди толпы врачей – точно слона окружали какие-то другие более мелкие и незначительные звери.

Профессор принял Александра Леонидовича довольно сухо, хотя и любезно, и, почти ничего не сказав, направил к одному из своих ассистентов М.Э.Мандельштаму. А.Л.Мясников был принят как экстерн, т.е. ему разрешилось работать в клинике бесплатно. В то время многие врачи работали в клинике экстернами. Одни из них, большинство, где-то служили, например в амбулатории, в медицинской части завода и т. п.; другие стояли в очереди на бирже труда и жили на случайный заработок (уроки, разгрузка вагонов и т.п.) или на средства родителей. В клинике Г.Ф.Ланга врачей-экстеров было 20–30 человек. Все они выполняли одинаковую со штатными врачами работу в соответствии со степенью их подготовки и стажем.

М.Э.Мандельштам встретил Александра Леонидовича также сухо, но любезно. Он дал начинающему врачу для курации двух-трех больных в своем отделении и предложил помогать ему в электрокардиографическом кабинете. Электрокардиограф был старой конструкции Эдельмана. Александр Леонидович вспоминал, что поначалу в этом деле он ничего не смыслил, и ему доверяли только включать

и выключать штепсель прибора, но постепенно втянулся в дело и начал работать самостоятельно.

Александр Леонидович вспоминал, что однажды, наконец, он дождался чести докладывать Г.Ф.Лангу своего больного. Это был сложный случай спленомегалии (предполагался синдром Банти) с желудочными и прямокишечными кровотечениями. Профессор слушал молодого врача весьма благосклонно и при обосновании диагноза как-то незаметно направил его в неожиданную для того сторону – нет ли у больного тромбоза селезеночной вены? В то время эта форма патологии еще ни в руководствах, ни в лекционных материалах не фигурировала и, естественно, Александр Леонидович о ней ничего не знал. Однако педагогическое мастерство и такт Георгия Федоровича повернули ход рассуждений начинающего клинициста таким образом, что тому стало казаться, будто бы это его собственные умозаключения.

Круг научных интересов А.Л.Мясникова уже в этот период был достаточно широк: от диагностики туберкулеза, которой была посвящена первая печатная работа начинающего ученого, до нарушений холестеринового обмена при атеросклерозе, тонуса сосудистой стенки при повышенном артериальном давлении и дискуссии по проблеме "периферического сердца". Данной тематике в последующем были посвящены его доклады на VII (1924), VIII (1925), XI (1926) Всесоюзных съездах терапевтов.

Первая же научная работа была выполнена Александром Леонидовичем на кафедре бактериологии профессора Г.Д. Белановского, которую он посещал параллельно. Здесь ему была поручена (раньше, чем Г.Ф.Лангом) научная работа об антигене Безредки для серодиагностики туберкулеза. Начинающий экспериментатор выращивал бактерии Коха на яичной среде и ставил пробы с этим антигеном с сыроворотками больных по типу реакции Вассермана на сифилис. Данные в практическом отношении получились не очень определенные, поэтому метод не нашел широкого применения. Однако вне зависимости от результата Александр Леонидович впоследствии отмечал, что лично для него это была чрезвычайно полезная работа в плане изучения методики, а скорее даже постижения духа бактериологической и серологической научной работы. Неожиданно быстро его статья была напечатана во "Врачебной газете". Это был первый печатный научный труд и сразу через год после окончания курса! Безусловно, это было радостным событием, повышавшим авторитет молодого ученого в глазах учителей и коллег.

Когда вскоре Г.Ф.Ланг решил уйти из Института для усовершенствования врачей в I Ленинградский медицинский институт на кафедру факультетской терапии, он предложил перейти туда некоторым экстернам, в том числе и А.Л.Мясникову. Штатных мест в клинике не было и, узнав о плохом материальном положении Александра Леонидовича, Георгий Федорович предложил ему помогать на частных приемах больных дома 2 раза в неделю по вечерам, выплачивая за каждый прием по червонцу. Поскольку заработная плата ординатора клиники бы-

ла около 80 рублей в месяц, то выходило, что он платил молодому доктору за 8 приемов в месяц такую же сумму.

Георгий Федорович принимал больных в своем домашнем кабинете, а помощник сидел в соседнем зале. Пациент приходил сначала к ассистенту, тот расспрашивал его, заносил краткие данные в карточку, измерял пульс, артериальное давление. Александр Леонидович впоследствии вспоминал, что большинство больных, приходивших на прием, были мнительными людьми, по-видимому, страдавшими различными неврозами. Им важно было побывать у знаменитого профессора. Уже после одного визита они часто забывали, что еще недавно считали себя больными людьми. Одна и та же микстура "бром с валерианой", совершенно не помогавшая, когда ее выписывал обычный врач на амбулаторном приеме, великолепно помогала после того как ее предписывал принимать Г.Ф.Ланг.

На приемах Г.Ф.Ланга Александр Леонидович постиг силу и значимость суггестивного компонента в лечении пациентов, страдающих в первую очередь заболеваниями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Профессор Ланг отличался умением быстро улавливать самое главное, отличать нужное от ненужного, обладал не только исключительной эрудицией, но и особым складом ума, позволявшим громадные литературные материалы быстро приводить в стройную и эффективную систему. Его критический ум не поддавался сенсации, моде, хотя каждую новую идею, новый метод он отмечал с интересом. Все эти замечательные качества молодой, быстро растущий ученик смог увидеть и оценить в своем учителе и без сомнения их перенять.

Георгий Федорович во время своих консультаций проявлял еще одну очень важную черту, которую тоже перенял его ученик: он старался никогда не лукавить и не обманывать больных. Он всегда находил слова, которые давали бы больному максимально близко понять сущность его страдания. Умным, правдивым, точным, высококомпетентным – таким запомнился профессор Ланг своему ассистенту на приемах. И хотя в прихожей для пациентов были вывешены расценки, Георгий Федорович никогда не пользовался своим авторитетом с точки зрения выгоды и не назначал лишних приемов, исследований и консультаций.

В 1924 году А.Л.Мясников получает место штатного ординатора клиники факультетской терапии. В клинике все время шла интенсивная и увлекательная работа. Александр Леонидович ходил туда пешком к девяти часам и возвращался домой в шесть. Все молодые врачи активно участвовали в занятиях со студентами. Александр Леонидович довольно быстро стал замещать ассистента М.Я.Арьева, который приходил в клинику лишь по определенным дням. М.Я.Арьев был вторым после М.Э.Мандельштама непосредственным руководителем будущего академика. Он был отличным кардиологом и вскоре написал блестящую монографию о мерцательной аритмии и ее лечении хинидином. В дальнейшем между Александром Леонидовичем и его наставником сложились теплые дружеские отношения. Впрочем, в клинике Г.Ф.Ланга сотрудники относились друг к другу, как правило, очень хорошо. Это была как бы одна семья людей, объединенных отношением к шефу и увлеченностью научной работой. А.Л.Мясников отмечал, что не может припомнить, чтобы кто-нибудь с кем-нибудь там ссорился или был в натянутых отношениях.

Зимой 1924 года Александр Леонидович переболел болезнью Боткина, что дало толчок к изучению

им вопросов о желтухах, а отсюда пробудился интерес вообще к патологии печени. Еще лежа в клинике, в маленькой палате, он перечитывал старые и новые работы по этим вопросам. Именно тогда, как сам А.Л.Мясников впоследствии отмечал, у него и родился план исследований в этой области.

Осенью 1926 года А. Л. Мясников получает место ассистента в клинике Г.Ф.Ланга. К этому времени у Александра Леонидовича появились научные работы по холестерину. Исследование, посвященное изучению уровня холестерина в крови при атеросклерозе, было одним из первых по этому важному вопросу. Результаты этой работы А.Л.Мясников успешно сообщил на съезде терапевтов. Она сразу же была перепечатана в немецком медицинском журнале и в дальнейшем широко цитировалась в западноевропейской и американской литературе. В следующих работах Александр Леонидович исследовал колебания уровня холестерина в крови после употребления в пищу яичных желтков, изучал зависимость холестеринемии от конституции человека, совместно со своим сотрудником, будущим профессором Борисом Вячеславовичем Ильинским анализировал пути всасывания холестерина в кишечнике.

Позже, по поручению Г.Ф.Ланга, Александр Леонидович переключился на работу по изучению функционирования сердечно-сосудистой системы. Совместно с сотрудниками кафедры А.Л.Мясников занялся вопросом о "периферическом сердце". Он разными способами проверял доказательство, выдвинутое школой М.В.Яновского в пользу способности артерий перистальтически сокращаться и активно перегонять кровь вперед по сосудистому руслу, но не нашел этому подтверждения. Все эти данные были сообщены на Всесоюзных съездах сначала А.Л.Мясниковым, а затем в обстоятельном докладе Г.Ф.Ланга. Однако восприятие результатов работы А.Л.Мясникова было весьма неоднозначным. Так, П.И.Егоров по поводу доклада Александра Леонидовича "Клинические данные о так называемом периферическом сердце" едко перефразировал: "Так называемые клинические данные о периферическом сердце".

Все работы, выполненные в клинике, сообщались сначала на клинических конференциях, проходивших под руководством самого Г.Ф.Ланга. Обычно при этом устраивалось чаепитие. Присутствовавшие активно и достаточно свободно обсуждали доклады. Заключение, которое было всегда очень конструктивным, естественно, всегда делал Георгий Федорович. Только после этого работы докладывались на обществе терапевтов или на съезде и печатались.

Именно школа Г.Ф.Ланга воспитала у Александра Леонидовича, как он сам об этом позже вспоминал, честное и чрезвычайно скрупулезное отношение к результатам своих исследований и их трактовке. Доклады на Всесоюзных съездах (а он выступил в этот период на VII, VIII, IX и X съездах) и на других конференциях А.Л.Мясников всегда делал без каких-либо конспектов. Причем таблицы всегда готовил собственноручно. В организации работы VIII и X съездов, проходивших в Ленинграде, Александр Леонидович, будучи их секретарем, принимал самое непосредственное участие.

В тот период в рамках Ленинградского терапевтического общества имени С.П.Боткина Александр Леонидович имел возможность слушать доклады замечательных представителей отечественной медицины. Ярким, запоминающимся был для него, в частности, доклад М.Д.Тупинского об успешном лечении гангрены легких сальварсаном. В аудитории терапевтического общества в 1927 году впервые сооб-

шил о своем методе стеральной пункции будущий начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии Михаил Иннокентьевич Аринкин. Сейчас данный метод, безусловно, расценивается как подлинное достижение отечественной медицины, но в 20-е годы недостатка в скептиках не было. Как вспоминал Александр Леонидович, даже Г.Ф.Ланг и его сотрудники не видели большого преимущества данного метода по сравнению с исследованием периферической крови.

На заседании общества Александр Леонидович слушал доклад заведующего кафедрой госпитальной терапии I Ленинградского медицинского института Михаила Васильевича Черноуцкова о типах конституции человека и конституциональной предрасположенности к различным заболеваниям. Выступали на заседании общества видные представители и других специальностей. Так, начальник кафедры факультетской хирургии Военно-медицинской академии Сергей Петрович Федоров сделал критический доклад по поводу операций денервации сердца при грудной жабе. Всегда с большим вниманием слушала аудитория доклады начальника кафедры нормальной физиологии Военно-медицинской академии Леона Абгаровича Орбели. Александру Леонидовичу довелось присутствовать на его сообщениях о теории адаптивно-трофической функции симпатической нервной системы, об опытах по получению клубочкового фильтрата с помощью микрохирургической техники.

Клиника Г.Ф.Ланга больше всего внимания уделяла разработке вопросов кардиологии. Широко были известны классические работы самого Георгия Федоровича по гипертенгической болезни. Давид Маркович Гротель написал первый отечественный труд об электрокардиографических характеристиках инфаркта миокарда и ревматического кардита. Александр Леонидович, продолжая исследования особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы, все больше входил в работу по изучению патологии печени. С группой помощников он производил функциональные пробы путем биохимического исследования крови, мочи и испражнений. Он пришел к выводу, что острая желтуха, которую тогда обычно считали проявлением застоя желчи из-за катара желчных путей, зависит от острого поражения паренхимы печени, а циррозы печени есть следствие гепатитов, главным образом "мезенхимальных" и "эпителиальных". Вскоре он пришел к необходимости совершенно изменить представления об этих формах и отразил это в своей классификации.

Однако терапевтическая общественность поначалу весьма настороженно восприняла его выводы и классификацию. Александр Леонидович вспоминал, что даже во время прослушивания Пятой симфонии Чайковского в филармонии профессор Н.Я.Чистович в антракте сказал ему: "Что за термин "эпителиальный гепатит" Вы придумали? Эпителий не воспаляется!" М.И.Аринкин тоже возражал А.Л.Мясникову: "Всякий цирроз печени есть гематологическое заболевание, сутью которого является поражение ретикуло-эндотелиальной ткани". Даже в клинике неохотно принимали его концепцию, аргументируя наличием лейкоцитов в дуоденальном содержимом при "катаральных желтухах" в качестве незыблемого довода в пользу старых представлений. "Мясниковские данные", – говорил по этому поводу Георгий Федорович, но сам относился к теории благожелательно.

Семилетний период работы в клинике профессора Ланга был для молодого, по сути дела начинающего ученого чрезвычайно плодотворным. За это

время лично им и в соавторстве было опубликовано более 30 журнальных статей, причем некоторые из них сразу же перепечатывались иностранными изданиями. Поражают не только объем проделанной работы, широта интересов Александра Леонидовича, но и удивительная актуальность его работ вплоть до настоящего времени. В области кардиологии это были исследования по проблеме происхождения аритмии желудочков при мерцании предсердий, "периферического сердца", наблюдения за уровнем артериального давления по способу Потэна, фазах шумов при измерении артериального давления по Короткову, дикротической волны и о толковании сфигмограммы, измерения давления в пальцевых артериях, клинического наблюдения над холестеринемией при атеросклерозе, холестериневой теории атеросклероза, содержания холестерина и мочевой кислоты в крови в зависимости от типа конституции человека.

В области гепатологии были опубликованы работы по вопросам клиники острых диффузных поражений печени, определения желчных кислот в моче, лечения острых гепатитов виноградным соком, аминоацидемии при острых гепатитах, перехода острых гепатитов в хронические, функционального состояния печени при сердечном застое, роли печени в холестериневом обмене.

По разделу гематологии Александром Леонидовичем были написаны статьи о влиянии селезенки на течение экспериментальных анемий, связи между возрастом эритроцитов и их осмотической стойкостью, а также содержании холестерина в крови при анемиях.

Блестящие способности А.Л.Мясникова как врача, педагога и научного работника были по достоинству оценены и позволили ему в 1932 году в возрасте 33 лет возглавить кафедру внутренних болезней Новосибирского государственного института усовершенствования врачей, а с 1934 года руководить одновременно кафедрой факультетской терапии только что открытого Новосибирского медицинского института.

Получив предложение занять кафедру терапии в Новосибирском институте усовершенствования врачей, Александр Леонидович, уже созревший для самостоятельной работы, сразу ответил согласием. Перед отъездом в Новосибирск клиника устроила ему теплые проводы. Г.Ф.Ланг не выражал по поводу "профессуры" Александра Леонидовича ни одобрения, ни возражения, но был настроен сердечно. Мнение о его сухости или холодной сдержанности, сложившееся у некоторых, знавших его издали, для Александра Леонидовича было давным-давно отвергнуто.

Георгий Федорович Ланг остался для А.Л.Мясникова главным учителем на всю жизнь, которого он почитал, любил и уважал, хотя никогда не признавал абсолютных авторитетов. Мы находим подтверждение этому в словах ученика А.Л.Мясникова академика Е.И.Чазова: "...Помню, как он (А.Л.Мясников – прим. ред.) больной, с недавно перенесенными очаговыми изменениями в миокарде, поехал в Ленинград на празднование 90-летия со дня рождения Г.Ф.Ланга. Никаких доводов и просьб не ехать Александр Леонидович не принимал. "Я не имею морального и просто человеческого права не поехать на юбилей. Мой доклад основной на этом заседании в память Г.Ф.Ланга, и я бы никогда себя не простил, если бы в эти дни не был в Ленинграде", – говорил он. Во время доклада у него началась мерцательная аритмия, а в поезде при возвращении возник приступ удушья. Это было осенью 1965 г., за месяц до его смерти.

Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг №28

- Максимальное кардиопротективное действие
- Оптимальная антигипертензивная активность
- Максимальное снижение смертности при ОИМ



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕЦАРШИ

Календарь юбилейных дат истории кардиологии на I полугодие 2007 года

Научно-медицинские открытия

125 лет – описание возникновения внезапного ангионевротического отека кожи, подкожной клетчатки, слизистой оболочки ("отек Квинке") (H.Quinke, 1882).

75 лет – создание первого аппарата для кардиостимуляции (A.S.Nyman, 1932).

Выход в свет трудов

75 лет – "Основы терапии хронической недостаточности сердца" (Д.Д.Плетнев, 1932).

50 лет – "Клиника и терапия нарушений сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях" (К.В.Бунин, 1957).

Юбилей

24 января – 125 лет со дня рождения Михаила Дмитриевича Тушинского (1882–1962, родился в Петербурге), российского терапевта и инфекциониста, академика АМН СССР, профессора I Ленинградского медицинского института (1930–1962, ныне Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова). Был одним из организаторов здравоохранения в Ленинграде, первым главным терапевтом Ленинграда (1942–1949). Научные работы посвящены в основном проблемам гематологии и инфекционных болезней. Разработал метод внутривенного введения солевых растворов при лечении больных холерой (совместно с Г.А.Ивашенцовым и М.А.Житковым), впервые в нашей стране ввел лечение гангрены легкого неосальварсаном. Дал клиническое описание и классификацию гриппозных пневмоний (1934). Ввел в клиническую практику пробу для оценки состояния эндотелия сосудов (проба Битторфа–Тушинского). Описал симптом "крошковатости мазка" при крупозной пневмонии. Впервые в стране проводил лечение отравлений тяжелыми металлами (1936–1937). Один из создателей многотомного "Руководства

по внутренним болезням", автор томов "Болезни крови" (1959), "Болезни системы дыхания" (1960) и др.

12 марта – 200 лет со дня рождения Григория Ивановича Сокольского (1807–1886, родился в Москве), российского терапевта, доктора медицины, одного из основоположников современного учения о ревматизме. С 1835 г. – экстраординарный, с 1838 г. – ординарный профессор частной патологии и терапии Московского университета. Основные работы посвящены исследованию ревматического поражения сердца, туберкулезу, другим заболеваниям легких. Независимо от французского врача Ж.Б.Буйо описал (1836) закономерное поражение сердца при суставном ревматизме и охарактеризовал клинико-анатомические формы ревмокардита. Труды Ж.Б.Буйо и Г.И.Сокольского положили начало пониманию ревматизма как системного заболевания (поэтому ревматизм называется болезнью Буйо–Сокольского). Один из первых в России применил аускультацию и способствовал ее внедрению. Описал шум трения плевры при сухом плеврите ("грудной шорох") и феномен плеска (шум "капанья") при гидропневмотораксе. Автор одной из первых в России монографий о мозговых кровоизлияниях (1836).

12 марта – 125 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова (1882–1964, родился в Харькове), российского терапевта, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки, Героя Социалистического Труда. Заведовал кафедрами пропедевтической (1929–1935) и факультетской (1935–1943) терапии II ММИ (ныне Российский государственный медицинский университет). В 1943–1964 г. заведовал кафедрой факультетской терапии I ММИ (ныне Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова). Исследования посвящены проблемам нефрологии (первым в отечественной медицине получил экс-

периментальный гломерулонефрит), применения в клинической практике гастро- и бронхоскопии, внутрисердечных методов исследования при пороках сердца, ранней диагностики и лечения инфаркта миокарда, организации противоинфарктной службы скорой помощи и др. Лауреат Государственной премии (1969) за организацию лечения больных с инфарктом миокарда и разработку новых методов терапии. Основатель школы терапевтов. Председатель Всесоюзного терапевтического общества (1949–1964). Один из фигурантов пресловутого "Дела врачей" (1953).

27 марта – 80 лет со дня рождения Мирсаида Мирхамидовича Миррахимова (1927, родился в г. Фрунзе), киргизского терапевта и физиолога, академика РАМН и АН Киргизии, заслуженного врача и заслуженного деятеля наук Киргизии, лауреата Государственной премии СССР (1980). В 1969–1978 г. – заведующий кафедрой терапии Киргизского медицинского института и одновременно (1963–1978) проректор по науке этого института. С 1978 г. – директор Киргизского НИИ кардиологии. Основные исследования посвящены проблемам кардиологии, физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы в условиях высокогорья, способам ранней диагностики сердечной недостаточности и др. Обосновал фазность процесса высокогорной адаптации, выделил уровни функционирования физиологических систем в экстремальных условиях. Описал острый высокогорный отек легких, предложил лечение с помощью высокогорной адаптации хронической гипопластической анемии, доказал эффективность горно-климатического лечения бронхиальной астмы, начальной стадии гипертонической болезни.

(По данным отдела истории медицины здравоохранения Национального НИИ общественного здоровья РАМН.)



П№016087/01, П№016091/01, П№016102/01

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

Всероссийская научно-практическая конференция «Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях»

1–2 июня 2006 года в рамках ежегодной научной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) состоялась Всероссийская научно-практическая конференция "Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях". С подобной тематикой конференции такого масштаба проходят отнюдь не часто. Однако необходимость обстоятельно обсудить научные и организационные вопросы по данной проблеме уже объективно назрела. Сверхвысокая смертность в нашей стране от сердечно-сосудистых заболеваний и в первую очередь от инфаркта миокарда, злокачественных нарушений сердечного ритма и тромбоэмболических осложнений требуют тщательного анализа положения дел и выработки конкретных рекомендаций.

На пленарном заседании первого дня, которое открыл академик РАН и РАМН Е.И.Чазов, было представлено четыре доклада. Проф. М.Я.Руда рассказал о новых мировых достижениях в лечении острого инфаркта миокарда. О месте кардиохирургии в разрешении экстренных ситуаций при ИБС доложил академик РАМН Р.С.Акчурин. Проф. С.В.Шалаев, опираясь на результаты международных исследований и опыт кардиологов и кардиохирургов Тюменской области, проанализировал соотношение инвазивной и консервативной стратегий при лечении больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.

В течение первого дня конференции было проведено четыре секционных заседания: "Организация неотложной кардиологической помощи", "Лабораторные методы диагностики в неотложной кардиологии", "Экстренная кардиохирургия", "Интервенционные методы лечения неотложных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях", а также круглый стол "Инфаркт миокарда" и сателлитный симпозиум "Лечение острого инфаркта миокарда: место ИАПФ".

Пленарное заседание второго дня конференции докладом о современных способах диагностики и лече-

ния острой сердечной недостаточности открыл член-корр. РАН, академик РАМН Ю.Н.Беленков. Член-корр. РАМН А.И.Кириенко проанализировал проблему лечения венозных тромбозов и легочной эмболии с позиций терапии и хирургии. В докладе проф. С.Н.Терещенко были освещены вопросы лечебной тактики при гипертонических кризах. Проф. С.П.Голицын представил новые данные по дифференциальной диагностике и неотложным мерам при обморочном синдроме.

В ходе секционных заседаний продолжалось более детальное обсуждение вопросов, поднятых в пленарных докладах. Во второй день работы конференции было проведено четыре секционных заседания: "Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST", "Как уменьшить риск венозных тромбоэмболических осложнений и улучшить результаты их лечения?", "Нарушения ритма сердца", "Тактика ведения пациентов при нарушениях мозгового кровообращения", а также два круглых стола: "Острая сердечная недостаточность" и "Неотложные состояния при артериальной гипертонии".

Во время проведения конференции работала представительная выставка лекарственных средств, преимущественно предназначенных для лечения неотложных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В работе конференции принимали участие кроме сотрудников РКНПК более 400 специалистов из большинства регионов страны. Обсуждение вопросов повестки дня носило конструктивный характер. В ходе обсуждения докладов подчеркивалась необходимость ускорения работы ВНОК по подготовке Национальных рекомендаций по лечению больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, стандартов лечения инфаркта миокарда на догоспитальном и госпитальном этапах, а также целесообразность создания Российского регистра острого коронарного синдрома.

С.А. Бойцов

XVI Европейский конгресс по артериальной гипертензии

12–15 июля 2006 г. в Мадриде состоялся XVI Европейский конгресс по артериальной гипертензии (АГ). В нем приняли участие более 6000 специалистов из многих стран. Активно обсуждали проблему АГ как основного фактора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Большое внимание было уделено взаимосвязям АГ с сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом и патологией почек.

Доклад G.Mancia (Италия) на совместном симпозиуме European Society of Hypertension (ESH) и American Society of Hypertension (ASH) был посвящен возможным изменениям в рекомендациях ESH по АГ, которые должны быть приняты в 2007 г. Еще раз говорилось о повышении значимости достижения целевого уровня артериального давления (АД) (<140/90 мм рт. ст. для всех пациентов и <130/80 мм рт. ст. для больных СД) в целях уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая, что в настоящее время только

10–25% пациентов с АГ лечатся эффективно, считается необходимым как минимум удвоить этот показатель в течение следующих 5 лет. Особое внимание было уделено роли комбинированной антигипертензивной терапии, как оптимальной стратегии для достижения целевого уровня АД. Акцентировалось также внимание на более широком использовании оценки сердечно-сосудистого риска для создания индивидуализированного плана лечения пациентов, включающего также применение аспирина и статинов.

T.Giles (США) было предложено новое определение АГ, разработанное ASH для улучшения ее диагностики и лечения. Она должна рассматриваться как сложное сердечно-сосудистое заболевание, связанное не только с повышенным уровнем АД, хотя сроки начала и агрессивность лечения пациентов с АГ все же должны определяться исходя из уровня АД в контексте оценки общего сердечно-сосудистого риска. Несомненно, что самый

низкий уровень сердечно-сосудистого риска наблюдается при АД, соответствующем физиологически нормальному уровню (115/70 мм рт. ст.). Однако наличие или отсутствие других факторов риска, поражение органов-мишеней и сочетанных клинических нарушений даже при достижении нормального АД оказывают значимое влияние на прогноз пациента и тактику его лечения. Необходимо выявлять лиц с "предгипертонией" и определить тактику их лечения. Исходя из предложенного определения АГ, большинство пациентов являются кандидатами для начала проведения антигипертензивной терапии, лечения аспирином и статинами с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений.

На конгрессе были доложены результаты ряда завершившихся исследований по АГ. Исследование VALNORM показало, что пациенты, лечившиеся у врачей, прошедших обучение по использованию рекомендаций ESH, достоверно чаще достигали целевого уровня АД уже в первые 8 нед терапии. Многофакторный анализ в этом исследовании показал прямую связь между уровнем подготовки врачей и лучшим контролем АД.

Большой интерес вызвали результаты исследования ASCOT-LLA. J.Egido (Испания) указывал на значение взаимодействия антигипертензивных препаратов и статинов, так как более 50% пациентов с АГ имеют дислипидемию и при этом целевых уровней АД и липидов достигают менее половины из них. Исследование ASCOT-LLA показало, что комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (либо блокаторов рецепторов ангиотензина) со статинами или антагонистов кальция со статинами эффективны для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что создание таблетки, имеющей в своем составе антигипертензивный и холестеринснижающий препарат, поможет увеличить число пациентов, достигающих целевых уровней АД и липидов, что значимо уменьшит риск развития сердечно-сосудистых осложнений и окажет максимальный кардиопротективный эффект.

V.Dahlöf (Швеция) представил результаты метаанализа 20 исследований, в которых проводили лечение антигипертензивными препаратами и статинами длительно-

тельностью от 1 нед до 1 года. У пациентов, получавших комбинированное лечение, АД снижалось на достоверно большую величину. Наибольшее снижение АД было достигнуто у пациентов с АГ, СД и гиперхолестеринемией.

Преимущество использования фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД уже на старте лечения было отражено в результатах исследования OPTIMAX, в которое были включены 18298 больных. Стратегия использования фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов с начала лечения позволяла чаще достигать целевого уровня АД, особенно у пожилых больных и при сочетании АГ с СД или поражением органов-мишеней.

По мнению A.F.Dominiczak (Англия), будущее в лечении АГ состоит в раннем (досимптомном) выявлении и лечении ее. К сожалению, в настоящее время нет методов досимптомной диагностики АГ, пригодных к использованию в повседневной клинической практике. Однако будущее за предупредительной медициной, которая анализирует информацию о биомаркерах, геноме и метаболических процессах у конкретного пациента. Знание молекулярных механизмов патологических процессов поможет быстро и точно поставить диагноз даже в отсутствии клинических проявлений болезни и вовремя начать профилактические мероприятия. Использование достижений фармакогенетики поможет предсказывать ожидаемую эффективность того или иного класса антигипертензивных препаратов, найти оптимальное для больного лекарственное средство и максимально избежать побочных эффектов. Реальные расходы на профилактику развития заболевания будут меньше, чем стоимость лечения АГ, ее осложнений и потерь из-за нетрудоспособности. В настоящее время, лечение пациента с АГ должно иметь комплексный подход, включающий в себя изменение образа жизни, раннюю диагностику и активное комбинированное лечение.

Л.Г. Ратова

Европейский конгресс «Сердечная недостаточность»

17–20 июня 2006 г. в Хельсинки прошел конгресс "Сердечная недостаточность 2006", организованный Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности. Обсуждались наиболее актуальные вопросы диагностики, патогенеза, лечения и прогноза больных с сердечной недостаточностью.

Ряд заседаний был посвящен вопросам терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Особое внимание было уделено рассмотрению проблем, связанным с лечением больных острой сердечной декомпенсацией и терминальной сердечной недостаточностью. Широко обсуждались последние Европейские и Американские рекомендации по лечению больных с сердечной недостаточностью, возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения (ресинхронизирующая терапия, использование кардиовертеров-дефибрилляторов, хирургическое лечение больных с ХСН, возможности применения устройств вспомогательного кровообращения и искусственного левого желудочка, пересадки сердца). Отдельные дискуссии были посвящены важным проблемам последних лет: преимуществам и недостаткам применения "тройной" ком-

бинации и выбора третьего препарата (блокатор рецепторов ангиотензина или конкурентный антагонист альдостерона) у больных с ХСН, а также выработке оптимальной стратегии ведения пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Специальные заседания были посвящены стволовым клеткам, анемии, принципам организации клинических исследований.

На конгрессе свои лекции представляли ведущие европейские и американские кардиологи, специалисты по сердечной недостаточности, такие как K.Swedberg, M.Gheorghiadu, M.Niemenen, F.Zannad, M.Metra, J.J.V.McMurray и др.

P.Ponikowski (Польша) в докладе отметил, что анемия является одним из основных синдромов, сопровождающих течение ХСН и влияющих на прогноз пациента. При этом особое внимание было обращено на тот факт, что большой разброс в оценке обнаружения анемии у пациентов с ХСН (4–61%) во многом объясняется различным подходом к оценке тяжести анемии. До сих пор не известен критический уровень гемоглобина, при достижении которого необходимо лечение. С другой стороны, исследования последних лет показывают, что коррекция умеренной и тяжелой анемии у

пациентов с ХСН приводит к значимому улучшению насосной функции сердца, качества жизни и переносимости физической нагрузки. Однако в настоящее время остаются неизученными побочные эффекты комбинированного лечения эритропоэтином и препаратами железа, а также влияние этого вида лечения на твердые конечные точки – заболеваемость и смертность больных с ХСН.

J.D.Neaton (США) обратил особое внимание на особенности планирования клинических исследований и опасность использования комбинированных конечных точек в протоколах новых исследований из-за часто возникающих затруднений в правильной интерпретации полученных в ходе исследований результатов.

G. De Keulenaer (Голландия) доложил о важности изучения функции эндотелия и локально продуцируемых гормонов в патогенезе ХСН и в замедлении ремоделирования сердца, подчеркнув необходимость продолжения изучения такого класса лекарственных препаратов, как антагонисты к рецепторам эндотелина.

M.Metra (Италия) осветил вопросы применения периферических вазодилаторов в лечении больных с ХСН. Специальная лекция была посвящена современным принципам лечения тяжелой и терминальной ХСН.

На одном из основных заседаний конгресса с докладом выступил председатель Российского Общества спе-

циалистов по сердечной недостаточности Ю.Н.Беленков. Сообщение было посвящено актуальной проблеме стратификации риска у больных с ХСН. Особое внимание было уделено роли изменений артериального давления, наличию сахарного диабета, нарушению функции почек и значению определения концентрации мозгового натрийуретического пептида, которое, как было подчеркнуто, далеко не всегда может быть использовано в качестве "золотого стандарта" при оценке эффективности проводимой терапии у больных со стабильной ХСН.

Следует отметить значимое представительство данных (6 работ) сотрудников Института кардиологии им. А.Л.Мясникова на постерной сессии конгресса. Работы, представленные А.А.Скворцовым, С.Н.Насоновой, Г.Н.Арболишвили, А.В.Сычевым освещали вопросы прогноза при ХСН и применения различных нейрогормональных модуляторов при лечении больных с ХСН.

Широко на постерной сессии были представлены и работы, выполненные на кафедре терапии (заведующий Г.П. Арутюнов) Российского государственного медицинского университета. Шесть постерных сообщений были посвящены новым аспектам диагностики и лечения ХСН – анемии, изменению микробного спектра кишечника и образовательным программам.

А.А.Скворцов

Российские научные мероприятия

2006 г.	Февраль	Май
Декабрь 6–8 <i>I конгресс (VII конференция). Сердечная недостаточность 2006.</i> Москва	14–15 <i>Второй съезд кардиологов Уральского федерального округа.</i> Екатеринбург	17–18 <i>Высокие технологии и современные медикаментозные методы в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний.</i> Москва
2007 г.	Март 1–2 <i>Теоретические и практические аспекты артериальной гипертонии.</i> Казань	Июнь 15–16 <i>Второй съезд кардиологов Сибирского федерального округа.</i> Томск
Январь 22–25 <i>Кардиология 2007. Образовательный форум.</i> Москва	Апрель 16–20 <i>XIV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство".</i> Москва	

Международные научные мероприятия

Февраль 2–4 <i>КардиоРитм 2007.</i> Гонконг, Китай	Апрель 19–21 <i>Конференция по атеросклерозу, тромбозу и сосудистой биологии.</i> Чикаго, США	15–19 <i>17-я Европейская конференция по гипертонии.</i> Милан, Италия
Март 3–10 <i>25-й Международный симпозиум по сердечно-сосудистой хирургии.</i> Цюрс/Арльберг, Австрия	Май 19–23 <i>Конференция Американского общества по гипертонии.</i> Чикаго, США	19–21 <i>1-й Международный симпозиум по острому коронарному синдрому.</i> Рим, Италия
24–27 <i>Американский колледж кардиологов.</i> Новый Орлеан, США	Июнь 9–12 <i>Сердечная недостаточность.</i> Гамбург, Германия	24–27 <i>EUROPACE 2007, Европейская ассоциация ритма сердца.</i> Лиссабон, Португалия
		28–1.07 <i>Первый Всемирный конгресс по противоречиям в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.</i> Берлин, Германия



Липримар®

аторвастатин

Сила, надежность, уверенность

... Я  ЖИЗНЬ...
люблю



Липримар® (аторвастатин) – единственный инновационный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мезоглютарил-кетовую – предшественника стеролов, включая холестерин. Липримар снижает содержание в плазме крови общего холестерина, холестерина липопротеиновой низкой плотности (ХЛ-ЛПНП) и аполиipoproteина В, а также холестерин липопротеиновой очень низкой плотности и триглицеридов, повышает устойчивость плазмы крови к окислению холестерина липопротеиновой высокой плотности (ХЛ-ЛПВП). Липримар снижает уровень холестерина в ХЛ-ЛПНП в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА редуктазу и увеличивая содержание в печени и увеличивая число «липидных» рецепторов ЛПВП на поверхности клеток, что приводит к усилению выведения из организма ХЛ-ЛПНП. Липримар (10-80 мг) снижает содержание общего холестерина на 30-45%, ХЛ-ЛПНП – на 41-61%, аполиipoproteина В – на 34-50%, триглицеридов – на 14-20%, повышает ХЛ-ЛПВП – на 51-67%. Показания: Липримар применяется в сочетании с диетой для лечения пациентов с повышенными уровнями общего холестерина, ХЛ-ЛПНП, аполиipoproteина В, триглицеридов и повышенными уровнями ХЛ-ЛПВП у больных первичной гиперхолестеринемией, семейно-дислипидемией, с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови и больными с диабетом 2-го типа. Для снижения в плазме крови общего холестерина и ХЛ-ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией гиперхолестеринемией при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения для предотвращения сердечно-сосудистой патологии. У пациентов без симптомов выраженной сердечно-сосудистой патологии, с наличием или отсутствием дислипидемии, но с повышенным содержанием ферментов риска ИСХ, таких как уровень артериальной гипертензии, сахарный диабет, наличие заболеваний ХЛ-ЛПВП в плазме крови или ранее развития ИСХ у родственников, препарат показан для снижения риска развития ИСХ от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, инсульта, преждевременной смерти. Противопоказания: Липримар противопоказан больным с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата, с тяжелыми заболеваниями печени или повышенной активностью трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) независимо от этиологии; беременным или кормящим женщинам, а также женщинам репродуктивного возраста, не пользующимся надежными методами контрацепции. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или страдающих заболеваниями печени (в анамнезе). Побочные действия: Липримар обычно хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и преходящие. Наиболее частые эффекты, которые встречаются при лечении Липримаром: головная боль (14%), боль в спине, боль в конечностях, боль в мышцах, диспепсия, запор, астения, слабость. Особые указания: до, через 9 и 12 недель после начала применения препарата, после увеличения дозы, а также периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени на предмет увеличения содержания трансаминаз. Если содержание трансаминаз АСТ и АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и/или дислипидемия усиливается, рекомендуется временно прекратить прием. Информация для больного: пациентам необходимо предупредить о том, что на период лечения необходимо отказаться от приема жирной пищи, особенно животного происхождения, а также от приема алкоголя. Дозировка и применение: доза Липримара варьирует от 10 до 80 мг один раз в сутки. Дозу подбирает с учетом состояния уровня ХЛ-ЛПНП, общего холестерина и индивидуального эффекта. Липримар можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. При приеме 40 мг женщинам дозу не превышать. Разовый прием в безопьяном состоянии или на достаточном уровне приема пищи. Прием 40 мг и выше: 1 таблетка, 20, 40 и 80 мг. В упаковке 14 или 30 таблеток.

Информация о лекарственных препаратах: Липримар, Саблен, Ривароксабан, 06.05.2010, 05.05.2010, 06.10.2010, 14.04.2011, 2010



Медицинская Предприятие «Липримар»
"Липримар" (аторвастатин) Зидвис-С
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., д. 21
Тел.: (495) 258-5055 факс: (495) 258-5058

LP-16-05

торасемид
Диувер

*Петлевой диуретик
нового поколения*



Клинические преимущества:

- *большая мощность*
- *K⁺ - сохраняющие свойства*
- *продолжительное действие*

PLIVA  *cardio*



 **PLIVA**

Рег. уд. № ЛС-001027 от 18.12.2005
Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.», 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>