

# Кардиологический Вестник

---

**БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА**

---



Том III (XV)

№ 2

2008



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**

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

---

# Кардиологический Вестник

---

**БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА**

---

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

---

№2

Том III (XV)  
2008

*Редакционная коллегия:*

**Главный редактор Е.И. Чазов**

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

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



**Передовая статья**

**Е.И.Чазов, С.А.Бойцов.** Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации

5

**Editorial**

**E.I.Chazov, S.A.Boitsov.** Health care delivered to patients with acute coronary syndrome within the framework of the program on the setting up regional and primary vascular centers in the Russian Federation

**Оригинальные статьи**

**Е.Р.Андреева, О.О.Ударцева, И.Н.Возовиков, С.Г.Кузьмин, Э.М.Тарарак.** Изучение in vitro фотодинамического воздействия на возможные клетки-мишени сосудистой стенки

12

**Original Articles**

**E.R.Andreeva, O.O.Udartseva, S.G.Kuzmin, I.G.Vozovikov, E.M.Tararak.** In vitro study of photodynamic effects on potential target cells in vascular wall

**О.В.Степанова, А.В.Чадин, А.А.Раевская, М.В.Иванова, Д.А.Бледжанс, В.П.Ширинский.** Активирующие миозин протеинкиназы в сердце человека: локализация в кардиомиоцитах и содержание в нормальном и патологическом миокарде

16

**O.V.Stepanova, A.V.Chadin, A.A.Raevskaya, M.V.Ivanova, D.A.Blejtants, V.P.Shirinsky.** Myosin activating protein kinases in human heart: localization in cardiomyocytes and content in normal and pathological myocardium

**А.А.Федорович, А.Н.Рогоза, Ш.Б.Гориева, Т.С.Павлова.** Взаимосвязь функции венолярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии

21

**A.A.Fedorovich, A.N.Rogoza, Sh.B.Gorieva, T.S.Pavlova.** Correlation between function of venular part of blood microcirculation and diurnal rhythm of blood pressure in normal feature and under arterial hypertension

**С.А.Бойцов, С.С.Якушин, Р.А.Лицферов, М.М.Маревичев, Н.Н.Никulina, Е.В.Кильдишева.** Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС)

31

**S.A.Boitsov, S.S.Yakushin, R.A.Liferov, M.M.Marevichev, N.N.Nikulina, E.V.Kildisheva.** In-depth analysis of the spread of acute forms of coronary heart disease and their mortality in the town of Ryazan

**Е.П.Панченко, Ю.А.Михеева, Д.А.Сычев, И.В.Игнатьев, Е.С.Кропачева, Ю.М.Булытова.** Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования)

38

**E.P.Panchenko, Yu.A.Mikheyeva, D.A.Sychev, I.V.Ignatyev, E.S.Kropacheva, Yu.M.Bulytova.** A new approach to increasing the safety of warfarin treatment: Results of a pharmacogenetic study

**Е.В.Шрейдер, Р.М.Шахнович, Е.И.Казначеева, Е.Г.Босых, Г.А.Ткачев, М.Я.Руда.** Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом

44

**E.V.Sbreider, R.M.Shakbnovich, E.I.Kaznacheyeva, E.G.Bosykb, G.A.Tkachev, M.Ya.Ruda.** Prognostic value of inflammatory markers and NT-proBNP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome

**В.Е.Синицын, О.В.Стукалова, О.В.Ларина, М.Д.Смирнова, Ф.Т.Агеев, С.К.Терновой.** Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием в оценке очаговых изменений в миокарде левого желудочка у больных с гипертрофической кардиомиопатией

54

**V.E.Sinitsyn, O.V.Stukalova, O.V.Larina, M.D.Smirnova, F.T.Ageev, S.K.Ternovoy.** Cardiac magnetic resonance imaging with delayed contrasting in the evaluation of left ventricular myocardial focal changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy

**Обзоры**

**К.А.Зыков, В.П.Масенко, С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова.** Фракталкин – новый маркер сердечно-сосудистой патологии

58

**Reviews**

**K.A.Zykov, V.P.Masenko, S.N.Nakonechnikov, I.E.Chazova.** Fractalkin is a new marker of cardiovascular pathology

**Юбилейные даты**

Терновой Сергей Константинович  
(К 60-летию со дня рождения)

62

**Anniversaries**

Ternovoy Sergey Konstantinovich is 60 years old

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

Всероссийская научно-практическая конференция  
Календарь проведения научных мероприятий

64

**Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures**

All-Russian Scientific and Practical Conference  
Calendar of scientific congresses and conferences

Е.И. Чазов, С.А. Бойцов

# Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

*E.I. Chazov, S.A. Boitsov*

**HEALTH CARE DELIVERED TO PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHIN THE FRAMEWORK OF THE PROGRAM ON THE SETTING UP REGIONAL AND PRIMARY VASCULAR CENTERS IN THE RUSSIAN FEDERATION**

*Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow*

## Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома

Существуют две основные стратегии снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Первая из них направлена на коррекцию значимых факторов риска посредством реализации государственных образовательных программ по повышению уровня информированности населения об этих факторах, обучению порядку действий в случае развития неотложных состояний и формированию приоритета здорового образа жизни. Вторая стратегия предполагает выявление и последующее медикаментозное и немедикаментозное лечение людей с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. При этом эффективность первой стратегии является более значимой, поскольку, например, двукратное снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в США за период с 1980 по 2000 г. было обусловлено на 24,2% уменьшением в популяции среднего уровня общего холестерина (ХС) в крови в результате немедикаментозного воздействия и на 11,2% успешной борьбой с курением, тогда как прием статинов для первичной и вторичной профилактики ИБС снизил смертность на 8,5%, а выполнение аортокоронарного шунтирования и стентирования венечных сосудов сердца, относящихся к мероприятиям второй стратегии, снизило ее всего лишь на 8% [1]. Однако надо иметь в виду, что средняя частота проведения коронарной ангиопластики и коронарного стентирования в 1980–2000 гг. была существенно меньше, чем в начале нынешнего столетия. Кроме того, если в начале периода внедрения в практику методов ангиопластики и стентирования венечных артерий их применяли главным образом для лечения хронической формы ИБС (по крайней мере вне ее обострения), то в последние годы произошло резкое увеличение частоты применения эндоваскулярных методов лечения острого коронарного синдрома (ОКС), т.е. лечения больных,

имеющих самый высокий риск сердечной смерти. Следует также отметить, что стенты с лекарственным покрытием начали применять лишь с 2002 г.

Относительно значимости стратегии выявления и лечения больных с умеренным и высоким риском развития ИБС необходимо также отметить, что хотя эти больные составляют всего лишь около 13% от численности взрослого населения [2], их удельный вклад в развитие данной болезни в популяции наиболее существенный.

С начала 1980-х по 1998 г. во всех исследованиях, касающихся лечения ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*), интервенционная тактика оказывалась не лучше консервативной (TIMI IIIb, 1992; OASIS, 1998) или даже проигрывала ей (VAN-QWISH, 1995). Однако в самом конце XX – начале XXI века сразу три исследования продемонстрировали преимущество эндоваскулярного метода лечения ОКСбп*ST* (FRISC-2, 1999; TACTICS-TIMI, 2001; RITA-3, 2002). Причиной тому было не только более активное распространение имплантации стентов, но и выработка эффективной тактики антитромботической терапии. Следует отметить, что во всех упомянутых исследованиях использовали еще стенты, не имеющие лекарственного покрытия.

Результаты исследований по лечению больных с ОКС и подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*) – PRAGUE, DANAMI-2, C-PORT – тоже доказали превосходство интервенционного способа лечения в сравнении с консервативной тактикой, включающей тромболитис. Уже более 10 лет назад было показано, что первичная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) позволяет достоверно снизить летальность при ОКСп*ST* с 6,5% при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) до 4,4% после ТБКА [3]. Причиной этого является существенно большая вероятность восстановления коронарного кровотока в связанной с развитием инфаркта артерии и практически гарантированное отсутствие резидуального стено-

за. Однако следует иметь в виду, что это преимущество касается только тех ситуаций, когда реперфузия проводится после первых 3 ч от начала болевого синдрома. В самый начальный период развития заболевания при условии использования качественного тромболитика эффективность ТЛТ в плане влияния на летальность приравнивается к эффективности ТБКА. В связи с этим становится понятной необходимость применения ТЛТ еще на этапе оказания скорой медицинской помощи. По опыту ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, если ТЛТ проводится на этом этапе, вероятность выявления окклюзии при первой после развития инфаркта миокарда (ИМ) коронароангиографии составляет 15%, тогда как при проведении ТЛТ в стационаре частота обнаружения окклюзии увеличивается до 88%. Здесь же уместно отметить, что сокращение времени начала проведения ТЛТ на 1 ч сопровождается снижением 30-дневной летальности на 17% [4].

Важнейшим условием своевременности проведения ТЛТ в машине скорой помощи является возможность ее выполнения линейной бригадой (включая фельдшерскую!). Необходимо подчеркнуть, что фельдшерская бригада скорой помощи, прошедшая необходимую дополнительную подготовку (тематическое усовершенствование в течение 72–144 ч), при наличии в машине электрокардиографа, дефибриллятора, а тем более при возможности консультации по телефону может и обязана выполнять тромболитизис при ИМ.

Однако если все-таки имеется возможность доставить пациента в рентгеноэндоваскулярную лабораторию и выполнить ему ТБКА еще в первые 90 мин от начала заболевания, это не только повышает шансы его выживаемости (50% больных погибают именно в первые 90 мин), но и способствует уменьшению степени поражения миокарда и последующего снижения насосной функции сердца за счет более качественного восстановления коронарного кровотока посредством ТБКА. Так, по данным исследования GUSTO, еще в 1993 г. было показано, что восстановление кровотока в первые 90 мин до степени TIMI 3 в сравнении со степенью TIMI 0 или 1 (что в наибольшей степени вероятно именно при выполнении ТБКА) снижает 30-дневную госпитальную летальность с 8,9 до 4,4% [5].

В период с 2001 по 2004 г. в Западной Европе произошло принципиальное изменение соотношения частоты выполнения ТБКА и ТЛТ при ОКСпST. В 2001 г. общая частота проведения реперфузионной терапии у этих больных составляла 52%, при этом ТБКА применяли у 37% больных, а ТЛТ – у 63%. В 2004 г. общая частота проведения реперфузионной терапии составляла 66%, при этом доля ТБКА увеличилась до 57%, а ТЛТ соответственно уменьшилась до 43%. В целом в экономически развитых странах в настоящее время реперфузионная терапия при ОКСпST выполняется в 70% случаев, из них ТБКА – в 43%, ТЛТ в машинах скорой помощи – в 23%, тогда как ТЛТ в стационарах – только в 4% случаев. В России же, по оценочным данным, реперфузионная терапия осуществляется лишь у 20% больных с ОКСпST, при этом ТБКА – у 5%, ТЛТ в машинах скорой помощи – не более чем у 5% и ТЛТ в стационарах – у 10% нуждающихся в реперфузии миокарда больных [4]. Следует отметить, что в настоящее время в стране

имеется не более 30 рентгеноэндоваскулярных лабораторий, в которых выполняется при ОКС более 200 ТБКА в год.

**Программа по снижению смертности от сосудистых заболеваний в Российской Федерации.** С учетом всех приведенных обстоятельств в рамках дальнейшего развития национального проекта «Здоровье» была разработана программа (далее Программа), направленная на снижение смертности от сосудистых заболеваний, связанных с развитием инсультов и ОКС. Настоящая Программа предполагает создание в каждом регионе современной системы лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и совершенствования существующей системы лечения больных с ОКС. В Постановлении Правительства Российской Федерации №1012 от 29 декабря 2007 г. определен перечень первых 12 субъектов Российской Федерации, в которых создаются структуры и проводятся мероприятия, необходимые для начала реализации данной Программы уже в 2008 г. В 2009 и 2010 гг. (второй и третий этапы) планируется дальнейшее расширение перечня таких субъектов федерации. Программа предполагает включение регионов с различными социально-экономическими, климато-географическими и медико-демографическими факторами, а также с разным уровнем кадрового потенциала, развития современных организационных и лечебно-диагностических технологий, применяемых у больных с ИБС (в том числе ОКС) и ОНМК.

Для реализации Программы из средств государственного бюджета в 2008 г. каждый включенный в нее субъект федерации получает финансирование в размере 241 млн руб. для приобретения основной части необходимого лечебно-диагностического оборудования. В свою очередь каждый регион согласно соглашению, заключаемому с Минздравсоцразвития, должен выделить средства, достаточные для проведения ремонтно-подготовительных работ по установке нового оборудования, необходимому приборному дооснащению, а также приобретению лекарственных средств и расходного материала. Не менее важным является выполнение условий по проведению необходимых организационных мероприятий и подготовке кадров.

**Основное содержание мероприятий по снижению смертности от ОНМК в рамках Программы.** Главными элементами новой системы лечения больных с ОНМК являются первичные сосудистые центры, создаваемые на базе больниц муниципальных образований или городских больниц, а также региональный сосудистый центр (РСЦ), развертываемый, как правило, на базе республиканской, областной или краевой больницы. Первичные сосудистые центры включают в себя отделение для лечения ОНМК с блоком интенсивной терапии. Кроме того, в рамках Программы планируется поставка в больницы, в которых создаются первичные сосудистые центры, компьютерных томографов и ультразвуковых аппаратов с функцией исследования сосудов шеи и головы, а также оснащение за счет средств местных бюджетов блоков интенсивного контроля (БИК).

Важнейшим принципом работы первичного сосудистого центра является максимально быстрая



доставка больного с подозрением на ОНМК в стационар и немедленное проведение компьютерной томографии для дифференциации ишемического и геморрагического вариантов инсульта. В случае геморрагического характера повреждения с учетом тяжести состояния больного и в зависимости от дальности расстояния принимается решение о возможности транспортировки больного в РСЦ, который включает в себя нейрохирургическое отделение. При ишемическом характере повреждения головного мозга с давностью процесса менее 3 ч принимается решение о проведении ТЛТ. Если давность процесса более 3 ч, то проводится не только современная интенсивная терапия, направленная на улучшение перфузии и защиту головного мозга от гипоксического повреждения, но и осуществляется максимально ранняя реабилитация больного с целью уменьшения степени последующей инвалидизации. Для реализации последней цели в первичных сосудистых центрах создаются мультидисциплинарные бригады, включающие в себя, кроме неврологов, также нейрореабилитологов, специалистов по лечебной физкультуре, психологов и логопедов.

РСЦ, развертываемые на базе республиканских, областных или краевых больниц, отличаются от первичных сосудистых центров наличием в них большего по коечной емкости нейрососудистого отделения (48 коек) с БИК (12 коек), наличием отделения нейрохирургии с операционным блоком и нейрореанимацией, а также более мощного (чем в первичном сосудистом центре) по своим функциональным возможностям компьютерного томографа. Кроме того, в РСЦ имеется возможность рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ОНМК. Пока объем эндоваскулярных вмешательств при ОНМК является относительно небольшим, но рентгеноэндоваскулярная лаборатория будет использоваться также для ангиопластики и стентирования сосудов шеи и головы у больных с высоким риском эмболических инсультов. В задачи РСЦ в плане лечения ОНМК входит госпитализация больных не только из зоны прямого обслуживания скорой помощью, но и прием подлежащих транспортировке больных из первичных сосудистых центров. Согласно Программе в каждом регионе создаются один РСЦ и три первичных сосудистых центра.

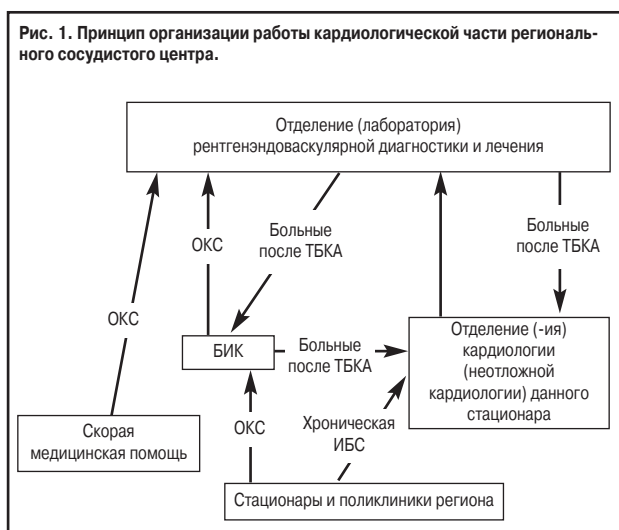
**Основное содержание мероприятий по снижению смертности от ОКС в рамках Программы на уровне РСЦ.** Необходимо еще раз подчеркнуть, что если комплекс мероприятий Программы по снижению смертности от ОНМК по сути дела предполагает *создание* системы лечения, то в плане снижения смертности от ОКС речь идет о совершенствовании уже существующей системы. При этом *совершенствование* предполагает не только организационное, структурное и материально-техническое восстановление значительно разрушенной за последние 15–20 лет системы, но и активное внедрение нового способа диагностики и лечения ОКС – коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Важнейшим структурным элементом данного процесса в рамках Программы является РСЦ. Кардиологические подразделения РСЦ, помимо рентгеноэндоваскулярной лаборатории, включают кардиологическое отделение с блоком/палатой интенсивного контроля (БИК) и/или отделение

неотложной кардиологии с БИК. При этом БИК и отделение/лаборатория рентгеноэндоваскулярных методов лечения должны находиться в одном здании, максимально близко друг от друга или соединяться широким коридором с возможностью транспортировки больного на реанимационной койке с капельницами/инфузоматами или с установленной системой временной электрокардиостимуляции.

Коечная емкость кардиологического отделения и БИК определяется численностью обслуживаемого данным РСЦ населения. При заболеваемости ИМ около 1,5 случая на 1000 взрослых в год ожидаемое ежегодное количество заболевших на 500 тыс. взрослых составит примерно 750 больных с ИМ плюс 1000 больных с нестабильной стенокардией, т.е. всего 1750 больных с ОКС. С учетом 50% вероятности расхождения диагнозов скорой медицинской помощи и стационара и при средней длительности пребывания в БИК 2 сут для обследования и лечения поступивших всех 1750 больных с ОКС потребуется около 20 коек БИК  $1750 \times 2$  дня пребывания  $\times$  (диагностическая ошибка) : 365 дней = 20 коек в БИК. При средней длительности госпитализации около 10 сут необходимо не меньше 3 коек в обычных палатах на 1 койку в БИК, т.е. около 60 коек. Исходя из того, что ориентировочная частота выполнения коронароангиографий у этой категории больных составляет около 45%, а ТБКА около 30%, в рентгеноэндоваскулярной лаборатории ежедневно будет выполняться около 2,5–3 экстренных вмешательств по поводу ОКС [4].

Однако в настоящее время в силу низкой информированности населения о симптомах ОКС и порядке действий при их возникновении в течение первых суток при ОКСпST даже в городах с населением более 1 млн человек госпитализируются менее 50% всех больных [6]. Кроме того, можно предположить, что пока в нашей стране вероятность своевременной диагностики нестабильной стенокардии составляет тоже не более 50%. В силу этого на первых порах до решения этих проблем численность коек БИК может быть в половину меньше, т.е. 10–12 коек на 500 тыс. населения. Соответственно количество коек в кардиологическом отделении для лечения больных ОКС должно составлять не менее 30–36. По мере того как госпитализация по поводу ОКС будет становиться все более своевременной, может потребоваться увеличение численности коек и в БИК, и собственно в кардиологическом отделении.

Кроме того, потребуются дополнительные койки и в БИК, и в кардиологическом отделении для обеспечения процесса рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения хронических форм ИБС. Количество этих коек зависит от интенсивности потока больных с хроническими формами ИБС, организации лечебно-диагностического процесса и качества лечения в конкретном учреждении. Следует отметить, что в настоящее время уже изучается возможность амбулаторного выполнения не только диагностических коронароангиографий, но и коронарного стентирования. Но пока эти технологии не отработаны и не внедрены в широкую практику, ориентировочно потребуется предусмотреть еще порядка 12 коек в кардиологическом отделении и 6 коек в БИК. Таким образом, оптимальное количество коек (по расчетным дан-



ным!) в кардиологическом отделении РСЦ должно быть порядка 42–48, а в БИК – 16–18.

Для круглосуточного обеспечения работы отделения/лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения потребуются не менее 4 специалистов (оптимально 8), способных самостоятельно проводить лечение больных с ОКС, и, соответственно, не менее четырех анестезиологов и операционных медицинских сестер. Подготовка специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению проводится на базе ФГУ Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН и ГУ Научно-исследовательского института кардиологии Томского научного центра СО РАМН.

Одним из важнейших организационных вопросов, которые необходимо решить при создании РСЦ, является обеспечение поступления больных с ОКС, проживающих в данном республиканском, краевом или областном центре, именно в этот стационар, поскольку очень часто основная тяжесть по лечению таких больных ложится на городские больницы скорой медицинской помощи. При решении данной проблемы потребуют согласования вопросы финансирования, имеющего раздельный характер в центральном городе региона и самом регионе.

Кроме того, как уже говорилось, для обеспечения полноценной функциональной загрузки рентгеноэндоваскулярной лаборатории и создания условий для поддержания необходимого уровня квалификации ее персонала необходимо создание стабильного поступления в нее больных с хроническими формами ИБС, что в первую очередь потребует адекватного финансирования для приобретения расходного материала. Но все-таки основной задачей отделения/лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения РСЦ является круглосуточное обеспечение диагностики и лечения больных с ОКС, поступающих из:

а) зоны действия прикрепленных станций скорой медицинской помощи (госпитализации подлежат все больные с ОКС);

б) других лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города и региона (в зоне доступности кардиореанимобиля или санитарной авиации) больных с ОКС, имеющих прямые показания к ранним эндоваскулярным вмешательствам:

- больных с ОКСпST или появившейся (острой) блокадой левой ножки пучка Гиса, которым противопоказана ТЛТ и которые могут быть доставленными в РСЦ в первые 12 ч от начала развития ОКС (при наличии ангинозного синдрома, рецидивирующего нестабильного течения ОКС больной доставляется в РСЦ вне зависимости от времени, прошедшего от начальных проявлений заболевания, исходя из принципа «чем раньше, тем лучше»);
- больных с ОКСпST или острой блокадой левой ножки пучка Гиса, у которых нет косвенных признаков реперфузии или у которых в первые 12 ч после проведения ТЛТ выявляются гемодинамическая и/или электрическая нестабильность, стенокардия покоя, спонтанная или провоцируемая ишемия миокарда и/или фракция выброса менее 40% (у больных, не предъявляющих жалоб, со стабильным течением ИМ за последние 12 ч ранние эндоваскулярные вмешательства нецелесообразны);
- больных с ОКСбпST, у которых наблюдаются:
  - рецидивирующий характер ангинозного синдрома;
  - снижение или транзиторный (менее 30 мин) подъем сегмента ST более 0,1 мВ;
  - повышение содержания в крови маркеров некроза миокарда;
  - нестабильность центральной гемодинамики;
  - электрическая нестабильность миокарда.

Больные данной категории доставляются в РСЦ вне зависимости от времени, прошедшего от начальных проявлений ОКС, исходя из принципа «чем раньше, тем лучше».

Типовая организация оказания медицинской помощи больным с ОКС в ЛПУ предполагает поступление больных с подозрением на ОКС, минуя приемный покой, в БИК, где проводят оказание неотложной медицинской помощи и определяют показания к раннему эндоваскулярному вмешательству. При наличии убедительных признаков ОКС больного прямо, минуя БИК, доставляют в отделение/лабораторию рентгеноэндоваскулярных методов лечения, где проводят коронароангиографию, уточняют вид и объем необходимого вмешательства, проводят ангиопластику и стентирование коронарных артерий, после чего пациента направляют в БИК. После стабилизации состояния больного переводят в кардиологическое отделение, а затем выписывают на санаторный или амбулаторный этап реабилитации и под наблюдением кардиолога поликлиники по месту жительства.

Принцип организации работы кардиологических подразделений РСЦ представлен на рис. 1.

Условиями успешности работы РСЦ в части, касающейся лечения острых и хронических форм ИБС, являются:

- наличие бригад скорой медицинской помощи (в том числе фельдшерских), обладающих опытом проведения реанимационных мероприятий, определения показаний к проведению ЛТ и ее проведения на догоспитальном этапе;
- знание у врачей общей практики, терапевтов, кардиологов и бригад скорой медицинской помощи критериев отбора больных с ОКС для направления в РСЦ с целью проведения эндоваскулярных вмешательств;



# Сохраняя

# течение жизни

Для уверенного  
предупреждения  
атеротромбоза  
у Ваших пациентов



## Зилт®

клопидогрел  
таблетки, 75 мг

Russia: 12/2007, 2008-6421.

**Показания:** Профилактика ишемических нарушений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) у больных атеросклерозом, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, или на фоне диагностированных окклюзионных заболеваний периферических артерий. **Способ применения и дозы:** Обычная доза препарата Зилт® для взрослых (включая пожилых пациентов) составляет 1 таблетка (75 мг) в сутки независимо от приема пищи. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клопидогрелю и/или любому из компонентов препарата. Выраженная печеночная недостаточность. Геморрагический синдром, острое кровотечение (в т. ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, неспеци-

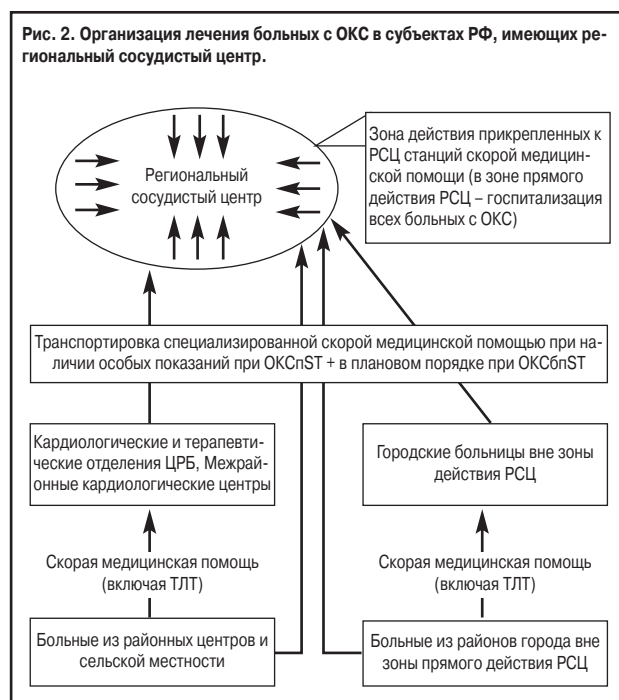
фический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз). Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. С осторожностью пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, а также пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным), пациентам с нарушенной функцией почек и/или печени. Препарат не назначается в первые несколько дней после инфаркта. **Форма отпуска:** Только по рецепту врача. **Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых оболочкой по 75 мг.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство.

**Представительство в РФ:** 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5.  
Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



*Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.*



- информирование населения об основных признаках ОКС, факторах риска его развития, средствах и методах само- и взаимопомощи, жизненной необходимости раннего вызова скорой медицинской помощи и доставки больного в РСЦ;
- обеспечение РСЦ расходным материалом для выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий сердца из расчета стентирования 1,5–2 коронарных артерий у 1 тыс. больных в год на 1 млн населения в регионе;
- обеспечение препаратами для ТЛТ больных с ИМ из расчета 50% от общего числа ОКСпST в регионе (0,75 случая на 1 тыс. человек взрослого населения в год);
- обеспечение больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий, препаратами, предотвращающими тромбирование стентов (клопидогрел), в течение 6–12 мес;
- создание листа ожидания на высокотехнологичную медицинскую помощь в каждой поликлинике и каждом кардиологическом (терапевтическом) отделении стационара;
- создание реабилитационной базы для больных, перенесших ИМ с образованием зубца Q;
- внедрение регистра ОКС на базе РСЦ.

**Основное содержание мероприятий по снижению смертности от ОКС в рамках Программы на уровне больниц муниципальных образований.** В больницах муниципальных образований (районных городов) или городских больницах, на базе которых создаются первичные сосудистые центры для лечения больных с ОНМК, в части касающейся кардиологической составляющей данной Программы предполагается реализация преимущественно организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности имеющейся системы лечения больных с ОКС и, главное, создание механизма своевременного направления таких больных на лечение в РСЦ.

Однако анализ ситуации показывает, что в настоящее время в стране наряду с достаточно активным внедрением в целом ряде регионов высокотехнологичных методов лечения ИБС (в том числе

и ОКС) одновременно наблюдаются признаки разрушения ранее созданной системы лечения больных с ИМ, и это главным образом касается больниц муниципальных образований. В основном это выражается в том, что в результате продолжающегося в течение многих лет процесса сокращения коечного фонда в больницах районных городов закрыты кардиологические отделения, не говоря уже о БИК, которые и без того были весьма немногочисленны. В результате этого большинство больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы получают не кардиологический, а терапевтический вид помощи. Но если больные с тяжелыми или сложными формами хронических вариантов сердечно-сосудистой патологии могут быть направлены на лечение в республиканские, областные или краевые больницы, то больные с неотложными кардиологическими состояниями (в том числе с ОКС) в настоящее время могут лечиться только в неспециализированных отделениях анестезиологии и реанимации без какой-либо кардиологической поддержки. Следствием этого является то, что нередко госпитальная летальность при ОКС в больницах муниципальных образований достигает 30 и даже 40%.

Второй особенностью нынешнего положения дел является то, что если в стационарах республиканского, краевого, областного центра оборудование БИК более или менее обновляется, то в больницах муниципальных образований, если где и сохранились данные блоки, их оборудование, как правило, эксплуатируется более 10–20 лет и поэтому зачастую находится в неисправном состоянии. Весьма вероятно, что эти причины внесли немалый вклад в то, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 100 тыс. населения в сельской местности РФ почти на 20% выше, чем в городах [7].

Для решения этой проблемы в ряде регионов создаются межрайонные (межмуниципальные) кардиологические отделения (в том числе для лечения больных с ОКС) на базе наиболее подготовленных для этих целей (главным образом в плане оснащения и кадров) больниц муниципальных образований. Безусловно, это правильный путь, и он должен всемерно поддерживаться Минздравсоцразвития, органами управления здравоохранением регионов и, главное, муниципальными властями. Однако сейчас становится понятно, что даже если такие отделения и создаются, в силу действительного отсутствия необходимых финансовых резервов у муниципальных образований мало, где удастся оснастить БИК для больных с ОКС полноценно. Поэтому при совершенствовании системы лечения больных ИМ на базе тех больниц муниципальных образований, в которых создаются первичные сосудистые центры для лечения ОНМК, в дальнейшем целесообразно предусмотреть возможность централизованного (федерального) финансирования для переоснащения и дооснащения БИК. Это особенно важно еще и потому, что по сути дела речь идет не только о совершенствовании процесса лечения больных с ИМ, но и создании нового направления в системе лечения больных с ОКС.

Суть этого нового направления на уровне больниц муниципальных образований заключается в том, что, помимо широкого внедрения в практику тромболитической терапии для лечения ОКСпST



(в том числе и на догоспитальном этапе), планируется как можно более раннее направление больных с нестабильной стенокардией и ИМбпST в РСЦ для проведения рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения. При этом процесс отбора среди больных с нестабильной стенокардией предполагает процедуру выявления лиц с наиболее высоким риском неблагоприятного развития заболевания. Как известно, помимо выявления предикторов высокого риска у больных с нестабильной стенокардией и ИМбпST по системе TIMI (возраст 65 лет и старше, 3 фактора риска ИБС и более, ранее выявленное сужение коронарных артерий более 50%, прием аспирина в предшествующие 7 дней, 2 эпизода боли и более за последние 24 ч, смещения сегмента ST на ЭКГ, повышение концентрации КФК-МВ или тропонина) [7], важным элементом процедуры отбора является выполнение нагрузочной пробы, причем более предпочтительной является нагрузка на тредмиле.

Важным элементом системы помощи больным с ОКС является скорая медицинская помощь. В настоящее время во всех регионах страны имеется достаточное количество оборудованных машин скорой медицинской помощи, которые были поставлены в рамках реализации первого этапа Национального проекта «Здоровье». Во многих регионах расстояния, качество дорог и интенсивность движения позволяют, чтобы в больницы муниципальных образований больные доставлялись в пределах 60 мин с момента получения вызова, если больной проживает непосредственно в городе, и в пределах 60–120 мин, если больной проживает на территории района. В большинстве республиканских, краевых, областных центров среднее время доставки больного составляет ориентировочно тоже 60 мин. С учетом представленных данных становится понятным, что значимость проведения ТЛТ на догоспитальном этапе существенно возрастает при госпитализации больных в боль-

ницы муниципальных образований с территории района.

Помимо существующего дефицита врачебных, да и фельдшерских, кадров на машинах скорой медицинской помощи, как показывает анализ ситуации, качество подготовки специалистов в настоящее время является недостаточным. Так, при изучении медицинских документов выясняется, что назначение больному с ОКС даже аспирина осуществляется отнюдь не всегда. Данные факты указывают на необходимость повышения квалификации всех специалистов скорой медицинской помощи в плане оказания помощи при неотложных кардиологических состояниях.

Схема организации лечения больных с ОКС в субъектах РФ, имеющих РСЦ, представлена на рис. 2.

#### Литература

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388–98.
2. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1177–82.
3. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. for Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Collaboration Group. *Цум. no Boersma E et Simoons ML. Reperfusion strategies in acute myocardial infarction. Eur Heart J* 1997; 18: 1703–11.
4. Руда МЯ. Организация помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах. Доклад на Всероссийской конференции "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности". Москва, 3 июня 2008 г.
5. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–22.
6. Бойцов СА, Дерюгин МВ, Турдудалиева СА и др. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от сроков госпитализации. *Скорая мед. помощь*. 2000; 2: 23–7.
7. Демографический ежегодник. М.: Росстат, 2007.

— \* —



Е.Р.Андреева<sup>1</sup>, О.О.Ударцева<sup>1</sup>, И.Н.Возовиков<sup>2</sup>,  
С.Г.Кузьмин<sup>3</sup>, Э.М.Тарарак<sup>1</sup>

## Изучение *in vitro* фотодинамического воздействия на возможные клетки-мишени сосудистой стенки

<sup>1</sup>Институт экспериментальной кардиологии,

<sup>2</sup>ФГУ "Красная звезда",

<sup>3</sup>ФГУ ГНЦ "НИОПИК", Москва

**Цель исследования.** Изучить влияние фотодинамической терапии (сочетанное воздействие накопления неактивного красителя – фотосенсибилизатора и низкоинтенсивного лазерного излучения) на жизнеспособность культивируемых моноцитов/макрофагов и эндотелиальных клеток сосудов человека.

**Материалы и методы.** Эндотелиальные клетки из пупочной вены и моноциты/макрофаги из периферической крови человека выделяли и культивировали, используя стандартные методики. К среде культивирования добавляли фотосенсибилизатор – сульфированный фталоцианин алюминия (ФОТОСЕНС – ФС) в дозе 10 мкг/мл за 24 ч до определения содержания его в клетках или до облучения лазером. Клетки облучали с помощью лазерного аппарата АЗОР, λ-675 нм (дозы облучения – от 1 до 100 Дж/см<sup>2</sup>). Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста.

**Результаты.** Количество ФС, накопленное моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками, составило в среднем 2,3 и 0,3 мкг/мг белка соответственно. Воздействие на клетки, накопившие ФС, низкоинтенсивным лазерным облучением приводило к зависимо от дозы снижению жизнеспособности обоих типов клеток. При этом LD<sub>80</sub> для моноцитов/макрофагов составила 20 Дж/см<sup>2</sup>, а для эндотелия – 2 Дж/см<sup>2</sup>.

**Заключение.** Моноциты/макрофаги способны накапливать ФС гораздо больше, чем эндотелиальные клетки, но при этом первые более устойчивы к фотодинамическому воздействию. Культивируемые клетки человека могут быть использованы в качестве модели для скрининга различных типов фотосенсибилизаторов и предварительной оптимизации условий фотодинамической терапии.

**Ключевые слова:** сосудистая стенка, культура клеток, эндотелий, макрофаги, фотосенсибилизатор, фотодинамическое воздействие.

E.R.Andreeva<sup>1</sup>, O.O.Udartseva<sup>1</sup>, S.G.Kuzmin<sup>3</sup>, I.G.Vozovikov<sup>3</sup>, E.M.Tararak<sup>1</sup>

### IN VITRO STUDY OF PHOTODYNAMIC EFFECTS ON POTENTIAL TARGET CELLS IN VASCULAR WALL

<sup>1</sup>Cardiocenter

<sup>2</sup>FSUE Krasnaya Zvezda, Moscow

<sup>3</sup>FSUE NIOPIK

**Aim.** In cell culture model to compare viability of human endothelial cells and monocyte-derived macrophages after photodynamic treatment (PDT) (IR laser illumination of photosensitizer-loaded cells).

**Methods.** Human umbilical vein endothelial cells and monocyte-derived macrophages were obtained and cultured as described elsewhere. 10 ug/ml of sulfonated aluminium-phtalocyanine (PHOTOSENS) was added to culture medium. 24 h before PHOTOSENS accumulation measurement or PDT. Then cells were illuminated with 675-nm light (0.5–100 J/cm<sup>2</sup>). Cellular viability was measured with MTT test.

**Results.** Mean accumulation of PHOTOSENS in monocyte-derived macrophages and endothelial cells was – 2,3 and 0,3 ug/mg protein respectively. IR laser illumination caused fluence-rate-dependent decrease in viability of both cell types. LD<sub>80</sub> for monocyte-derived macrophages comprised 20 J/cm<sup>2</sup>, and LD<sub>80</sub> for endothelial cells – 2 20 J/cm<sup>2</sup>.

**Conclusions.** It was demonstrated, that monocyte-derived macrophages accumulated much more PHOTOSENS than endothelial cells, but macrophages were more resistant to PDT. It was assumed that human cell culture models may be a useful tool for photosensitizers screening and PDT optimization.

**Key words:** vascular wall, cell culture, human monocyte-derived macrophages human endothelial cells, photodynamic treatment.

Фотодинамическое воздействие – это метод, сочетающий системное или местное введение неактивного вещества (фотосенсибилизатора) с последующим локальным воздействием на накопившие краситель клетки низкоинтенсивным лазерным излучением. Результатом происходящей при этом фотохимической реакции является образование синглетного кислорода, что создает фототоксический эффект, приводящий к повреждению и гибели клеток, накопивших фотосенсибилизатор [1]. Фотодинамическую терапию (ФДТ) в настоящее время успешно используют в онкологической практике как способ неинвазивного избирательного воздействия на опухолевые клетки, а также для лечения некоторых неонкологических заболеваний [2]. В последнее время обнадеживающие положительные результаты использования ФДТ получены также и при экспериментальном атеросклерозе [3]. Эти факты стали основой активного изучения возможной роли ФДТ для профилактики и лечения стенозирующих заболеваний артерий, сопровождающихся развитием интимальной гиперплазии, таких как атеросклероз и постангиопластический рестеноз [4, 5]. В отличие от гомогенной популяции опухолевых клеток в атеросклеротических поражениях объектом фотодинамического воздействия окажется гетерогенная популяция клеток. К ним относятся как и резидентные клетки – эндотелий и гладкомышечные клетки, постоянно находящиеся в стенке сосудов, и клетки гематогенного происхождения, инфильтрирующие стенку артерий из кровотока (моноциты/макрофаги – Мн/Мф, лимфоциты и др.). В этой связи решение вопроса о возможности использования ФДТ для профилактики и лечения заболеваний магистральных артерий человека, по-видимому, нуждается в предварительном изучении особенностей реакции различных типов клеток на фотодинамическое воздействие.

Наиболее подходящей моделью для проведения подобного рода исследований является использо-

вание клеток, выделенных из организма человека и культивируемых *in vitro*. Такие клетки представляют удобную тест-систему, позволяющую проводить скрининг и подбор концентраций фотосенсибилизаторов, не вызывающих токсического эффекта, а также оценивать необходимую дозу лазерного излучения, вызывающего гибель клеток.

В настоящей работе в модели *in vitro* мы сравнили чувствительность к фотодинамическому воздействию двух типов клеток сосудов человека: Мн/Мф и эндотелиальных клеток (ЭК).

## Материалы и методы

### Культивирование клеток

**Моноциты/макрофаги.** Кровь для исследования получали из локтевой вены здоровых доноров и выделяли мононуклеары в градиенте плотности согласно стандартной методике. Полученные Мн/Мф культивировали в среде ДМЕМ ("Биолот", Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки ("РАА", Австрия) и 10% аутологичной человеческой сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 50 ЕД/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 25 мкг/мл фунгилона (все производства "Sigma", США). Для количественной оценки накопления фотосенсибилизатора и изучения эффектов фотодинамического воздействия использовали Мн/Мф после 7-го дня культивирования.

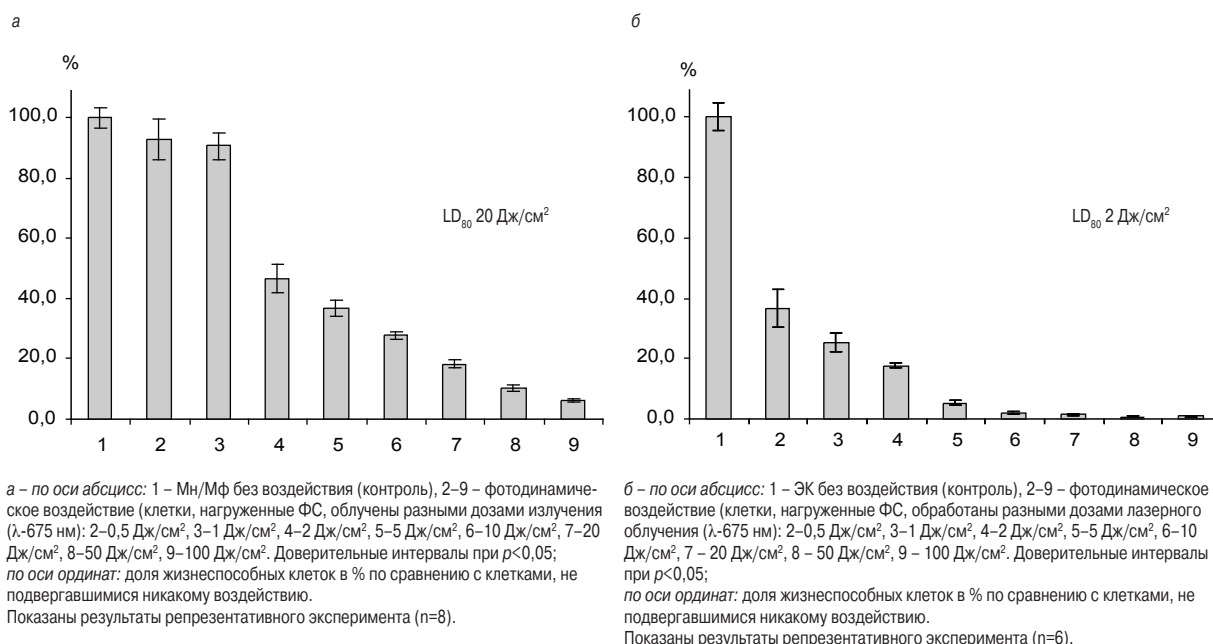
**Эндотелий.** Для получения первичных культур ЭК пупочной вены человека использовали метод А.С.Антонова и соавт. [6]. ЭК культивировали в среде 199 ("Биолот") с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки ("РАА"), 100 мкг/мл гепарина (Московский эндокринный завод, Россия),

### Внутриклеточное содержание ФС в культивируемых клетках

Клетки	Количество ФС в мкг/мг клеточного белка
Мн/Мф (4)**	*2,10±0,33
ЭК (6)**	*0,30±0,03

Примечание. \*Приведены средние значения по нескольким экспериментам; \*\*количество экспериментов.

Влияние фотодинамического воздействия на жизнеспособность Мн/Мф и ЭК человека.



200 мкг/мл фактора роста эндотелиальных клеток ("ECGF", "Sigma", США), 2 mM L-глутамин, 50 ЕД/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 25 мкг/мл фунгизона. Для количественной оценки накопления фотосенсибилизатора и изучения эффектов фотодинамического воздействия на клетки были использованы культивируемые ЭК 2–4-го пассажей.

**Накопление ФОТОСЕНСА в клетках и фотодинамическое воздействие на клетки.** В качестве фотосенсибилизатора в исследовании был использован препарат ФОТОСЕНС – ФС (ФГУП НИОПИК, Россия), представляющий собой смесь ди-, три- и тетрасульфонированных солей фталоцианина алюминия. При лечении онкологических заболеваний с помощью ФДТ ФС обычно применяют в концентрации 10 мкг/мл крови, а фотодинамическое воздействие осуществляют через сутки после введения препарата. Поэтому в наших экспериментах *in vitro* были использованы та же концентрация ФС в среде культивирования и тот же временной интервал.

За 24 ч до количественной оценки накопления ФС или проведения фотодинамического воздействия к среде культивирования добавляли ФС в концентрации 10 мкг/мл. Непосредственно перед воздействием лазерного облучения культуральную среду заменяли на свежую, не содержащую ФС. Количественное определение накопления ФС в Мн/Мф и ЭК проводили спектрофлуориметрически, как описано ранее [7], на спектрофлуориметре Shimadzu (Япония). Облучение ФС-нагруженных клеток проводили с помощью лазерного аппарата для фотодинамической терапии "Азор – ФДТ 675" (ООО "Азор", Россия) при длине волны, равной 675 нм, используя различные дозы облучения – от 0,5 до 100 Дж/см<sup>2</sup>. Жизнеспособность клеток определяли колориметрически через 24 ч после фотодинамического воздействия с помощью МТТ-теста.

Статистический анализ проводили, используя пакет программ "Microsoft® Excel 2000" и "Sigma Stat 3.5".

## Результаты

**Накопление ФС в культивируемых клетках.** Результаты количественного определения ФС, содержащегося в Мн/Мф и ЭК после 24 ч инкубации клеток с фотосенсибилизатором, приведены в таблице. Как видно, за один и тот же временной интервал Мн/Мф накапливали ФС практически на порядок больше, чем ЭК.

**Влияние фотодинамического воздействия на жизнеспособность культивируемых клеток.** На рисунке приведены результаты определения жизнеспособности клеток после воздействия на Мн/Мф и ЭК, накопившие ФС, разными дозами низкоинтенсивного лазерного излучения (фотодинамическое воздействие). Обнаружено, что при таком воздействии для обоих типов клеток характерно зависимое от дозы снижение их жизнеспособности. При этом ЭК оказались более чувствительными к фотодинамическому воздействию, чем Мн/Мф. Доза облучения, при которой погибало 80% клеток ( $LD_{80}$ ), для ЭК и Мн/Мф составила в среднем 2 и 20 Дж/см<sup>2</sup> соответственно (данные шести для ЭК и восьми для Мн/Мф независимых экспериментов).

## Обсуждение

В настоящей работе на модели *in vitro* была изучена чувствительность ЭК из пупочной вены и Мн/Мф из периферической крови человека к фотодинамическому воздействию.

В последние годы проводятся исследования по изучению возможности применения ФДТ для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний человека [5, 8] и экспериментального атеросклероза [4]. Для успешной разработки подходов к применению ФДТ для лечения заболеваний артерий необходимо учитывать особенности фотодинамического воздействия на разные типы клеток, находящихся в стенке сосуда (эндотелий, гладкомышечные клетки, Мн/Мф, лимфоциты). Поэтому проведение исследований по анализу чувствительности перечисленных типов клеток к фотодинамическому воздействию является необходимым предварительным этапом для создания протокола ФДТ для лечения и профилактики атеросклеротических поражений артерий.

В настоящей работе в сравнительном аспекте исследована чувствительность к фотодинамическому воздействию двух типов клеток. Во-первых, клеток эндотелиального монослоя, выстилающих внутреннюю поверхность артерий, которые, по-видимому, будут первоочередными мишенями воздействия при проведении внутрисосудистой ФДТ. Во-вторых, Мн/Мф, которые представляют особый интерес в качестве объекта ФДТ. Эти клетки, находясь в очагах атеросклеротических поражений, способны накапливать липиды и секретировать в окружающую ткань белки, в частности цитокины и хемокины, способствующие дальнейшему усугублению атеросклеротических поражений, а также матриксные металлопротеиназы, ослабляющие соединительно-тканый каркас стенки артерий. Можно предположить в связи с этим, что Мн/Мф, наиболее метаболически активные по сравнению с другими типами клеток, находящимися в сосудистой стенке, будут накапливать больше фотосенсибилизатора, а следовательно, и первыми погибать в результате ФДТ.

В качестве модели для проведения сравнительного анализа чувствительности Мн/Мф и ЭК к фотодинамическому воздействию в настоящей работе были использованы клетки, выделенные из организма человека и культивируемые *in vitro*.

Культивируемые Мф, полученные из различных источников, в настоящее время используют для изучения фотодинамического воздействия на клетки. Так, например, сравнивали накопление и цитотоксичность протопорфирина IX (PpIX) в мышинных перитонеальных Мф и клетках карциномы эпителия. Перитонеальные Мф накапливали значительно больше PpIX, чем опухолевые клетки, и они были более чувствительны к фотодинамическому воздействию, что может обеспечить селективную гибель Мф в опухолях [9]. Используя разные клеточные линии опухолевых Мф (RAW264.7 и P388D1), проводили тестирование конъюгатов фотосенсибилизатора хлорина е6 с молекулами-векторами, такими как альбумин. Было отмечено значительное увеличение селективности захвата исследуемых конъюгатов опухолевыми Мф [10].

Что касается использования культивируемых ЭК, то, в частности, было показано, что фотодинамическое воздействие на культивируемые ЭК вы-



зывает частичное сокращение клеток и в зависимости от дозы усиливает адгезию нейтрофилов к открывающимся при этом компонентам внеклеточного матрикса [11]. Было обнаружено, что после ФДТ изменяется тромбогенный статус ЭК и это обусловлено уменьшением экспрессии последними тромбомодулина и увеличением синтеза тканевого фактора [12]. При сравнении чувствительности к фотодинамическому воздействию культивируемых ЭК с использованием в качестве фотосенсибилизаторов 5-аминолевуленовой кислоты и фотофрина отмечена более высокая цитотоксичность последнего [13]. Анализируя приведенные результаты, можно заключить, что клеточные модели *in vitro* предоставляют широкие возможности для предварительных исследований эффектов фотодинамического воздействия.

В настоящей работе при сравнении культивируемых ЭК пупочной вены и Мн/Мф из периферической крови человека было показано, что оба типа клеток способны накапливать ФС, который при последующем фотодинамическом воздействии обеспечивает зависимость от дозы облучения гибель клеток. При этом было отмечено, что Мн/Мф и ЭК отличаются по чувствительности к фотодинамическому воздействию. Так, доза облучения, вызывающая гибель 80% клеток ( $LD_{80}$ ), для Мн/Мф практически на порядок выше, чем для ЭК. Анализируя эти результаты, можно предположить, что разная фотодинамическая чувствительность клеток может быть связана с количеством ФС, который захватывают клетки. Однако количественное определение содержания ФС выявило, что по сравнению с ЭК Мн/Мф способны накапливать значительно больше красителя.

В нашей работе Мн/Мф хотя и захватывали фотосенсибилизатора больше, чем ЭК, были более устойчивы к фотодинамическому воздействию. Как известно, механизм фотодинамической реакции основан на образовании в клетке активных форм кислорода (АФК), оказывающих цитотоксическое действие на клетки [1]. Можно предположить в связи с этим, что меньшая чувствительность Мн/Мф к фотодинамическому воздействию связана с наличием в них мощных антиоксидантных систем, блокирующих АФК и уменьшающих их токсическое действие.

Таким образом, была продемонстрирована различная чувствительность к фотодинамическому воздействию клеток, которые могли бы стать возможными мишенями при проведении ФДТ стенозирующих заболеваний артерий. По-видимому, различная фотодинамическая чувствительность Мн/Мф и ЭК связана не только с количеством ФС, захватываемого клетками, но и с какими-то другими механизмами, которые активируются в клетке

при фотодинамическом воздействии, например с активностью их антиоксидантных систем, что обязательно должно учитываться при разработке протоколов применения ФДТ для профилактики и лечения атеросклеротических поражений артерий.

Результаты настоящего исследования подтвердили, что культивируемые Мн/Мф и ЭК человека являются удобной и адекватной моделью для изучения различных аспектов фотодинамического воздействия на клетки. Такая модель позволяет оценивать чувствительность этих клеток к компонентам фотодинамического воздействия (фотосенсибилизаторы и лазерное облучение), сравнивать эффективность действия уже существующих или вновь синтезируемых фотосенсибилизаторов, наконец, позволяет определять параметры лазерного облучения. Использование модели *in vitro* дает возможность визуализировать фотодинамические эффекты, проявляющиеся в образовании АФК, а также напрямую исследовать молекулярные и клеточные механизмы действия ФДТ.

#### Литература

1. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodynamic Ther* 2005; 2: 1–23.
2. Zheng Huang. A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4 (3): 283–93.
3. Katoh T, Asahara T, Naitoh Y et al. *Vivo* intravascular laser photodynamic therapy in rabbit atherosclerotic lesions using a lateral direction fiber. *Laser Surg Med* 1997; 20: 373–81.
4. Biaty D, Derkacz A, Wawrzynska M et al. *Vitro* photodynamic diagnosis of atherosclerotic wall changes with the use of mono-l-aspartyl chlorin e6. A preliminary report. *Polish Heart J* 2003; 59 (10): 35–42.
5. Cheung J, Todd M, Turnbull R et al. Longer term assessment of photodynamic therapy for intimal hyperplasia: a pilot study. *J Photochem Photobiol B Biol* 2004; 73: 141–7.
6. Антонов АС, Крушинский АВ, Николаева МА и др. Первичная культура эндотелиальных клеток из пупочной вены человека: идентификация и характеристики растущей и конфлюэнтной культуры. *Цитология*. 1981; 23 (10): 1154–60.
7. Ball DJ, Mayhew S, Wood SR et al. A comparative study of cellular uptake and photodynamic efficacy of three novel zinc phthalocyanines of different charge. *Photochem Photobiol* 1999; 69 (3): 390–6.
8. Woodburn K, Fan Q, Kessel D et al. Phototherapy of cancer and atheromatous plaque with texaphyrins. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 343–8.
9. Sharma S, Jajoo A, Dube A. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin-IX accumulation and associated phototoxicity in macrophages and oral cancer cell lines. *J Photochem Photobiol B* 2007; 88 (2–3): 156–62.
10. Liu Q, Hamblin MR. Macrophage-targeted photodynamic therapy: scavenger receptor expression and activation state. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18 (3): 391–402.
11. de Vree WJ, Fontijne-Dorsman AN, Koster JF, Sluiter W. Photodynamic treatment of human endothelial cells promotes the adherence of neutrophils *in vitro*. *Br J Cancer* 1996; 73 (11): 1335–40.
12. Fungai P, Waterman P, Nigri G et al. Photochemically modulated endothelial cell thrombogenicity via the thrombomodulin-tissue factor pathways. *Photochem Photobiol* 2003; 78 (5): 475–80.
13. Chong CJ, Sun CH, Liaw LH et al. *In vitro* and *in vivo* photosensitizing capabilities of 5-ALA versus photofrin in vascular endothelial cells. *Lasers Surg Med* 1999; 24 (3): 178–86.

#### Благодарности

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 07-04-01504а и гранта МНТЦ 2579.

\*

О.В.Степанова, А.В.Чадин, А.А.Раевская, М.В.Иванова,  
Д.А.Бледжанс\*, В.П.Ширинский

## Активирующие миозин протеинкиназы в сердце человека: локализация в кардиомиоцитах и содержание в нормальном и патологическом миокарде

Институт экспериментальной кардиологии,  
\*Институт теоретической и экспериментальной  
биофизики РАН, Пуцдино

**Цель исследования.** Установить локализацию новых протеинкиназ миозина в кардиомиоцитах (КМЦ) человека и исследовать содержание этих ферментов в нормальных эмбриональных сердцах и сердцах взрослых людей, а также при патологической гипертрофии миокарда (ГМ) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

**Материалы и методы.** Исследовали образцы миокарда эмбрионов человека; образцы папиллярных мышц, полученных в ходе хирургических операций у пациентов с ГМ разной этиологии, и образцы миокарда левого желудочка больных ДКМП, взятые при ортотопической аллотрансплантации сердца. В качестве контроля использовали образцы миокарда левого желудочка взрослых людей, погибших от травм головного мозга. Протеинкиназы выявляли на криосрезах миокарда методом непрямой иммунофлюоресценции. Их содержание в миокарде исследовали с помощью количественного иммуноблоттинга.

**Результаты.** Активирующие миозин протеинкиназы КЛЦМ-108, скелетная КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK локализируются в Z-дисках КМЦ. Их содержание дифференциально изменяется при развитии сердца, патологической ГМ и ДКМП.

**Заключение.** Локализация множественных активирующих миозин протеинкиназ в Z-дисках саркомеров КМЦ позволяет предположить, что одним из их субстратов является немышечный миозин II типа В, который также локализуется в этих структурах. Изменение содержания протеинкиназ миозина при развитии сердца и патологиях миокарда свидетельствует о вовлеченности этих белков в различные аспекты функционирования КМЦ человека.

**Ключевые слова:** гладкомышечная/немышечная киназа легких цепей миозина, скелетная киназа легких цепей миозина, активируемая RhoA-киназа, ассоциированная с интегрином киназа; киназа, связывающаяся лейциновой молнией; киназа, ассоциированная с апоптозом, кардиомиоциты человека, гипертрофия, дилатационная кардиомиопатия.

O.V.Stepanova, A.V.Chadin, A.A.Raevskaya, M.V.Ivanova, D.A.Blejyants\*, V.P.Shirinsky

### MYOSIN ACTIVATING PROTEIN KINASES IN HUMAN HEART: LOCALIZATION IN CARDIOMYOCYTES AND CONTENT IN NORMAL AND PATHOLOGICAL MYOCARDIUM

Institute of Experimental Cardiology  
\*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino

**Aim.** Determine localization of the novel myosin-activating protein kinases in human cardiomyocytes and elucidate the content of these enzymes in fetal and normal adult myocardium as well as in the heart of patients with pathological hypertrophy and dilated cardiomyopathy.

**Materials and methods.** Myocardial samples from human fetuses, papillary muscles obtained during surgery in patients with myocardial hypertrophy of various etiology and left ventricular samples from patients with dilated cardiomyopathy obtained during orthotopic heart allotransplantation were used in this study. As a control the samples of left ventricle of adults died of brain trauma were used. Protein kinases were visualized in heart cryosections using indirect immunofluorescence and their content in myocardium was analyzed by means of quantitative immunoblotting.

**Results.** Myosin-activating protein kinases MLCK-108, skeletal MLCK, ROCK, ILK, ZIPK and DAPK are localized in Z-lines of cardiomyocytes. The content of these proteins changes differentially during heart development, pathological hypertrophy and dilated cardiomyopathy.

**Conclusion.** Localization of multiple myosin-activating protein kinases in Z-lines of cardiomyocyte sarcomeres allows suggest that one of their substrates could be non-muscle myosin IIB that is also located in these structures. Alterations in content of myosin protein kinases during heart development and a number of cardiac pathologies suggest the involvement of these proteins in various aspects of human cardiomyocytes functioning.

**Key words:** smooth muscle/non-muscle myosin light chain kinase, skeletal myosin light chain kinase, RhoA-activated kinase, integrin-linked kinase, leucine zipper interacting protein kinase, death-associated protein kinase, human cardiomyocytes, hypertrophy, dilated cardiomyopathy.

В кардиомиоцитах (КМЦ) человека экспрессируется саркомерный миозин – основной молекулярный мотор этих клеток, и немышечный миозин II типа В (NMIIВ). NMIIВ входит в состав предшественников миофибрилл и участвует в саркомерогенезе в процессе формирования сократительного аппарата КМЦ. В зрелых постнатальных миофибриллах NMIIВ локализуется в Z-дисках саркомеров [1, 2]. Оба вида миозинов подвергается фосфорилированию, которое регулирует их двигательные функции. Фосфорилирование саркомерного миозина приводит к усилению силы сокращения (положительный инотропный эффект) [3]. Фосфорилирование немышечного миозина необходимо для активации его моторного домена и сборки миозиновых мономеров в филаменты. NMIIВ может фосфорилироваться гладкомышечной/немышечной киназой легких цепей миозина (КЛЦМ-108) и скелетной КЛЦМ. Саркомерный миозин, скорее всего, не фосфорилируется КЛЦМ-108 *in vivo*, так как эта киназа имеет к нему низкое сродство [4]. В то же время скелетная КЛЦМ не является универсальным регулятором этого миозина в сердце позвоночных, поскольку она не экспрессируется в миокарде некоторых видов животных [5]. Таким образом, остается открытым вопрос о том, какие протеинкиназы фосфорилируют саркомерный и немышечный миозины в сердце и каковы функциональные последствия этих модификаций.

В последние годы идентифицирован ряд новых протеинкиназ, способных (как и КЛЦМ), фосфорилировать и активировать миозин. К ним относятся RhoA-активируемая киназа (ROCK); ассоциированная с интегрином киназа (ILK); киназа, связывающаяся лейциновой молнией (ZIPK); киназа, ассоциированная с апоптозом (DAPK). ROCK и ZIPK могут также фосфорилировать и инактивировать фосфатазу легких цепей миозина, что приводит к дополнительному увеличению моторной активности миозина. Помимо миозина, у ROCK, ILK, ZIPK и DAPK выявлены и другие субстраты [6, 7]. Участвуя в различных сигнальных каскадах, активирующие миозин протеинкиназы могут выполнять специфические функции на всех этапах развития и функционирования сердца. Есть данные, что они вовлечены и в патологические процессы, такие как гипертрофия миокарда (ГМ) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [8–10].

ГМ – это адаптивный ответ сердечной ткани на гемодинамическую или иную нагрузку, который может перейти в патологический процесс и привести к нарушению кровообращения. Среди разных причин, вызывающих ГМ, в частности, выделяют мутации в генах саркомерных белков, нарушающие их функциональные свойства, в том числе, способность миозина фосфорилироваться. Так, выявлено, что мутация гена регуляторных легких цепей саркомерного миозина вблизи участка фосфорилирования вызывает ГМ у пациентов, которые наследуют мутантную аллель [11]. Установлено, что ГМ сопровождается частичным возвратом к эмбриональному профилю экспрессии белков, среди которых  $\alpha$ -гладкомышечный актин, немышечный миозин, КЛЦМ. Эти белки участвуют в процессах саркомерогенеза в эмбриональном сердце [2, 12], и, вероятно, сходные молекулярные механизмы активируются при гипертрофии постнатального миокарда. Одним из клю-

чевых этапов саркомерогенеза является конверсия премиофибрилл в содержащие саркомеры миофибриллы и замена немышечных/гладкомышечных белков в их составе на саркомерные варианты. Фосфорилирование немышечного миозина является неперемным условием успешной конверсии. В экспериментах на культуре КМЦ крыс было показано, что при ингибировании ферментативной активности КЛЦМ наблюдается торможение саркомерогенеза, а гиперэкспрессия скелетной КЛЦМ в КМЦ приводит к усилению саркомерогенеза [13]. Повышенное фосфорилирование миозинов в сердце трансгенных мышей, гиперэкспрессирующих КЛЦМ, защищает его от развития гипертрофии при стимуляции животных изопротеренолом и повышенной физической нагрузкой [14]. Таким образом, фосфорилирование миозинов КМЦ играет ключевую роль в развитии сердца и ГМ и оба варианта КЛЦМ активно задействованы в этих процессах. В последнее время появляются данные об участии ROCK в развитии и ГМ. Показано, что специфическое ингибирование ROCK нарушает формирование сердечных камер и трабекул у культивируемых эмбрионов мыши [15]. Хроническое ингибирование ROCK может предотвращать процесс зависимой от ангиотензина II гипертрофии КМЦ у крыс [9]. В то же время практически нет данных о роли других активирующих миозин протеинкиназ в функционировании миокарда.

Гипертрофические процессы миокарда в сочетании с дистрофическими изменениями КМЦ наблюдаются при ДКМП. Это заболевание характеризуется расширением всех камер сердца и нарушением его насосной функции. Консервативное лечение ДКМП малорезультативно, и единственным радикальным выходом для пациентов является пересадка сердца, которая не всегда возможна или успешна. Изучение молекулярных механизмов развития ДКМП может открыть альтернативные пути ее лечения и в перспективе снизить летальность от этого заболевания. Активирующие миозин протеинкиназы могут быть вовлечены в развитие патологического процесса при ДКМП. Установлено, что гиперэкспрессия белка RhoA, активатора ROCK, в сердце мыши приводит к синусной и атриовентрикулярной дисфункции и в конце концов к летальной ДКМП, связанной с нарушением процесса сокращения [8]. Протеинкиназы ZIPK и DAPK вовлечены в развитие апоптоза и, таким образом, могут способствовать прогрессированию тяжести ДКМП [7].

*Целью данной работы* было установление локализации КЛЦМ-108, скелетной КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK в КМЦ человека и сравнение их содержания в нормальных эмбриональных сердцах и сердцах взрослых людей, а также при ГМ и ДКМП.

## Материалы и методы

*Реактивы и антитела.* В работе использовали биохимические реактивы аналитической чистоты фирм "Sigma" (США), "Serva" (Германия), "Fluka" (Швейцария), "Реахим" (Россия), "Fisher" (США), "Bio-Rad" (США). Использовали антитела к КЛЦМ-108 ("Sigma-Aldrich", США), скелетной КЛЦМ ("Santa Cruz Biotechnology", США), изоформе ROCK-2 ("Bethyl", США), ZIPK ("eBioscience", США), ILK ("BD Biosciences", США), DAPK ("Santa Cruz



Biotechnology”, США), глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (“ТАФД”, Chemicon, США).

**Материал миокарда человека.** Исследование проводили на образцах гипертрофированной папиллярной мышцы, полученных в ходе хирургических операций у пациентов с ГМ различной этиологии в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, и на образцах миокарда левого желудочка (ЛЖ), взятых у больных с ДКМП [16]. Ткани были заморожены в жидком азоте и использовались для приготовления образцов для электрофореза. Образцы эмбрионального сердца человека [17] были любезно предоставлены д-ром С.Б. Марстоном (S.B. Marston National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom). В качестве контроля использовали образцы миокарда ЛЖ, полученные от 6 здоровых людей, погибших в результате черепно-мозговой травмы [16].

**Приготовление образцов тканей для электрофореза.** Замороженную ткань растирали в фарфоровой ступке в жидком азоте с 10 весовыми объемами буфера А (20 мМ Tris-HCl Ph=7,5, 0,5 мМ EGTA, 1 мМ DFP) и 10 объемами 3X буфера образца для электрофореза. Суспензию кипятили 5 мин, пропускали 10 раз через иглу шприца и осветляли в микроцентрифуге при 12 000 об/мин 10 мин. Надосадочную жидкость фасовали в аликвоты и замораживали при -20°C.

**Электрофорез и иммуноблоттинг.** Электрофорез проводили по методу U.Laemmli [18]. В зависимости от задач использовали 5–12% гели со стандартной и повышенной сшивкой.

Имуноблоттинг проводили по методу H.Towbin и соавт. [19] с использованием PVDF мембран фирмы “Millipore” (США) в трис-глицин/этанольном буфере. Фильтры отмывали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ), блокировали 5% раствором обезжиренного молока в ФСБ с 0,2% Твин-20. Использовали специфичные первичные антитела (1–4 мкг/мл), вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена и хемилюминесцентный субстрат для детекции сигнала (“Amersham”, Великобритания).

**Обработка результатов иммуноблоттинга.** Пленку с полученными сигналами сканировали с помощью программы Epson Scan II и обрабатывали с помощью программы Scion Image. Полученные результаты рассчитывали в программе Microsoft Excel, приводя значения сигналов протеинкиназ к сигналу ГАФД для соотношения нагрузки образцов между собой. Окончательную статистическую обработку результатов проводили в программе Graph Pad Prism 4. Данные представлены как средние значения величины со стандартными отклонениями.

**Имунофлуоресценция.** Криосрезы образцов миокарда человека фиксировали ацетоном в течение 20 мин при температуре -20°C. Далее срезы инкубировали в присутствии эмбриональной телячьей сыворотки в течение 30 мин при комнатной температуре для снижения неспецифического окрашивания. Срезы инкубировали с первичными антителами в соответствующих разведениях. После промывки в ФСБ срезы инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с флуорофором. Окрашенные срезы промывали ФСБ и заключали в среду Aqua Polymount (США). Иммунофлуоресцентные изображения получали

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

## Результаты и обсуждение

Мы определили локализацию активирующих миозин протеинкиназ КЛЦМ-108, скелетной КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK в КМЦ человека. Были изготовлены криосрезы образцов миокарда, и методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания была установлена колокализация КЛЦМ-108, ROCK (ее изоформы ROCK2), ILK и DAPK с  $\alpha$ -актинином, основным белком Z-дисков (рис. 1). При совместном окрашивании на актин все изучаемые протеинкиназы располагались в середине I-дисков, что также указывает на их локализацию в Z-дисках саркомеров (рис. 2). Такое расположение КЛЦМ-108, скелетной КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK позволяет предположить, что одним из их субстратов может быть NMIIВ. Этот миозин наряду с саркомерным миозином экспрессируется во взрослом миокарде и локализуется в Z-дисках миофибрилл [1, 2].

Недавно было показано, что изоформа ROCK-I фосфорилирует и активирует ZIP-киназу, при этом они могут образовывать комплексы [20]. Образование комплексов было показано и для DAPK, и ZIPK, способность DAPK фосфорилировать ZIPK активно изучается [7]. Выявленная колокализация изучаемых протеинкиназ согласуется с этими сообщениями. Возможно, КЛЦМ-108, скелетная КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK совместно регулируют немышечный миозин в Z-дисках. Функциональное значение этой регуляции неизвестно. В экспериментах *in vitro* было показано, что в присутствии АТФ немышечный миозин II находится в мономерном состоянии. Его фосфорилирование КЛЦМ индуцирует самосборку миозиновых филаментов и активирует моторный домен миозина [21]. Поскольку альтернативные киназы миозина способны фосфорилировать те же аминокислотные остатки в составе регуляторных легких цепей миозина, что и КЛЦМ (Сер19 и Тре18), их воздействие на миозин будет аналогичным.

Наличие множественных протеинкиназ миозина вблизи своего потенциального субстрата NMIIВ позволяет предположить постоянную активацию этого молекулярного мотора. Возможно, такое состояние NMIIВ важно для поддержания организации Z-дисков, которые постоянно подвергаются растяжению, а филаменты немышечного миозина и актиновые филаменты Z-дисков осуществляют их сокращение и возвращение в исходное состояние. При некоторых патологиях структура Z-дисков меняется. Так, при ишемии миокарда и ДКМП наблюдается расширение Z-дисков [22, 23]. Наряду с другими причинами изменения их структуры можно предположить и нарушение регуляции моторной активности немышечного миозина, которая осуществляется активирующими миозин протеинкиназами. Следует отметить, что изучаемые нами протеинкиназы активируются разными сигнальными каскадами, что позволяет дублировать их эффекты на миозин в различных физиологических и патологических состояниях миокарда.

Нельзя исключить, что ROCK, ILK, ZIPK и DAPK могут выполнять и другие функции в КМЦ, фосфорилируя альтернативные субстраты в Z-дисках и взаимодействуя с другими белками. Так, установленная локализация этих протеинкиназ может быть связана с их участием во взаимодействии КМЦ с межклеточным матриксом через систему костамеров – кластеров мембранных, цитоскелетных и сигнальных белков, взаимодействующих с Z-дисками саркомеров. Контакт клеток с матриксом осуществляется через интегрины, которые проводят механические сигналы, столь важные для функционирования миокарда. ILK, взаимодействуя с  $\beta$ -субъединицей интегринов, является одним из главных компонентов передачи сигналов внутрь клеток. В экспериментах на *Danio Rerio* (рыбка-зебра) было показано, что мутации в гене *ilk*, инактивирующие ее, приводят к нарушениям сокращения сердца [24]. Теми же исследователями была установлена локализация ILK в Z-дисках саркомеров, что совпадает с полученными нами данными. Взаимодействие с интегринными было показано и для DAPK, которая может инактивировать интегрины и блокировать сигнальные каскады, связанные с ними, что приводит к уменьшению адгезии клеток к матриксу [7]. Участвуя в передаче сигналов от межклеточного матрикса внутрь КМЦ, изучаемые протеинкиназы могут играть важную роль в ремоделировании миокарда при некоторых патологиях. При ДКМП происходит деградация компонентов межклеточного матрикса [25], что может иметь последствия при проведении механических сигналов внутрь клетки и отражаться на активации протеинкиназ миозина соответствующими сигнальными каскадами.

Находясь в Z-дисках КМЦ, изучаемые протеинкиназы могут не только передавать сигналы от межклеточного матрикса к цитоскелету, но и участвовать в механическом закоривании актиновых филаментов и создании непрерывных механических элементов сократительной системы. Так, белковые комплексы, в состав которых входит ILK, связаны с актиновыми филаментами [26]. Дополнительно мы обнаружили, что скелетная КЛЦМ, ZIPK (см. рис. 2) и ROCK (данные не показаны) локализуются во вставочных дисках КМЦ, которые представляют собой специализированные межклеточные контакты. Вероятно, эти протеинкиназы участвуют и в межкардиомиоцитарных взаимодействиях.

Методом количественного иммуноблоттинга было оценено содержание активирующих миозин протеинкиназ в образцах эмбрионального миокарда, сердцах взрослых здоровых людей, пациентов с ГМ различной этиологии и ДКМП. Оказалось, что содержание КЛЦМ-108, ILK и ZIPK в нормальном миокарде взрослого человека выше, чем в эмбриональном сердце, и оно еще более возрастает при ГМ (рис. 3). Содержание скелетной КЛЦМ сравнимо в эмбриональном миокарде и нормальном сердце взрослого человека, а при ГМ содержание этой протеинкиназы падает. Увеличение содержания ILK при развитии и гипертрофии сердца связано, по-видимому, с увеличением количества контактов КМЦ с внеклеточным матриксом вследствие образования новых саркомеров. Повышение содержания ILK при гипертрофии было показано и другими авторами [10]. Поскольку эта киназа принимает непосредственное уча-

Рис. 1. Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание криосрезов нормального миокарда человека антителами к саркомерному  $\alpha$ -актину и протеинкиназам КЛЦМ-108, ROCK, ILK и DAPK. Масштаб: 10 мкм.

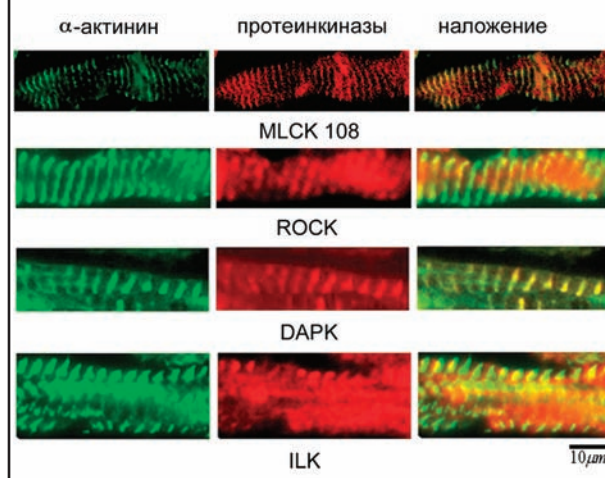
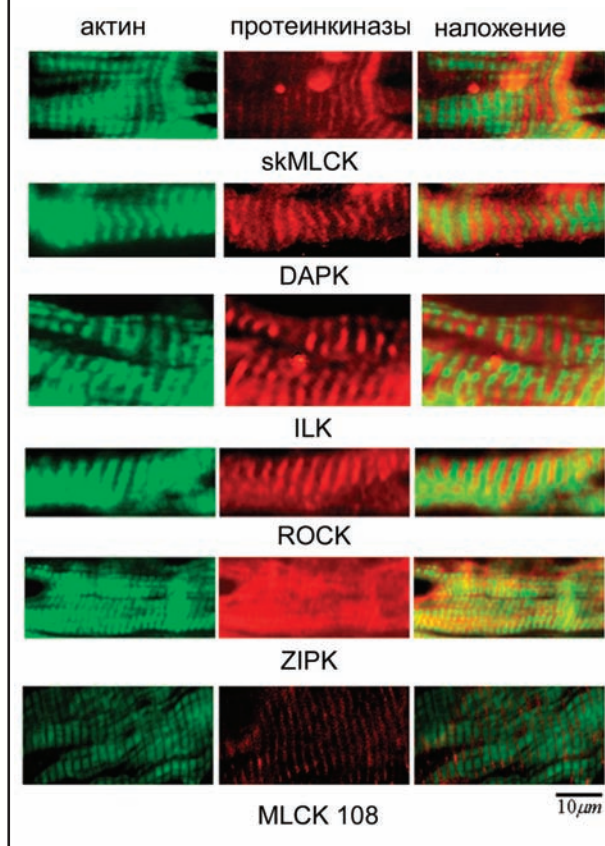


Рис. 2. Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание криосрезов нормального миокарда человека флуоресцентным фаллоидином для выявления актина и антителами к протеинкиназам КЛЦМ-108, скелетной КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK. Масштаб: 10 мкм.



стие в передаче сигналов механических стимулов внутрь клетки, вероятно, ее содержание увеличивается и в ответ на повышение гемодинамической нагрузки при патологической ГМ. Увеличение содержания КЛЦМ-108 и ZIPK при гипертрофии может быть связано с активацией саркомерогенеза и фосфорилированием немышечного миозина в составе премиофибрилл. Увеличение содержания КЛЦМ-108 при гипертрофии сердца выявлялось и ранее [27]. Обнаруженная нами противоположная тенденция содержания скелетной КЛЦМ в нормальном и гипертрофированном миокарде, возможно, отражает тот факт, что эта протеинкиназа



Рис. 3. Содержание миоинактивирующих протеинкиназ в образцах эмбрионального миокарда, сердцах здоровых людей и пациентов с ГМ.

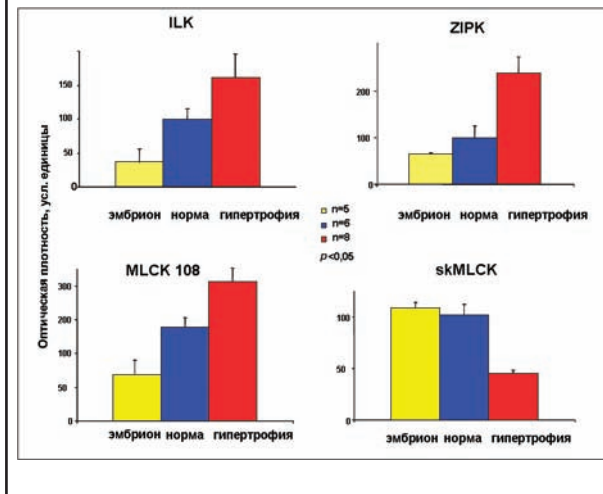
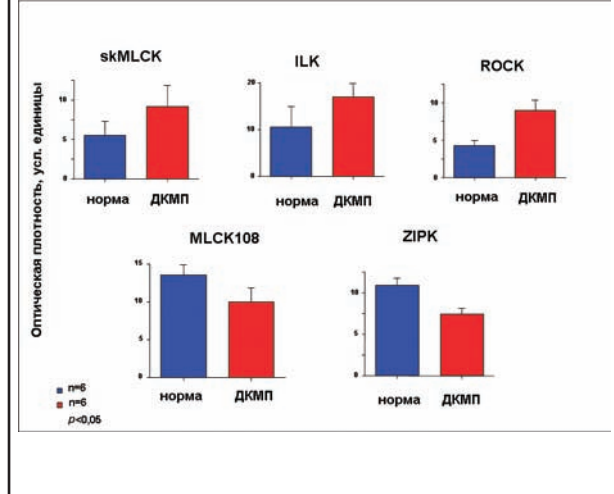


Рис. 4. Содержание миоинактивирующих протеинкиназ в образцах миокарда пациентов с ДКМП.



наиболее существенна в период эмбрионального развития миокарда, когда альтернативные протеинкиназы миозина либо еще не экспрессируются в КМЦ, либо недостаточно активны. В дальнейшем функции скелетной КЛЦМ начинают выполнять другие ферменты, а ее экспрессия снижается вплоть до полного выключения активности гена скелетной КЛЦМ в сердце некоторых животных.

Недавно было показано, что в гипертрофическом ответе КМЦ принимает участие и ROCK [28], при этом увеличивается содержание обеих изоформ киназы – ROCK-1 и ROCK-2 [29]. Гиперэкспрессия активатора ROCK – малой ГТФазы RhoA в культивируемых КМЦ вызывает формирование премиофибрилл [30]. Возможно, ROCK также принимает участие в немиофибриллогенезе в сердце.

В данной работе было изучено содержание активирующих миозин протеинкиназ в сердце пациентов с ДКМП. При этой патологии увеличивается содержание скелетной КЛЦМ, ROCK и ILK, а содержание КЛЦМ-108 и ZIPK уменьшается (рис. 4). Таким образом, картина изменения содержания активирующих миозин протеинкиназ при ДКМП не полностью укладывается в описанные выше тенденции изменения этих белков при нормальном развитии и ГМ. Вероятно, более сложная зависимость связана с тем, что при ДКМП наблюдаются как гипертрофические процессы в миокарде, так и диффузные дистрофические изменения КМЦ, и эти процессы не удается проанализировать раздельно с помощью применяемых в настоящее время методов. Увеличение содержания ROCK и ILK может быть связано с их участием в саркомерогенезе при ГМ, а повышенное содержание скелетной КЛЦМ при ДКМП, вероятно, отражает возврат к эмбриональному профилю экспрессии генов и компенсаторную функцию скелетной КЛЦМ, замещающей ZIPK и КЛЦМ-108, которые снижаются при этом заболевании [настоящая работа и 31].

На основании имеющихся данных можно предположить, что КЛЦМ-108, скелетная КЛЦМ, ROCK, ILK, ZIPK и DAPK участвуют как в развитии КМЦ, так и в регуляции сокращения и ГМ. По-видимому, имеется определенная специализация этих ферментов в регуляции различных аспектов функционирования КМЦ, где необходима актомиозиновая подвижность. Дальнейшие эксперименты по

селективной инактивации протеинкиназ миозина с помощью РНК-интерференции позволят более детально исследовать их роль в КМЦ в норме и при патологии.

Авторы признательны проф. Р.М.Муратову (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва), проф. З.А.Поддубной (Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пушинский государственный университет, Пушино) и проф. С.Б.Марстону (National Heart and Lung Institute, Imperial College, London) за любезно предоставленный материал миокарда человека.

Исследование поддержано грантом РФФИ 07-04-01727 (ОБС).

#### Литература

1. Takeda KY, Qian ZX, Chin S et al. Nonmuscle myosin II localizes to the Z-lines and intercalated discs of cardiac muscle and to the Z-lines of skeletal muscle. *Cell Motil Cytoskeleton* 2000; 46: 59–68.
2. Dudnukova IV, Stepanova OV, Dergilev KV et al. Myosin light chain kinase colocalizes with nonmuscle myosin IIB in myofibril precursors and sarcomeric Z-lines of cardiomyocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006; 63: 375–83.
3. Perrie WT, Smillie LB, Perry SV. A phosphorylated light-chain component of myosin. *Biochem J* 1972; 128: 105–6.
4. Leachman SA, Gallagher PJ, Herring BP et al. Biochemical properties of chimeric skeletal and smooth muscle myosin light chain kinases. *J Biol Chem* 1992; 267: 4930–8.
5. Zhi G, Ryder JV, Huang J et al. Real-time evaluation of myosin light chain kinase activation in smooth muscle tissues from a transgenic calmodulin-biosensor mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17519–24.
6. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322–34.
7. Bitelik S, Kimchi A. The death-associated protein kinases: structure, function, and beyond. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 189–210.
8. Sab VP, Minamisawa S, Tam SP et al. Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure. *J Clin Invest* 1999; 103: 1627–34.
9. Satoh S, Ueda Y, Koyanagi M et al. Chronic inhibition of Rho kinase blunts the process of left ventricular hypertrophy leading to cardiac contractile dysfunction in hypertension-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 59–70.
10. Hannigan CG, Coles JG, Dedbar S. Integrin-Linked Kinase at the Heart of Cardiac Contractility, Repair, and Disease. *Circ Res* 2007; 100: 1408–14.
11. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13: 63–9.
12. Dabiri GA, Turnacioglu KK, Sanger JM et al. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9493–8.
13. Aoki H, Sadoshima J, Izumo S. Myosin light chain kinases mediate sarcomere organization during cardiac hypertrophy in vitro. *Nat Med* 2000; 6: 183–8.
14. Huang J, Sbelton JM, Richardson JA et al. Myosin Regulatory Light Chain Phosphorylation Attenuates Cardiac Hypertrophy. *J Biol Chem* 2008; 283: 19748–56.
15. Zhao Z, Rivekes SA. Rho-associated kinases play an essential role in cardiac morphogenesis and cardiomyocyte proliferation. *Dev Dyn* 2003; 226: 24–32.
16. Бранишине ТА, Дуднакова ТВ, Дергилев КВ. и др. Экспрессия сократительных и цитоскелетных белков в миокарде больных дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология*. 2004; 44: 31–6.
17. Purcell IF, Bing W, Marston SB. Functional analysis of human cardiac troponin by the in vitro motility assay: comparison of adult, foetal and failing hearts. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 884–91.
18. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680–5.
19. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 43–50.
20. Hagerly I, Weitzel DH, Chambers J et al. ROCK1 phosphorylates and activates zipper-interacting protein kinase. *J Biol Chem* 2007; 282: 4884–93.
21. Craig R, Smith R, Kendrick-Jones J. Light-chain phosphorylation controls the



conformation of vertebrate non-muscle and smooth muscle myosin molecules. *Nature* 1983; 302: 436–9.

22. Sasbida H, Uchida K, Abiko Y. Changes in cardiac ultrastructure and myofibrillar proteins during ischemia in dogs, with special reference to changes in Z lines. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 1161–72.

23. Fitzl G, Meyer U, Wässle G et al. Morphological investigations of the myocardium of cardiomyopathic hamsters during the postnatal development and experimental hypoxia. A quantitative ultrastructural study. *Exp Toxicol Pathol* 1998; 50: 245–52.

24. Bendig G, Grimm M, Hutner JG et al. Integrin-linked kinase, a novel component of the cardiac mechanical stretch sensor, controls contractility in the zebrafish heart. *Genes Dev* 2006; 20: 2361–72.

25. Rutschow S, Li J, Schultzeiss H-P et al. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 646–56.

26. Boulter E, Obberghen-Schilling EV. Integrin-linked kinase and its partners: a

modular platform regulating cell-matrix adhesion dynamics and cytoskeletal organization. *Eur J Cell Biol* 2006; 85: 255–63.

27. Liu X, Shao Q, Dballa NS. Myosin light phosphorylation in cardiac hypertrophy and failure due to myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2613–21.

28. Kobayashi N, Nakano S, Mita S et al. Involvement of Rho-Kinase Pathway for Angiotensin II-Induced Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Expression and Cardiovascular Remodeling in Hypertensive Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 459–66.

29. Abujja P, Perriard E, Pedrazzini T et al. Re-expression of proteins involved in cytokinesis during cardiac hypertrophy. *Exp Cell Res* 2007; 313: 1270–83.

30. Aoki H, Izumo S, Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: a critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res* 1998; 82: 666–76.

31. Liu X, Takeeda N, Dballa NS. Myosin light-chain phosphorylation in diabetic cardiomyopathy in rats. *Metabolism* 1997; 46: 71–5.

А.А.Федорович, А.Н.Рогоза, Ш.Б.Гориева, Т.С.Павлова

## Взаимосвязь функции веноулярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии

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

**Цель исследования.** Оценить функциональное состояние веноулярного отдела сосудистого русла (ВОСР) кожи в норме и при артериальной гипертензии (АГ) I и II степени. Определить взаимосвязь параметров функции ВОСР с суточным ритмом артериального давления (АД).

**Материалы и методы.** В исследование включили 60 человек в возрасте 29–69 лет, которых распределили на 3 группы. В группу 1 вошли 13 добровольцев с нормальным АД, группу 2 – 24 больных с АГ I степени, группу 3 – 23 больных с АГ II степени. Всем выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и лазерную доплеровскую флоуметрию на предплечье. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала проводили с помощью вейвлет-преобразования. Вклад ВОСР в общую спектральную мощность отраженного сигнала оценивали по величине амплитуды веноулярного ритма ( $A_v$ ), которая в АЧС соответствовала количеству дыхательных движений в минуту. Для оценки функционального состояния ВОСР выполняли венозную окклюзию (ВО) на уровне плеча в течение 1 мин. Амплитуду веноулярного ритма ( $A_vBO$ ) оценивали на протяжении 4 мин после декомпрессии. За норму  $A_v/A_vBO$  принимали значение 0,08 условных перфузионных единиц (пф) и менее. Обработку данных проводили при помощи пакета программ "StatSoft Statistica v6.0".

**Результаты.** В группе 1 выявили корреляционную зависимость между исходными значениями  $A_v$  и средними значениями дневного ( $R=0,72$ ;  $p<0,01$ ) и ночного ( $R=0,71$ ;  $p<0,01$ ) систолического, а также ночного диастолического ( $R=0,69$ ;  $p<0,01$ ) АД (САД и ДАД). В группах 1 и 2 эта зависимость между данными параметрами отсутствовала. При проведении функциональной пробы с ВО веноулярную недостаточность (ВН) различной степени выраженности выявили у 31% лиц с нормальным АД, у 50% больных АГ I степени и 70% больных АГ II степени. При анализе суточного ритма АД выявили отрицательную корреляционную зависимость между  $A_vBO$  и уровнем ночного снижения САД ( $R=-0,57$ ;  $p<0,01$ ) и ДАД ( $R=-0,50$ ;  $p<0,01$ ), а также положительную корреляционную зависимость с частотой сердечных сокращений в ночное время ( $R=0,36$ ;  $p<0,05$ ). Среди испытуемых с умеренной степенью ВН ( $0,09 \text{ пф} \leq A_vBO \leq 0,19 \text{ пф}$ ) частота "овердиптеров" по ДАД достигла 48%, а выраженные нарушения функции веноулярного отдела ( $A_vBO > 0,20 - 0,23 \text{ пф}$ ) наблюдали только у "нондиптеров" и "найттикеров".

**Заключение.** По мере увеличения уровня АД частота выявления ВН возрастает. Для выявления скрытых нарушений функции ВОСР необходимо проведение функциональной пробы с ВО. Наблюдается взаимосвязь выраженности данных нарушений с признаками ночной гипертензии и нарушениями суточного ритма АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточный ритм артериального давления, лазерная доплеровская флоуметрия, веноулярный отдел микрососудистого русла, амплитуда веноулярного ритма, проба с венозной окклюзией, функциональная недостаточность веноулярного отдела.

A.A.Fedorovich, A.N.Rogoza, Sh.B.Gorieva, T.S.Pavlova

**CORRELATION BETWEEN FUNCTION OF VENULAR PART OF BLOOD MICROCIRCULATION AND DIURNAL RHYTHM OF BLOOD PRESSURE IN NORMAL FEATURE AND UNDER ARTERIAL HYPERTENSION.**

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

**Aim.** To estimate the functional state of venular part of skin blood microcirculation (VPBM) in normal feature and under arterial hypertension (AH) of the I and II rate. To evaluate correlation between dysfunction of VPBM and diurnal rhythm of arterial pressure (AP).

**Materials and methods.** 60 persons of the age from 29 to 69 years were covered in research who were distributed into 3 groups. The first group consisted of 13 volunteers with normal level of AP, the second group consisted of 24 patients with AH of the I rate and the third group consisted of 23 patients with AH of the II rate. All patients carried out diurnal monitoring of AP (DMAP) and laser Doppler flowmetry on the forearm. The analysis of a amplitude-frequency spectrum (AFS) of reflected signal spent based on operation of wavelet transform. The investimate of VPBM in the general spectral intensity of reflected signal estimated on amplitude value of venular rhythm (Av) wich in AFS correspond with number of respiratory movements per minute. For estimation of functional state of VPBM carried out venous occlusion (VO) at the level of shoulder for minute. Amplitude of venular rhythm (AvVO) was evaluated for four minutes after decompression. For the norm of Av/AvVO was accepted the value  $\leq 0,08$  of perfusion conditional units (PU). Processing of received data was spent by software suite "StatSoft Statistica v 6.0".

**Results.** Correlation dependence between reference values of Av and average values of day ( $R=0,72$ ;  $p<0,01$ ) and night ( $R=0,71$ ;  $p<0,01$ ) and also diastolic ( $R=0,69$ ;  $p<0,01$ ) AP was revealed in the first group. In the second and third groups dependence between the given parameters is absent. At carrying out of functional test with VO venular insufficiency (VI) of various degree of expressiveness was revealed at 31% persons with normal AP, 50% of patients with AH of the I rate and 70% patients with AH of the II rate. At the analysis of diurnal rhythm of AP was revealed negative correlation dependence between AvVO and the level of night decrease of systolic ( $R=-0,57$ ;  $p<0,01$ ) and diastolic ( $R=-0,50$ ;  $p<0,01$ ) AP, and also positive correlation dependence with frequency of cardiac beat at night ( $R=0,36$ ;  $p<0,05$ ). Among examined with moderate degree of VI ( $0,09 \text{ PU} \leq \text{AvVO} \leq 0,19 \text{ PU}$ ) frequency of "over-dippers" on diastolic AP has reached of 48% and the expressed infringements of functional venular department ( $\text{AvVO} > 0,20-0,23 \text{ PU}$ ) were observed only at "non-dippers" and "night-peakers".

**Conclusion.** As the AP rate increases the exposure frequency of VI increases. For reveal of latent disorders of VPBM is necessary to carry out of functional test with VO. The interrelation of expressiveness of the given infringements with signs of a night hypertensia and infringements of a daily rhythm of AP is observed with the presence of functional disorder of VPBM.

**Key words:** arterial hypertension, diurnal rhythm of arterial pressure, laser Doppler flowmetry, venular part of blood microcirculation, amplitude of venular rhythm, test with venous occlusion, functional insufficiency of venular part of blood microcirculation.

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению нарушений микроциркуляторных процессов при артериальной гипертензии (АГ). Повышенный интерес к изменениям микроциркуляции при данной патологии возник после публикации данных метаанализа работ по оценке снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при длительной антигипертензивной терапии [1]. Реальное снижение частоты возникновения осложнений у больных АГ было намного ниже ожидаемого, рассчитанного с учетом коррекции уровня артериального давления (АД). Возможно, что одной из причин этого является недооценка роли всех отделов сердечно-сосудистой системы (ССС) и их функционального взаимодействия как в норме, так и при патологии. Еще в 1953 г. А.Д.Аденский отмечал, что "создалось такое положение, когда единая ССС оказалась расчлененной на свои составные части. Наиболее полно изучена функция сердца и артериальной системы, значительно слабее – капилляры и менее всего – венозная система и ее роль в различных патологических процессах" [2]. Функциональное значение венозного отдела ССС многогранно, а число функциональных отправлений по сравнению с таковыми артериального отдела оказывается значительно ббльшим. Э.Старлинг (1933 г.) весьма четко охарактеризовал функцию вен, которая, по его мнению, заключается не только в доставке крови под невысоким давлением к сердцу, но и в накоплении того избытка крови, который не может быть немедленно принят сердцем. При одинаковом сопротивлении и одинаковом ритме сердца ударный объем его всегда увеличивается соответственно давлению наполнения в проводящих сосудах, которое в свою очередь за-

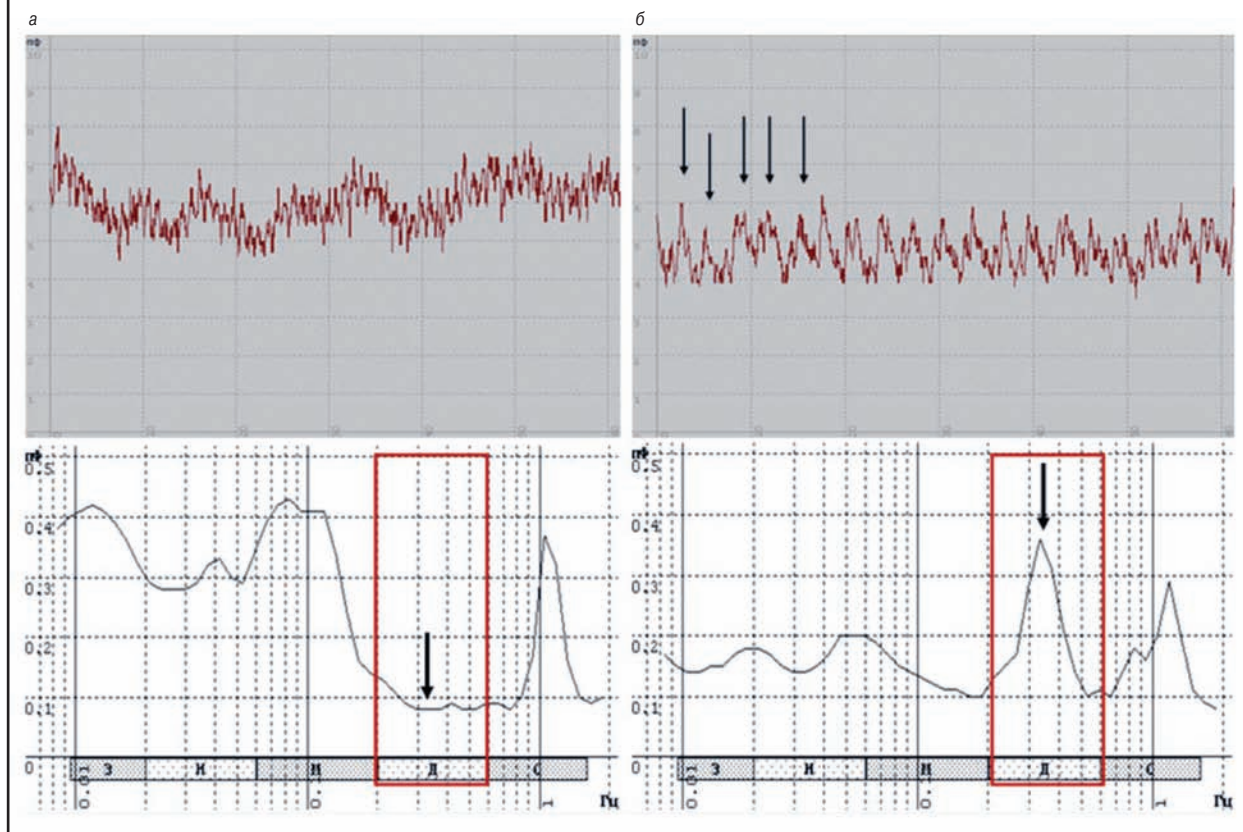
висит от повышения конечного венозного давления. Диастолическое наполнение предопределяет и сократительную силу сердца. Сердце с каждым своим сокращением может послать в артериальную систему только тот объем крови, который оно получило из венозной системы [3]. Нейрогенные влияния в системе высокого давления приводят к изменению тонуса сосудов сопротивления и сердечного выброса, а в области низкого давления изменяют тонус емкостных сосудов и объем циркулирующей крови (ОЦК) [4]. Рассматривая биофизические свойства модели системы кровообращения и сопоставляя их с результатами, полученными на наркотизированных животных, исследователи описывают сердце, артериальный и венозный резервуары через основные параметры, характеризующие их функции: давление, кровоток и объем крови. Наибольшее их относительное изменение вызывает венозная эластичность, которая поэтому и признается наиболее эффективным "эффекторным звеном". Эластичность же артериального резервуара оказывает малое влияние на эти параметры, а изменения периферического сосудистого сопротивления существенны только для АД [5]. При исследовании на математической модели ССС выделена превалирующая роль венозного звена в целостной многокомпонентной регуляции. Отмечена особая роль тонуса венозных сосудов в регуляции гемодинамики при изменении ОЦК [6].

Актуальность изучения нарушений венозной гемодинамики при АГ несомненна, но данному отделу уделяется значительно меньше внимания, чем сердцу и артериальному звену ССС. Тем не менее клинический материал свидетельствует о том, что венозное русло не остается безучастным и

Термин "вейвлет-анализ" был введен в середине 80-х годов XX века при разработке теории спектрального анализа сейсмических и акустических сигналов, обладающих сложными частотно-временными характеристиками. Поскольку многие физиологические сигналы обладают нестационарными сложными характеристиками и по частоте, и по времени, вейвлет-преобразование в медицинских исследованиях стало серьезной альтернативой преобразованию Фурье. – Прим. ред.



**Рис. 1.** а – норма. Частота дыхательных движений 19 в 1 мин. На ЛДФ-грамме дыхательные движения не визуализируются. В АЧС преобладает вазодилатирующая функция активных звеньев модуляции микрокровотока (Э, Н, М), что отражается на уровне амплитуды кардиального ритма (С), амплитуда веноулярного ритма – 0,08 пф (указано стрелкой); б – АГ II ст. Частота дыхательных движений 19 в 1 мин. Признаки застоя крови в веноулярном отделе сосудистого русла – каждое дыхательное движение на ЛДФ-грамме отражается в виде изменения уровня перфузии (указано стрелками). В АЧС доминирует амплитуда веноулярного ритма – 0,36 пф (указано стрелкой).



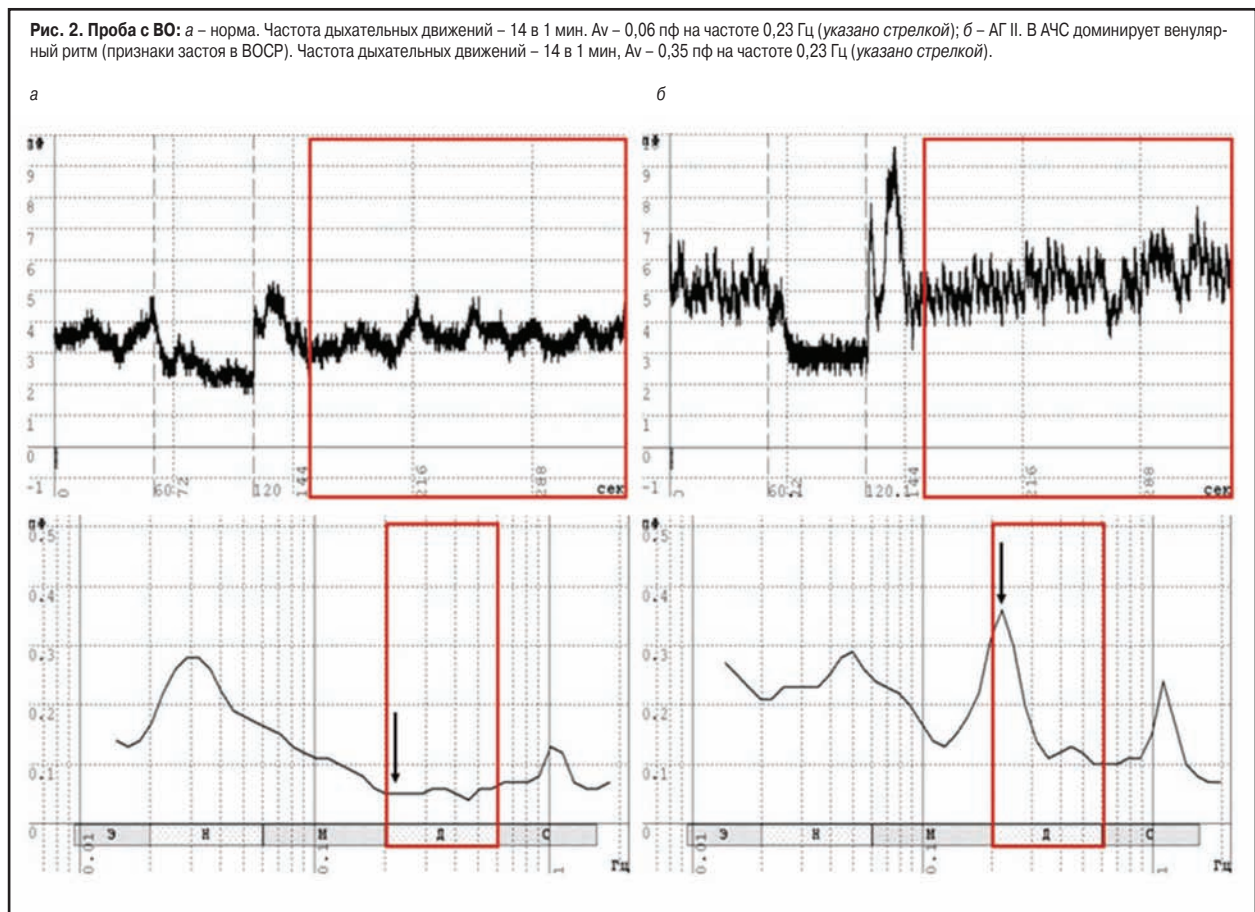
также вовлекается в патологический процесс. В частности, отмечается увеличение давления в периферических венах по мере усугубления АГ [7–10]. Выявляются значительные изменения венозного тонуса, уменьшение венозной емкости и растяжимости венозных сосудов [11–17]. Все накопленные по венозной гемодинамике данные касаются характеристик кровотока в периферических венах магистрального типа, а посткапиллярный веноулярный отдел сосудистого русла (ВОСР), являющийся по сути истоком венозной системы – системы возврата крови к сердцу, практически не исследован.

Внедрение в клиническую практику метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценивать функциональное состояние ВОСР большого круга кровообращения. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) отраженного сигнала с использованием вейвлет-преобразования\* позволяет оценивать вклад каждого звена микрососудистого русла, участвующего в модуляции микрокровотока. Среди звеньев регуляции кровотока на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) выделяют активные (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) и пассивные (кардиальный, веноулярный) механизмы модуляции микрогемодинамики, которые в АЧС формируют 5 непрерывающихся частотных диапазонов в полосе частот от 0,005 до 3 Гц [18].

Активные звенья модуляции кровотока на уровне МЦР создают поперечные колебания в результате чередования сокращения и расслабления гладкомышечного аппарата сосудистой стенки. Наиболее низкочастотными во всем диапазоне

АЧС являются колебания, обусловленные функцией сосудистого эндотелия, в диапазоне от 0,007 до 0,02 Гц ( $\approx 0,5$ –1 колеб/мин). Колебания с пиком на частоте  $\approx 0,01$  Гц отождествляются с периодическими изменениями концентрации оксида азота [18–20]. Колебания, обусловленные симпатической адренергической активностью, имеют характерные частоты в диапазоне 0,02–0,05 Гц ( $\approx 1,2$ –3 колеб/мин) [21–23]. Физиологическая природа нейрогенных колебаний связана с симпатическими адренергическими влияниями в коже (в основном имеющими терморегуляторный характер) на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков артериоловеноулярных анастомозов. Нейрогенная симпатическая активность накладывается на миогенные вазомоции резистивных микрососудов и подчиняет их. Данный частотный диапазон соответствует обнаруженной резонансной частоте резистивных сосудов, который составляет 0,03 Гц [24]. В термонейтральных условиях с частотой 2–3 колеб/мин сокращаются исключительно зависимые от симпатической адренергической активности артериоловеноулярные анастомозы. Эти колебания синхронны во всех анастомозах кожи [21]. Происхождение вазомоций в диапазоне 0,06–0,15 Гц ( $\approx 3,6$ –9 колеб/мин) связывают с локальными пейсмекерами внутри гладкомышечных волокон сосудистой стенки. Прекапиллярная вазорелаксация является проявлением миогенной регуляции на изменение микроциркуляторного давления и состояния тканевого метаболизма. Состояние мышечного тонуса прекапилляров (метартериол) регулирует приток крови в нутритивное (об-





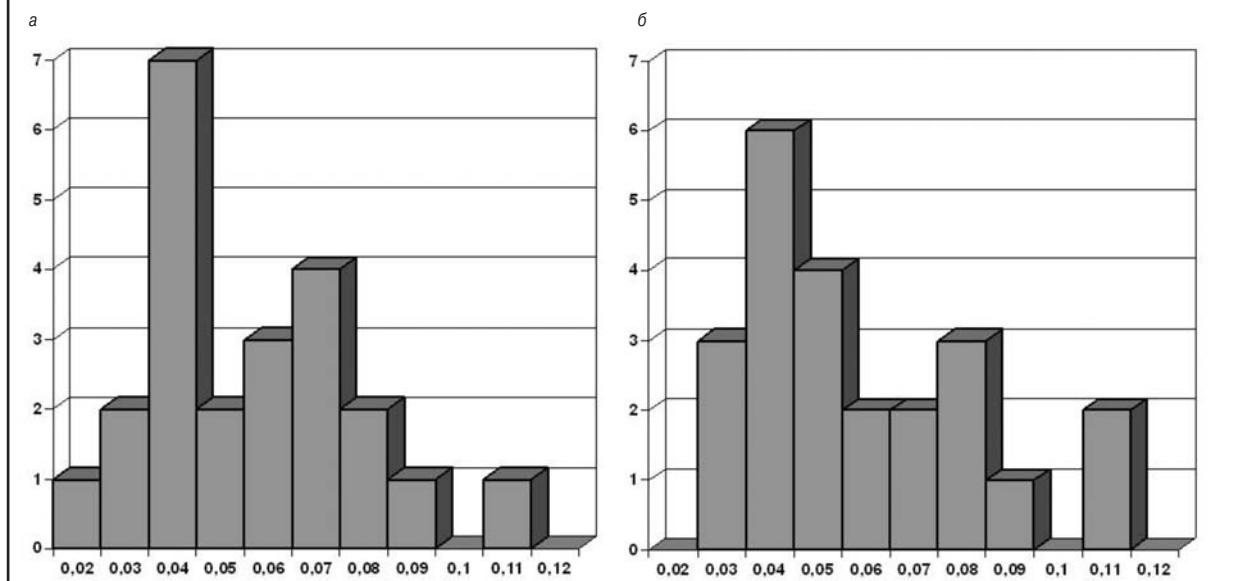
менное) звено МЦР [21, 25–27]. В физиологической интеграции управления кровотоком именно миогенный тонус является последним звеном контроля микрокровотока непосредственно перед капиллярным руслом.

Пассивные звенья модуляции организуют продольные колебания кровотока, выражающиеся в периодическом изменении объема крови в сосуде. Дыхательная волна в МЦР обусловлена динамикой венозного давления при легочной механической активности, присасывающим действием "дыхательного насоса". Местом локализации дыхательных ритмов с частотой 0,2–0,6 Гц ( $\approx 12$ –36 колеб/мин) в системе микроциркуляции являются венулы [21, 26, 28]. Респираторные колебания наиболее явно проявляются при снижении градиента артериовенозного давления [26]. Увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение микроциркуляторного давления. Ухудшение оттока крови из МЦР может сопровождаться увеличением объема крови в веноулярном звене, что тоже приводит к росту амплитуды дыхательной волны в ЛДФ-грамме, так как в отраженном сигнале при лазерном зондировании увеличивается составляющая, отраженная от эритроцитов веноулярного отдела. Поэтому возрастание амплитуды дыхательной волны указывает на проявление застойных явлений на уровне посткапиллярного отдела МЦР. Амплитуда пульсовой волны, приносимой в МЦР со стороны артерий, является параметром, который изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов. Частотный диапазон пульсовых колебаний (кардиальный ритм) в АЧС ЛДФ-граммы расположен в диапазоне от 0,7 Гц и более ( $>42$  колеб/мин). Уровень амплитуды пульсовой волны отражает сте-

пень вазодилатации резистивного (артериолярного) звена сосудистого русла. Увеличение амплитуды кардиального ритма свидетельствует о повышении притока в МЦР артериальной крови [21, 26–28].

Проблема стандартизации данных, получаемых в процессе ЛДФ, обусловлена как относительной новизной данной диагностической методики, так и разнообразием самих приборов и алгоритмов расчета получаемых параметров. В доступной литературе мы встретили только одну работу, в которой приводятся значения величин амплитуды колебаний в различных частотных диапазонах, выявленные в ходе обследования здоровых добровольцев на лазерном доплеровском флоуметре серии "ЛАКК". В ней анализировали данные ЛДФ у 122 условно здоровых добровольцев и привели данные для возрастной группы  $48 \pm 1$  год: амплитуда эндотелиального ритма (Э)  $\approx 0,22$  условных перфузионных единиц (пф); амплитуда нейрогенного ритма (Н)  $\approx 0,22$  пф; амплитуда миогенного ритма (М)  $\approx 0,18$  пф; амплитуда веноулярного ритма (дыхательный – Д)  $\approx 0,1$  пф; амплитуда пульсовой составляющей (кардиальный – С)  $\approx 0,1$  пф [29]. Однако необходимо подчеркнуть, что данные были получены, во-первых, без учета температуры кожи в области исследования, а, во-вторых, амплитуду веноулярного (дыхательного) ритма авторы оценивали по максимальному значению в диапазоне 0,2–0,6 Гц, который рассчитывали в автоматическом режиме без учета частоты дыхательных движений. Другие авторы оценивали энергетический вклад в общую спектральную мощность отраженного сигнала для каждого из пяти звеньев модуляции микрокровотока следующим образом: эндотелиальный – 20%; нейроген-

Рис. 3. Распределение амплитуды веноулярного ритма (Av) в группе клинически здоровых добровольцев. а – Av исходно; б – Av в период восстановления после пробы с ВО (AvBO). По оси абсцисс – величина Av, по оси ординат – количество наблюдений.



ный – 20%; миогенный – 20%; веноулярный – 5%; кардиальный – 30–40% [20, 30].

*Цель исследования* – оценка функционального состояния веноулярного отдела МЦР кожи предплечья в норме и при АГ.

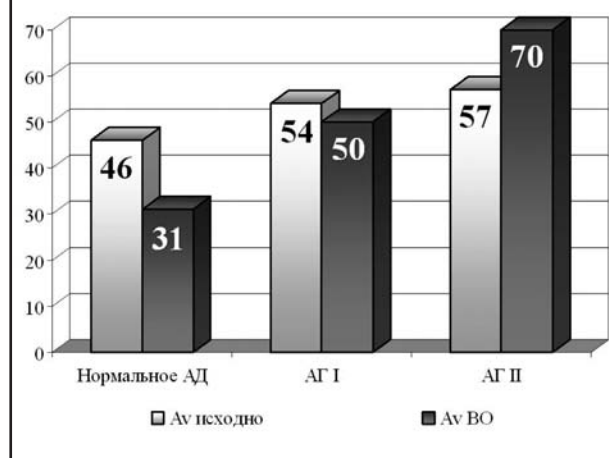
#### Материалы и методы

Обследовали 60 человек (28 женщин и 32 мужчины) в возрасте 29–69 лет, которых распределили на три группы. Группу 1 составили 13 человек в возрасте 30–67 лет ( $46,3 \pm 3,7$  года) с нормальным уровнем АД. В группу 2 вошли 24 больных с АГ I степени (ст.) в возрасте 29–67 лет ( $49,8 \pm 2,2$  года), а группу 3 составили 23 пациента с АГ II ст. в возрасте 33–69 лет ( $50,2 \pm 2,4$  года). Перед проведением исследования все пациенты с АГ либо не принимали вазоактивных фармацевтических препаратов в течение 10 дней, либо АГ у них была выявлена впервые.

Всем испытуемым проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови в коже, которое осуществляли при помощи одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока "ЛАКК-02" и блока "ЛАКК-ТЕСТ" ("ЛАЗМА", Россия), позволяющих проводить исследование периферического кровотока в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) в 1 мм<sup>3</sup> кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (32°C). ЛДФ выполняли в стандартной точке на правом предплечье [31], в положении пациента лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре 23–24°C. Выполняли запись исходного кровотока в течение 6 мин. Рассчитывали различные параметры микроциркуляторных процессов (уровень перфузии, среднеквадратичное отклонение, коэффициент вариации) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Для обработки АЧС использовали математический аппарат вейвлет-преобразования (комплекснозначный вейвлет Морле), который в настоящее время находит широкое применение для анализа сигналов физиологической природы.

Пример одноминутного фрагмента ЛДФ-грам-

Рис. 4. Распределение по группам (в %) пациентов с повышенным уровнем веноулярного ритма ( $Av > 0,08$  пф) исходно и при пробе с венозной окклюзией (AvBO).



мы и АЧС с нормальной и нарушенной функцией ВОСР представлен на рис. 1. Выделенный в АЧС сектор "Д" (дыхательный, веноулярный) отражает вклад в формирование отраженного сигнала эритроцитов, которые находятся в веноулярном отделе МЦР. В норме дыхательные движения на характере ЛДФ-граммы никак не отражаются (см. рис. 1, а). При наличии застойных явлений на уровне ВОСР каждое дыхательное движение сопровождается отчетливым изменением уровня перфузии, что в АЧС отражается в виде доминирования амплитуды веноулярного (Д) ритма (см. рис. 1, б). Уровень перфузии и амплитуду осцилляций при ЛДФ измеряют в условных перфузионных единицах (пф).

После записи исходного уровня перфузии, всем испытуемым выполняли функциональную пробу с венозной окклюзией (ВО) по следующей схеме: в течение 1 мин регистрировали исходные значения перфузии, затем на 1 мин в манжете тонометра, расположенной на плече, создавали давление в 40 мм рт. ст. и после быстрой декомпрессии в течение 4 мин регистрировали характер восстановления перфузии.

Рис. 5. Корреляционная зависимость исходного значения амплитуды веноулярного ритма с уровнем средних дневных значений САД (sAD) и ДАД (dAD) в группе 1.

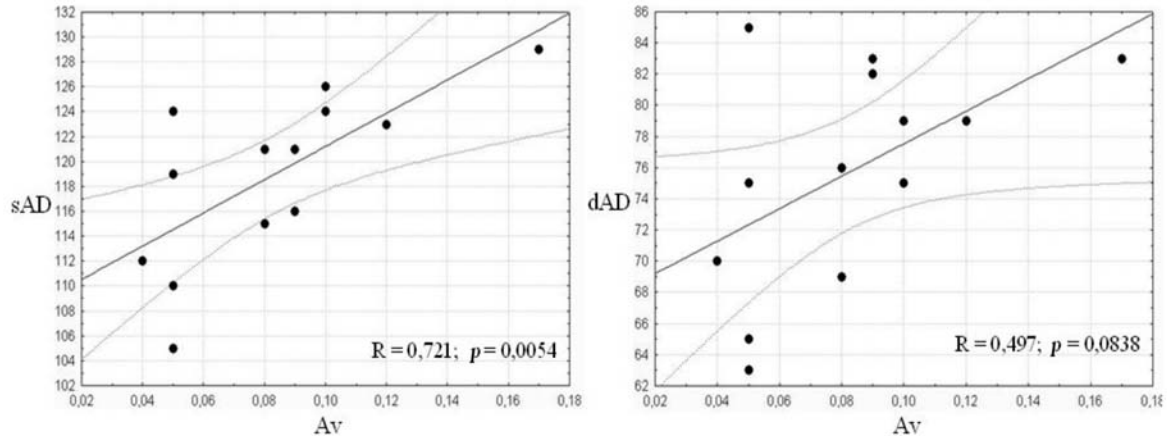
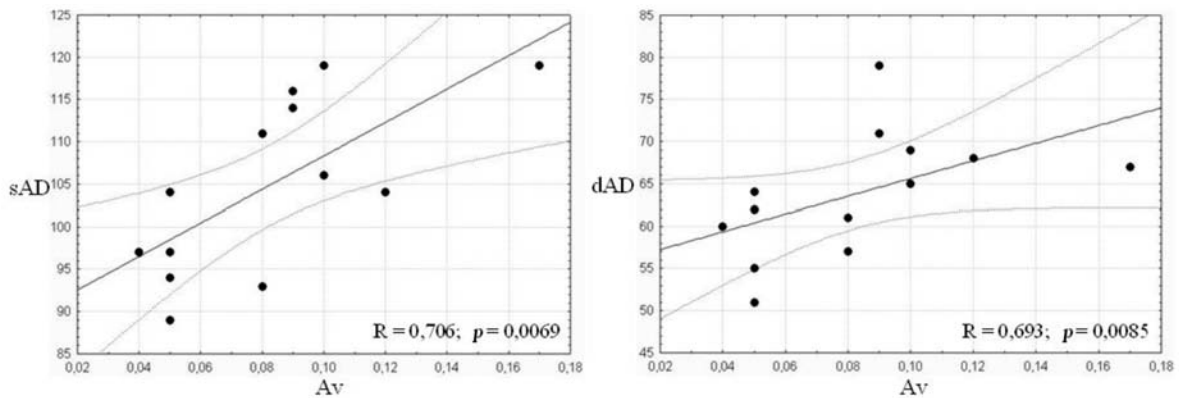


Рис. 6. Корреляционная зависимость исходных значений амплитуды веноулярного ритма с уровнем средних ночных значений САД (sAD) и ДАД (dAD) в группе 1.



Способность венозного русла эвакуировать "депонированный" за 1 мин объем крови, отчетливо проявляется при регистрации характера микроциркуляторного кровотока в период восстановления после ВО с оценкой АЧС. Данная проба позволяет оценить пассивно-эластическое и функциональное состояние ВОСР конечности на основе амплитудно-частотного анализа последних 210 с записи с акцентом на величину амплитуды в диапазоне веноулярного ритма. Амплитуду веноулярного ритма ( $Av$ ) измеряли строго на частоте, соответствующей количеству дыхательных движений в 1 мин (рис. 2).

Исходя из собственного клинического материала, мы пришли к заключению, что в норме, при постоянной температуре кожи в области исследования ( $32^{\circ}\text{C}$ ),  $Av$  на частоте, соответствующей количеству дыхательных движений в минуту, не должна превышать  $0,08$  пф, а все значения  $Av > 0,08$  пф необходимо рассматривать как признак функциональной недостаточности ВОСР. На рис. 3 представлено распределение  $Av$  исходно и при проведении пробы с ВО ( $Av_{\text{ВО}}$ ) в группе здоровых добровольцев (возраст  $39,7 \pm 2,9$  года). Средние значения  $Av$  составили: исходно –  $0,063 \pm 0,005$  пф; в период восстановления после ВО –  $0,068 \pm 0,006$  пф. При проведении пробы в большинстве случаев  $Av_{\text{ВО}}$  не увеличивается, а в около 20% случаев отмечается ее уменьшение.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы "StatSoft Statistica v6.0". Для выявления корреляционных за-

висимостей использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена ( $R$ ).

### Результаты

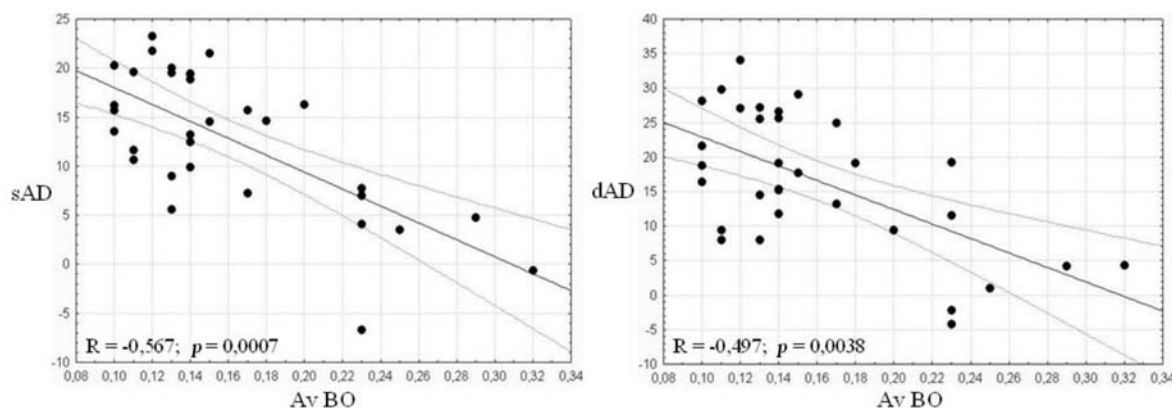
Средние значения  $Av$  составили в группе 1  $0,082 \pm 0,01$  пф исходно, в период восстановления после ВО –  $0,087 \pm 0,015$  пф (недостаточно – нд); в группе 2 –  $0,103 \pm 0,01$  пф исходно и  $0,114 \pm 0,015$  пф при ВО (нд); в группе 3 –  $0,125 \pm 0,018$  пф и  $0,127 \pm 0,014$  пф (нд) соответственно.

Если за параметр "условной нормы" принять величину  $Av < 0,08$  пф, а значения  $Av > 0,08$  пф оценивать как признак веноулярной недостаточности (ВН), то распределение в группах испытуемых с повышенным значением  $Av (> 0,08$  пф) исходно и при проведении пробы с ВО произошло следующим образом (рис. 4): в группе 1 у 6 из 13 испытуемых исходно отмечено повышенное значение  $Av$ , но после выполнения функциональной пробы признаки ВН сохранились только у 4 человек; в группе 2 данные параметры отмечались у 13 и 12, а в группе 3 – у 13 и 16 пациентов соответственно.

При анализе данных СМАД в группе 1 (рис. 5) мы выявили положительную корреляционную зависимость исходных значений  $Av$  со средними значениями дневного систолического АД – САД ( $R=0,72; p=0,005$ ). Связь веноулярного ритма с уровнем дневного диастолического АД (ДАД) была менее выражена ( $R=0,50; p=0,084$ ). Средние значения АД в ночные часы (рис. 6) достоверно коррелировали с исходными параметрами  $Av$  как по САД ( $R=0,71; p=0,007$ ), так и по ДАД ( $R=0,69; p=0,008$ ).



Рис. 7. Корреляционная зависимость между амплитудой венулярного ритма при пробе с ВО (AvVO) и уровнем ночного снижения (в %) САД (sAD) и ДАД (dAD) во всей группе обследованных.



В обеих группах больных АГ достоверной корреляционной зависимости между данными параметрами мы не отметили. При сопоставлении результатов функциональной пробы с ВО и степенью ночного снижения (СНС) АД мы выявили отрицательную корреляционную зависимость между AvVO и СНС, которую наблюдали только при значениях AvVO > 0,08 пф как в группе 2, так и в группе 3. На рис. 7 представлена корреляционная зависимость между AvVO и СНС по САД и ДАД (в %) для всей группы обследованных, в которую вошли также и четверо испытуемых из группы 1. Из представленных данных видно, что по мере увеличения AvVO отмечается снижение амплитуды суточного ритма АД. При значениях AvVO > 0,20 пф все пациенты относятся к группам "нондипперов" и "найтпикеров" по САД, а при значениях AvVO > 0,23 пф – и по ДАД.

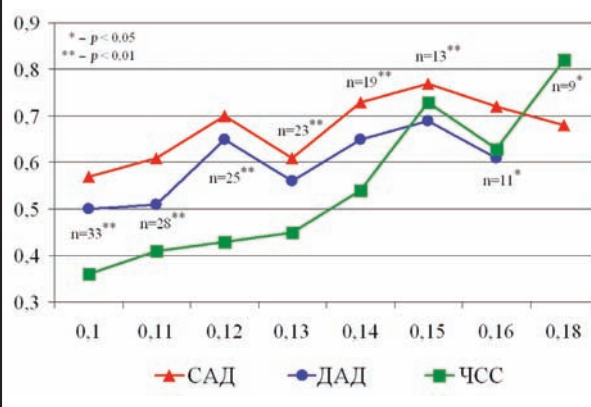
По мере увеличения амплитуды венулярного ритма отмечается не только достоверное уменьшение степени ночного снижения АД, но и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ночные часы ( $R=0,36$ ;  $p<0,05$ ). На рис. 8 представлена динамика коэффициента корреляции между уровнем ночного снижения АД и величиной ЧСС в ночные часы в зависимости от AvVO как показателя выраженности ВН.

## Обсуждение

Работы на лабораторных животных показали, что наибольшее снижение АД (до 70% всего перепада давления) происходит в сосудах, непосредственно предшествующих капиллярам, – терминальных артериолах и метартериолах с диаметром просвета менее 40 мкм [32]. Сосуды данной области обладают высокой сократительной активностью и способны полностью перекрывать свой просвет, так как соотношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета здесь достигает 0,4, в то время как для артерий с диаметром просвета 4 мм данный параметр составляет не более 0,1. Таким образом, градиент давления возрастает по мере уменьшения диаметра сосудов, что соответствует выводу любой теории движения вязкой жидкости [33].

Количество функционирующих капилляров определяется в первую очередь соотношением уровня прекапиллярного и посткапиллярного давления. Теоретические расчеты показывают, что в норме соотношение прекапиллярного и посткапиллярного давления должно составлять 4/1. Чем

Рис. 8. Динамика коэффициента корреляции Спирмена в зависимости от выраженности венулярной недостаточности для степени ночного снижения САД (sAD), ДАД (dAD) и величины ЧСС в ночное время. По оси абсцисс – величина AvVO >..., по оси ординат – R (коэффициент корреляции Спирмена).



выше данное соотношение, тем большее количество капилляров перфузируется. При возрастании уровня посткапиллярного давления соотношение прекапиллярного и посткапиллярного давления уменьшается, что приводит к соответствующему снижению количества функционирующих капилляров [33–36]. Закрытые или нефункционирующие капилляры подразделяются на 2 группы: кратковременно блокированные микрососуды в состоянии повышенной функциональной готовности и длительно нефункционирующие. В последних исчезает необходимость в сохранении просвета и поддержании осмотического тонуса и уплощенной формы эндотелиоцитов, на что тратится большое количество энергии.  $Na^+K^+$ -насос начинает работать в экономном режиме, эндотелий утрачивает тургор и набухает, полностью заполняя просвет капилляра [37]. Нельзя исключать того, что данный механизм может лежать в основе феномена rarefакции.

В норме, если венозное давление возрастает, кровоток через большинство капилляров прекращается вследствие закрытия прекапиллярных сфинктеров, коэффициент капиллярной фильтрации падает, что предупреждает развитие тканевого отека. Данный веноартериальный констрикторный рефлекс является защитной физиологической реакцией, которая, предположительно, осуществляется либо по аксон-рефлекторному механизму, либо за счет собственной чувствительности прекапиллярных сосудов к внутрисосу-

дистому давлению [33, 34]. Независимо от механизма развития данного рефлекса его главным итогом является констрикция артериолярного отдела МЦР в ответ на повышение давления в посткапиллярном (венулярном) отделе. Изучение микроциркуляции в условиях эксперимента на лабораторных животных показало, что прекапиллярные сфинктеры и терминальные артериолы (метартериолы) сокращаются при подъеме венозного давления, в то время как диаметр крупных артериол не изменяется [38].

Достоверная корреляционная зависимость между исходными значениями  $Av$  и средними значениями АД в группе 1 свидетельствует о существенной роли посткапиллярного отдела в формировании общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). В свое время выделили два уровня сосудистого сопротивления: первый – до сплетения капилляров, второй – после сплетения. Величину вклада в ОПСС прекапиллярного отдела оценили в 67%, а второго (посткапиллярного) – в 33% [39].

Отсутствие корреляционной зависимости между исходными значениями  $Av$  и средними значениями АД в группах больных АГ, вероятнее всего, объясняется развитием процессов ремоделирования сосудистой стенки, которые в дальнейшем и обуславливают поддержание высокого уровня ОПСС.

У людей при давлении 40 мм рт. ст. в манжете, расположенной на плече, капиллярное русло кожи дистальнее манжеты из кровотока выключается и сброс крови осуществляется по артериоловеноулярным анастомозам [40]. В результате сохранения артериального притока происходит переполнение веноулярного и венозного отделов конечности кровью. Данную функциональную пробу в свое время использовали для определения перехода через капиллярную стенку составных частей плазмы крови (воды и белка). Нарушения обмена белка и воды у больных с АГ в исходном состоянии в большинстве случаев не отмечали и выявляли только при проведении пробы с ВО [41].

По нашим данным, при нормальных уровнях АД процент лиц с повышенным уровнем  $AvVO$  уменьшается, что свидетельствует о сохранности функционального состояния ВОСР у данной группы испытуемых. Несмотря на это у трети лиц с нормальными АД можно предположить наличие различной степени выраженности нарушений функции ВОСР. У пациентов группы 2 восстановление нормальных значений  $AvVO$  отметили только у 1 пациента, а общее число случаев с признаками ВН составило ровно половину. Совсем иная картина в группе 3. случаев восстановления нормальных значений  $AvVO$  не наблюдали. Исходно повышенный уровень  $Av$  отмечали у 13 пациентов, и еще у 3 имела место скрытая форма ВН, которая проявилась при проведении ВО, в результате чего общее число пациентов с нарушенной функцией ВОСР в данной группе достигло 70%. Полученные данные вполне согласуются с результатами исследования уровня венозного давления у больных АГ. По данным различных авторов, повышенное давление в кубитальной вене встречается в 35–70% у больных АГ и коррелирует с прогрессированием тяжести заболевания [2, 7, 8, 42].

Достоверная корреляционная зависимость между  $AvVO$  и СНС АД свидетельствует о том, что

функциональное состояние ВОСР в значительной степени связано с параметрами гемодинамики в ночные часы. Аналогичные результаты были получены в исследовании, показавшем, что нарушение церебрального венозного оттока у больных АГ чаще встречается у "нондипперов" и "найтпикеров" [43].

По нашим данным, у 28 испытуемых с нормальной функцией ВОСР при пробе с ВО показатели суточного ритма АД приблизительно в 70% случаев имели нормальные или пограничные значения. Несколько другая динамика суточного ритма АД была у пациентов с нарушениями функции ВОСР. У 23 человек с признаками умеренной ВН (в данной группе –  $0,10 \text{ пф} \leq AvVO \leq 0,18 \text{ пф}$ ) преобладали "овердипперы" по ДАД – 11 испытуемых, 9 человек относились к "дипперам" и 3 – к "нондипперам". Все испытуемые с более выраженной степенью ВН ( $AvVO > 0,20 - 0,23 \text{ пф}$ ) относились к "нондипперам" и "найтпикерам" по САД и ДАД.

Можно сделать заключение, что у пациентов с умеренной степенью выраженности ВН в динамике суточного ритма АД преобладает высокая степень ночного снижения ДАД, что, вероятнее всего, является реакцией компенсаторного характера. У пациентов с более выраженными нарушениями функционального состояния веноулярного отдела преобладает либо недостаточное снижение АД, либо повышение АД в ночные часы.

Система возврата крови к сердцу (венозная гемодинамика) определяется комплексным воздействием различных факторов, к которым относят работу мышечной помпы, функцию "дыхательного насоса", флаттерный механизм (самовозбуждающиеся колебания в спадающих сосудах) [33, 34, 44–46], деятельность левых (*vis a tergo*) и правых (*vis a fronte*) отделов сердца, объем циркулирующей крови, ее гематокоагуляционные и реологические характеристики и др. Наиболее важными и определяющими являются работа мышечной помпы, "дыхательного насоса" и флаттерный механизм. С клинической точки зрения наиболее интересным является последний функциональный феномен, который характерен только для венозного отдела ССС. Очевидно, что для поддержания флаттерного механизма возврата крови необходимы не только определенные гемодинамические параметры кровотока, но и соответствующие морфологические характеристики венозной стенки, позволяющие последней эффективно спадаться и расправляться. Что происходит с венозной гемодинамикой при нарушении пассивно-эластических свойств венозной стенки? Возможно, что в данной ситуации имеет место следующая последовательность развития событий. Пока человек проявляет физическую активность в дневное время суток, работа поперечно-полосатой мускулатуры обеспечивает возврат крови к сердцу, компенсируя функциональную недостаточность венозного отдела. Выключение из системы возврата крови функции мышечной помпы в ночные часы приводит к венозному застою с неуклонным ростом давления в веноулярном отделе при условии, что способность венозной стенки генерировать флаттерный механизм снижена либо вообще отсутствует. Возможно, что в нашем случае именно данный механизм и обуславливает низкую степень ночного снижения АД при высоких значениях  $AvVO$ , что в свою очередь за счет



# Аккупро и Аккузид

(хинаприл)

(хинаприл и гидрохлоротиазид)

## Отличная команда для победы над артериальной гипертензией



**АККУПРО®** – торговое название хинаприла гидрохлорида, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Хинаприл быстро метаболизируется с образованием хинаприлата, который является мощным ингибитором АПФ. Хинаприл ингибирует активность циркулирующего и тканевого АПФ и благодаря этому снижает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Максимальная концентрация хинаприлата в плазме достигается примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла. Хинаприлат выводится главным образом почками (50%). Антигипертензивное действие препарата в рекомендуемых дозах у большинства больных продолжается 24 ч и сохраняется на фоне длительной терапии. Примерно 97% хинаприла или хинаприлата циркулирует в плазме крови в связанном с белками виде. У больных почечной недостаточностью период полувыведения хинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина. **Показания:** Артериальная гипертензия. Хинаприл показан для лечения артериальной гипертензии. У больных артериальной гипертензией хинаприл эффективен в виде монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами. Хроническая сердечная недостаточность. Хинаприл в комбинации с диуретиком и/или сердечным гликозидом эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности. **Противопоказания:** Хинаприл противопоказан больным с повышенной чувствительностью к препарату и больным, у которых в анамнезе наблюдался ангионевротический отек, связанный с лечением ингибитором АПФ. **Применять с осторожностью при:** Ангионевротический отек в анамнезе, не связанный с применением ингибиторов АПФ; симптоматическая гипертензия у пациентов, ранее принимавших диуретики и соблюдающих диету с ограничением потребления соли или находящихся на гемодиализе; тяжелая сердечная недостаточность у пациентов с высоким риском выраженной гипертензии; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови (в т.ч. рвота и диарея); гиперкалиемия; угнетение костно-мозгового кровообращения; аортальный стеноз; цереброваскулярные заболевания (резкое снижение АД на фоне терапии АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состояние после трансплантации почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; нарушение функции почек; тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани; нарушение функции печени (особенно при одновременном применении с диуретиком); комбинированная терапия с калийсберегающими диуретиками; сахарный диабет; обширные хирургические вмешательства и общая анестезия. **Дозировка и способ применения. Артериальная гипертензия. Монотерапия:** Рекомендуемая начальная доза хинаприла у больных, не получающих диуретики, составляет 10 или 20 мг один раз в сутки. В зависимости от клинического эффекта дозу можно титровать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 или 40 мг/сут, которую обычно назначают в один прием или делят на две части. Как правило, менять дозу следует с интервалами в 4 недели. **Сопутствующая терапия диуретиками:** У больных, продолжающих прием диуретиков, рекомендуемая начальная доза хинаприла составляет 5 мг; в последующем ее титруют (как указано выше) до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект. **Хроническая сердечная недостаточность.** Рекомендуемая начальная доза у больных хронической сердечной недостаточностью составляет 5 мг один или два раза в сутки. Если переносимость начальной дозы хинаприла хорошая, то ее можно титровать до эффективной дозы, которая обычно составляет 10-40 мг/сут в два равных приема в сочетании с сопутствующей терапией. При нарушении функции почек начальную дозу рекомендуется уменьшать. **Побочное действие:** В контролируемых исследованиях чаще всего встречались головная боль (7,2%), головокружение (5,5%), кашель (3,9%), утомление (3,5%), ринит (3,2%), тошнота и/или рвота (2,8%) и мигрень (2,2%). Беременным женщинам применять не рекомендуется. Кормящим женщинам применять препарат рекомендуется с осторожностью. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, по 5, 10, 20 и 40 мг по 30 шт. в упаковке. Перед применением препарата тщательно ознакомиться с инструкцией. Инструкция по медицинскому применению Аккупро® одобрена Росздравнадзором 03.02.2006 RUS/QUIN/03.2005 IPI 531 23.01.2004.

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



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСин»  
109147 Москва, ул. Таганская, д. 21,  
тел.: (495) 258 55 35, факс: (495) 258 55 38



венулоартериолярного констрикторного рефлекса поддерживает резистивные сосуды в состоянии спазма на фоне полного физического покоя. С патофизиологической точки зрения нарастание ВН будет приводить не только к рефлекторному артериолоспазму с накоплением тканевой "метаболической задолженности", но и к нарушениям реологических и гематокоагуляционных свойств крови, которые неизбежно развиваются на фоне венозного застоя. Нельзя исключить того, что именно данный патогенетический механизм имеет определенное значение для развития сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт) и подъема АД в утренние часы.

Взаимосвязь ССС в ночное время с уровнем ВН можно рассматривать с двух позиций. Либо это компенсаторная реакция в ответ на тканевую гипоксию, либо причина кроется в функционально-анатомической взаимосвязи системы возврата крови с синусовым водителем ритма сердца. Второе положение имеет гипотетический характер и для подтверждения корректности требует дальнейших исследований.

Нарушение функции ВОСР, в частности веноулярная гипертензия, может развиваться вторично либо как результат повышенного притока крови на фоне увеличения пульсового давления, наблюдаемого по мере старения, либо как следствие структурных изменений магистральных вен с соответствующими нарушениями венозной гемодинамики. Структурные изменения венозных сосудов подробно описывал С.Покровский еще в 1890 г., а впоследствии и другие авторы [11, 13, 17, 47, 48]. Но здесь необходимо учитывать один очень важный фактор, а именно систему vasa vasorum. Принципиально то, что система кровоснабжения сосудистой стенки в структурном плане представляет собой такое же МЦР: артериолы – капилляры – вены. И если в артериях система vasa vasorum кровоснабжает только адвентицию и наружный слой меди, то в венах она ответственна за обеспечение кровью всех трех слоев сосудистой стенки. И любые нарушения микроциркуляторных процессов в системе vasa vasorum будут приводить к недостаточному кровоснабжению стенки вен с последующими функциональными и структурными изменениями. Поэтому ответ на вопрос о причинно-следственных связях требует дальнейших всесторонних исследований.

Нельзя исключать и вторичного развития недостаточности ВОСР вследствие нарушений диастолической функции сердца. Но такая гемодинамическая ситуация, как правило, сопровождается выраженными клиническими проявлениями кардиальной патологии. Например, повышение давления в кубитальной вене часто является первым предвестником развивающейся декомпенсации кровообращения при хронической сердечной недостаточности [2, 49]. Интересна в этом плане и работа, в которой отмечали высокую корреляционную зависимость ( $R=0,9$ ) между застойными явлениями на уровне МЦР (по данным ЛДФ) и нарушениями плазменных и клеточных показателей системы гемостаза (увеличение гематокрита, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уровня продуктов деградации фибриногена), которые в свою очередь тесно коррелировали ( $R=0,82$ ) с уровнем САД в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких [50]. У

наших испытуемых выраженных функциональных нарушений деятельности сердца и дыхательной системы мы не отмечали.

### Заключение

ВОСР (посткапиллярный) является неотъемлемой частью единой ССС, истоком системы возврата крови к сердцу. Очевидно, что функциональное значение данного отдела как для поддержания тканевого гомеостаза на оптимальном уровне, так и для формирования параметров системной гемодинамики переоценить невозможно. На сегодняшний день наши знания о гемодинамических характеристиках кровотока на уровне микроциркуляторного русла крайне ограничены, но внедрение в клиническую практику метода ЛДФ позволит в дальнейшем восполнить этот пробел.

### Выводы

1. Для выявления скрытых нарушений функционального состояния ВОСР необходимо проведение функциональной пробы с венозной окклюзией.
2. Критерием нарушения функции веноулярного отдела может служить увеличение амплитуды веноулярного ритма больше 0,08 пф при проведении пробы с ВО.
3. У лиц с нормальным уровнем АД выявляется отчетливая корреляционная зависимость между исходными значениями амплитуды веноулярного ритма с дневными и ночными величинами АД.
4. У пациентов с АГ взаимосвязь исходных значений амплитуды веноулярного ритма с уровнем АД не выражена, однако показатели веноулярной недостаточности ассоциируются с нарушением суточного ритма АД.
5. Нарушение функции ВОСР может являться самостоятельным патогенетическим механизмом повышения ОПСС за счет развития веноулоартериолярного констрикторного рефлекса.

### Литература

1. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335 (8693): 827–38.
2. Аденский АД. Венозное давление и значение его в клинике сердечно-сосудистых заболеваний. Минск, 1953.
3. Старлинг Э. Основы физиологии человека. Том II. М.: Медгиз, 1933.
4. Gaier OH, Henry JR. Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol Rev* 1963; 43 (3): 423–81.
5. Шидловский ВА, Везломцев ДВ, Лицук ВА и др. Биофизические свойства замкнутой сердечно-сосудистой системы. *Кровообращение*. 1976; 5: 29–36.
6. Абрамян АС. Вклад венозного тонуса в регуляцию кровообращения при изменении объема крови. *Кровообращение*. 1990; 23 (4): 53–6.
7. Адылов АК. Венозное давление при гипертонической болезни, остром и хроническом нефрите. Труды АМН СССР. Т. 20 (Пиретоническая болезнь). Вып. 2. 1952; с. 148.
8. Давыдов АМ. Динамика венозного давления и скорость кровообращения в клинике гипертонической болезни. *Тер. архив*. 1957; 29 (7): 66–70.
9. Еренкова ЕА. Периферическое венозное давление, растяжимость и емкость венозных сосудов у больных гипертонической болезнью и артериальной гипертензией, обусловленной паренхиматозным поражением почек. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
10. Tenland T. On laser Doppler flowmetry. *Methods and microvascular application*. Printed in Sweden by VTT-Gaifiska, Vimmerby, 1982.
11. Катюхин ВН, Темиров АА, Шляхто ЕВ. Артериальный и венозный кровоток у больных гипертонической болезнью. *Врачеб. дело*. 1982; 12: 25–8.
12. Куцый СВ. К вопросу об изменении венозного тонуса у больных гипертонической болезнью. *Кровообращение*. 1977; 10 (5): 59–62.
13. Сергеева ВП. Кровоток, емкость и растяжимость вен предплечья у больных с артериальной гипер- и гипотонией. *Кровообращение*. 1988; 21 (2): 41–2.
14. Туев АВ, Хлынова ОВ, Щекотов ВВ. Артериальная гипертензия и венозная система. М.: Медицинская книга, 2004.
15. Эльмурауи АИ. Состояние венозного тонуса у больных гипертонической болезнью в процессе лечения гипотензивными средствами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1974.
16. Ogilvie R, Nachen J, Lutteroudt A. Vasodilator capacity of forearm vessels in hypertension. *Clin Exp Hypertension* 1982; 14: 1391–407.
17. Simon G, Franciosa JA, Colm IN. Decreased venous distensibility in essential hypertension: Lack of hemodynamic correlates. *Clin Res* 1977; 25: 557–9.
18. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46 (10): 1230–9.

19. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins. *Microvasc Res* 2003; 65: 160–71.
20. Kvertno HD, Stefanovska A, Kirkeby en KA, Kvertno K. Oscillation in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
21. Круаткин АИ. Клиническая нейроангиофизиология конечностей. М: Научный мир; 2003.
22. Круаткин АИ, Сидоров ВВ, Меркулов МВ и др. Функциональная оценка периваскулярной иннервации конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Пособие для врачей. М, 2004.
23. Schmid-Schonbein H, Ziege S, Grebe R et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int J Microcirc* 1997; 17: 346–59.
24. Rosenbaum M, Race D. Frequency-response characteristics of vascular resistance vessels. *Am J Physiol* 1968; 215: 1397–402.
25. Anliker M, Wells MK, Ogden E. The transmission characteristics of large and small pressure waves in the abdominal vena cava. *IEEE Trans Biomed Eng* 1969; BME-16: 262.
26. Bollinger A, Yanar A, Hoffmann U, Franzeck U K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? *Progress in applied microcirculation: Basel Karger* 1993; 20: 52–8.
27. Braverman IM, Keb A, Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 283.
28. Schmid-Schonbein H, Ziege S, Rutten W, Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry. *VASA* 1992; 34 (Suppl): 38–47.
29. Тихонова ИВ. Исследование регуляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в процессе старения. Автореф. дис. ... канд. биол. наук, 2006.
30. Bracic M, Stefanovska A. Wavelet based analysis of human blood flow dynamics. *Bull Math Biol* 1998; 60: 919–35.
31. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей под ред. АИ Круаткина и ВВ Сидорова. М: Медицина, 2005.
32. Zweifach BW. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels. *Circ Res* 1974; 34: 858–66.
33. Каро К, Педди Т, Шроттер Р, Сид У. Механика кровообращения. М: Мир, 1981.
34. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М: Медицина, 1982.
35. Куртиянов ВВ, Караганов ЯЛ, Козлов ВИ. Микроциркуляторное русло. М: Медицина, 1975.
36. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. Микроциркуляция. М: Медицина, 1984.
37. Кошев ВИ, Петров ЕС, Иванова ВД, Волобуев АН. Модульная и локальная ослорегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками. Самара, 2004.
38. Baez S, Laidlaw Z, Orkin LR. Localization and measurement of microcirculatory responses to venous pressure elevation in the rat. *Blood, Vessels* 1974; 11: 260.
39. Coulson RL, Grayson J, Irvine M. Reactivity of coronary anastomotic blood vessels. In *6 Conf. on microcirculation: Aalborg, Denmark*, 1970; 78.
40. Langen de MC. The peripheral circulation of blood, lymph and tissular fluid. *Naarlem*, 1961.
41. Казначеев ВП, Дзизинский АА. Клиническая патология транскapиллярного обмена. М: Медицина, 1975.
42. Walsh JA, Hyman CH, Maronde RF. Venous distensibility in essential hypertension. *Cardiovasc Res* 1969; 3: 338–49.
43. Афанасьева НЛ, Мордовин ВФ, Семке ГВ, Лукьяненко ПИ. Взаимосвязь показателей суточного мониторирования артериального давления и нарушений церебрального венозного кровообращения у пациентов с гипертонической болезнью. Сб. тезисов IV Всероссийской научно-практической конференции "Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии", 4–5 марта 2008, М, с. 28.
44. Bamtster J, Torrance RW. Effects of the tracheal pressure upon flow: pressure relations in the vascular bed of isolated lungs. *J Exp Physiol* 1960; 45: 352.
45. Permutt S, Riley RL. Hemodynamics of collapsible vessels with tone: Vascular waterfall. *J Appl Physiol* 1963; 18: 924.
46. Rodbard S, Salki H. Flow through collapsible tubes. *Am Heart J* 1953; 46: 715.
47. Покровский С. Об изменении стенок вен при артериосклерозе. Дис. СПб, 1890.
48. Яровая ИМ. Возрастные и органические особенности структуры вен человека. Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 1962.
49. Вальдман ВА. Венозное давление и венозный тонус. Л: Медгиз, 1947.
50. Федорова ТА, Масыкин ПН, Мамонов АВ, Сотникова ТИ. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке эффективности медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции при ХОБЛ. Материалы IV Всероссийского симпозиума "Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике"; 14–16 мая 2002, Пуццано, с. 110–3.

С.А.Бойцов<sup>1</sup>, С.С.Якушин<sup>2</sup>, Р.А.Лиферов<sup>3</sup>,  
М.М.Маревичев<sup>4</sup>, Н.Н.Никулина<sup>2</sup>, Е.В.Кильдишева<sup>2</sup>

## Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани

(в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС)

<sup>1</sup>Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий,

<sup>2</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова,

<sup>3</sup>Рязанский областной клинический кардиологический диспансер,

<sup>4</sup>Бюро судебно-медицинской экспертизы, Рязань

**Цель исследования.** Провести углубленный анализ распространенности острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от них на примере Рязани.

**Материалы и методы.** В Железнодорожном районе Рязани с населением численностью 81 841 человек в течение 6 мес активно выявляли нефатальные и фатальные случаи острых форм ИБС на основании анализа амбулаторных карт, историй болезни, отчетов скорой медицинской помощи, актов гражданского состояния, протоколов аутопсии, а также информации, полученной от участковых терапевтов и родственников умерших, о симптомах, предшествовавших смерти.

**Результаты.** Смертность от болезней системы кровообращения среди лиц 18 лет и старше составила 57,4% от общей смертности населения, тогда как согласно данным официальной статистики сердечно-сосудистая смертность составляет 61,1% ( $p > 0,05$ ). Диагноз ИБС в качестве причины смерти не подтвердился в 29,1% случаев ( $p < 0,01$ ). Но были выявлены незарегистрированные смертельные исходы острых форм ИБС, произошедшие вне лечебно-профилактических учреждений, что дало внегоспитальную смертность от острых форм ИБС в 61,1% вместо регистрируемых официально 19,0% ( $p < 0,001$ ). При этом уточненная смертность от острых форм ИБС в целом превысила статистические показатели в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Результаты исследования показали тенденцию к завышению официальных показателей сердечно-сосудистой смертности населения Железнодорожного района Рязани, при этом выявлена необоснованная постановка диагноза ИБС в 29,1% случаев ( $p < 0,05$ ) и существенно заниженная диагностика острых форм ИБС как причины летальных исходов на догоспитальном этапе (19,0% вместо выявленных 61,1%;  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** ИБС, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, распространенность, смертность.

S.A.Boitsov<sup>1</sup>, S.S.Yakushin<sup>2</sup>, R.A.Liferov<sup>3</sup>,  
M.M.Marevichev<sup>4</sup>, N.N.Nikulina<sup>2</sup>, E.V.Kildisbeva<sup>2</sup>

**IN-DEPTH ANALYSIS OF THE SPREAD OF ACUTE FORMS OF CORONARY HEART DISEASE  
AND THEIR MORTALITY IN THE TOWN OF RYAZAN**  
(within the framework of the RESONANCE multicenter study)

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency  
for Medical Technologies,

<sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University,

<sup>3</sup>Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary,

<sup>4</sup>Forensic Medical Examination Office, Ryazan

**Aim.** To analyse the true prevalence and mortality of acute coronary heart disease (CHD).

**Materials and methods.** The fatal and nonfatal cases of acute coronary heart disease (CHD) were actively revealed among 81 841 population for 6 months by review of medical out-patient cards, hospital medical histories, ambulance reports, acts of civil status, autopsy reports and premarital symptoms as reported by district doctor and patient relatives.

**Results.** The cardiovascular mortality amounted 57,4% of adults ( $\geq 18$  years) mortality (vs statistical level of 61,1%;  $p > 0,05$ ). On the one hand CHD as cause of death was not confirmed in 29,1% cases ( $p < 0,01$ ). On the other hand as a result of detection of acute CHD-induced out-of-hospital deaths the specified acute CHD death-rate exceeded the statistic level in 2,4 times ( $p < 0,001$ ) and out-of-hospital mortality mounted to 61,1% (statistic rate – 19,0%;  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** The study results showed the tendency to overstating of official cardiovascular death-rate among Ryazan population and revealed insufficient detestability of acute CHD as cause of death, especially in out-of-hospital death cases.

**Key words:** CHD, myocardial infarction, acute coronary syndrome, prevalence, mortality.

В настоящее время каждый 16-й житель России страдает ИБС, что позволяет говорить об эпидемии данного заболевания в стране [1]. В США распространенность ИБС в 10,3 раза ниже, чем в нашей стране (рис. 1), при этом около половины всех случаев ИБС в США составляет инфаркт миокарда (ИМ) [2, 3], в то время как в РФ в 43,5% от всех случаев ИБС диагностируется стенокардия, еще в 54,2% – другие формы ИБС, а на ИМ приходится только 2,3% ИБС [1]. Согласно этим данным в сравнении с США у населения нашей страны ИМ возникает в 2,1 раза реже (см. рис. 1).

Следует отметить, что умирают от ИМ, по данным официальной статистики, в России также реже (рис. 2). Так, если в США ИМ диагностируется в каждом третьем случае (31,2%) смерти от ИБС [3], то в РФ – только в каждом десятом случае (10,6%) [4].

Таким образом, согласно данным официальной статистики, у населения России преобладают хронические, следовательно, прогностически более благоприятные формы ИБС. Но тогда необъяснимым остается факт столь высокой смертности от ИБС в нашей стране, которая превышает таковую в США в 2,6 раза [3, 4] и наряду с инсультом определяет сверхсмертность от болезней системы кровообращения и низкую продолжительность жизни населения России [1, 5, 6].

В формирование представлений о распространенности заболеваний и смертности от них в США и странах Западной Европы существенный вклад вносят эпидемиологические и клинические исследования [2, 3]. В России до настоящего момента основой статистической базы является отчетная документация лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) первичного звена и лишь в качестве дополнительного источника используются результаты регистров ИМ и в последние годы – регистров острого коронарного синдрома (ОКС). Однако во всех этих случаях заболеваемость ИБС, ИМ, ОКС и смертность от них регистрируются по фактам обращения за медицинской помощью или смерти. Полученные таким образом показатели

заболеваемости, описываемые в англоязычной литературе как "prevalence of self-reported cases" [3], априори не могут отражать реальную эпидемиологическую ситуацию.

Нельзя не учитывать, что в настоящее время динамично обсуждаются терминологические определения ИБС, ИМ, ОКС. Так, в 2007 г. пересмотрены определение, критерии диагностики и клиническая классификация острого ИМ [7–9]. В частности, к ИМ была отнесена внезапная сердечная смерть, в случае ее возникновения до взятия крови на биомаркеры некроза миокарда или в период, когда уровень биомаркера некроза миокарда еще не может быть повышен. При этом внезапная сердечная смерть может сопровождаться симптомами ишемии миокарда, "свежим" подъемом сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, признаками "свежего" тромба в коронарных артериях, выявленного при проведении ангиографии или на аутопсии.

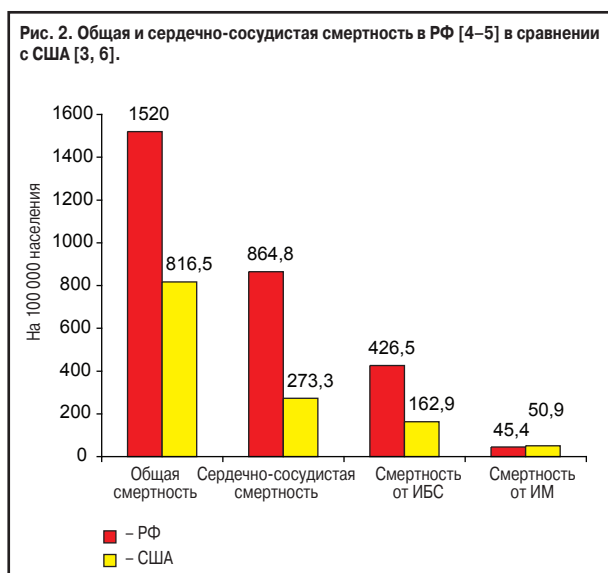
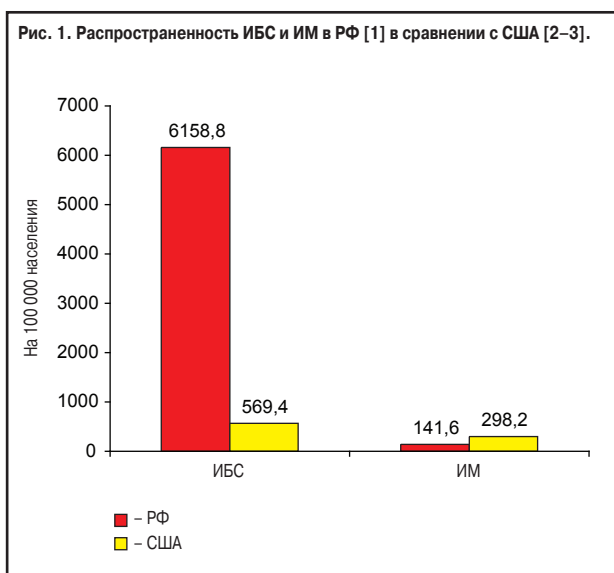
Еще одной проблемой, активно обсуждаемой в литературе, посвященной сопоставлению эпидемиологических данных разных стран [5], являются национальные различия в процедуре регистрации смерти. Эти различия существуют, хотя кодирование причин смерти выполняется на основании единого документа Всемирной организации здравоохранения – Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [10–11]. В России данная проблема до настоящего времени не изучалась.

В связи с вышеупомянутым организовано и в ряде регионов России проводится Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование Заболевания, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Первые результаты получены для Рязани.

#### Материалы и методы

В эпидемиологическое одномоментное исследование включили население Железнодорожно-





го района Рязани общей численностью 81 841 человек (из них 61 217 человек, или 74,8%, в возрасте 18 лет и старше), территориально прикрепленное к двум городским поликлиникам. Период наблюдения составил 6 мес – с 1 марта по 31 августа 2007 г.

В ходе исследования осуществлялось активное максимально возможное выявление случаев острых форм ИБС и последующее сопоставление полученных результатов с официально зарегистрированными данными. С точки зрения организации исследования в нем могут быть выделены три направления.

**1. Госпитальное направление.** Данное направление предполагало регистрацию всех случаев ОКС, по поводу которых больные, проживающие на территории Железнодорожного района Рязани, были госпитализированы в любые стационары города и области. Также учитывали случаи госпитализации по поводу ИМ при условии его развития в период с 1 марта по 31 августа 2007 г.

**2. Амбулаторное направление.** В рамках этого направления исследования осуществляли регистрацию всех случаев ОКС, впервые выявленных во время амбулаторного приема, при которых по тем или иным причинам не была выполнена госпитализация (главным образом по причине отказа от нее пациента).

**3. Анализ смертности вне ЛПУ.** Это направление в организационном плане является самым сложным и трудоемким. В течение всего периода исследования на основании документации областного ЗАГСа и двух поликлиник Железнодорожного района Рязани регистрировали все случаи смерти населения этого района. В последующем для подтверждения или уточнения причины смерти каждый случай анализировали коллегиально рабочей группой в составе руководителя исследования, ответственного по району исполнителя, исследователей, проводящих анализ документации и интервьюирование участковых терапевтов, родственников умерших и врачей поликлиники, отделения функциональной диагностики, патологоанатома или судебно-медицинского эксперта. При решении вопроса о причине смерти приоритет отдавали инфор-

мации, отраженной документально – в медицинском свидетельстве о смерти (форма 106/у-98), отчетной документации врача скорой медицинской помощи (СМП), амбулаторных картах, историях болезни, протоколах аутопсии. Однако в связи с нередкими противоречиями в этих документах в каждом случае проводили еще и интервьюирование родственников умершего и участкового врача по заранее разработанному алгоритму с протоколированием полученных данных. В связи с этическими сложностями контакта с родственниками умерших/погибших и отсутствием в ряде случаев уверенности в адекватности получаемой информации к окончательному анализу было представлено интервью для 394 (72%) случаев.

На основании данных о диагнозах, указанных в историях болезни и амбулаторных картах, а также о причинах смерти, зарегистрированных в медицинском свидетельстве о смерти, были рассчитаны официально регистрируемые показатели заболеваемости с острыми формами ИБС и смертности от острых форм ИБС. В свою очередь на основании данных по проводимой исследователями регистрации случаев острой ИБС (госпитальное и амбулаторное направления исследования), а также углубленному анализу причин смерти населения Железнодорожного района Рязани (внегоспитальное направление) были рассчитаны уточненные показатели распространенности острых форм ИБС и смертности от острых форм ИБС.

В качестве отдельного направления работы параллельно с решением эпидемиологических задач проводили анализ существующей системы регистрации смерти и качества оформления медицинского свидетельства о смерти (форма 106/у-98).

## Результаты

За 6 мес наблюдения населения Железнодорожного района Рязани умерли/погибли 547 человек, из них 284 (51,9%) мужчины, средний возраст 64,8 (95% доверительный интервал, 34,4–95,2 года) года, и 263 женщины, средний возраст 75 (48,3–101,7 года) лет. Таким образом, общая смертность лиц 18 лет и старше за 6 мес состави-

Рис. 3. Структура общей смертности населения Железнодорожного района Рязани, по данным медицинских свидетельств о смерти (n=547).

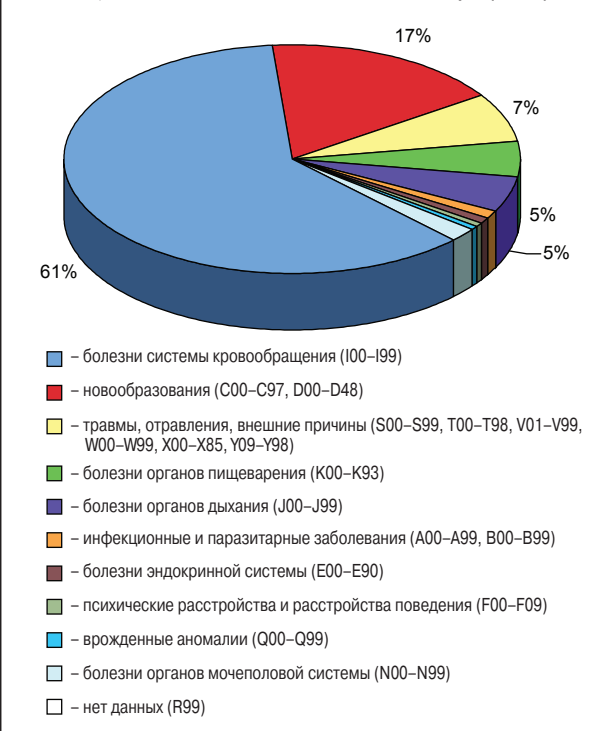
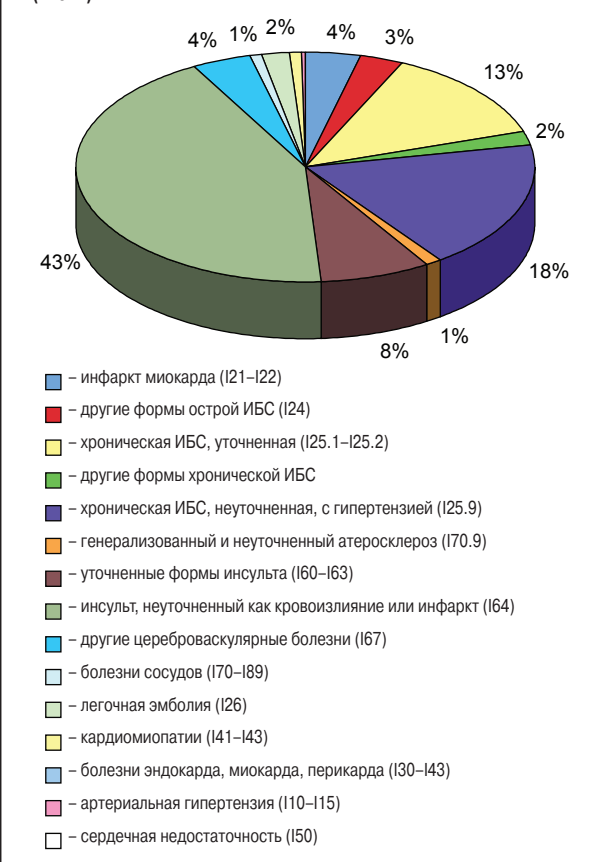


Рис. 4. Структура сердечно-сосудистой смертности населения Железнодорожного района Рязани, по данным медицинских свидетельств о смерти (n=344).



ла 893,6 на 100 000 взрослого населения, что с учетом детской и подростковой смертности, составляющей 1,6% от общей смертности [1, 12], эквивалентно 679,4 на 100 000 всего населения.

В 30,7% случаев умершим/погибшим было проведено патолого-анатомическое исследование

или судебно-медицинская экспертиза, при этом частота аутопсий умерших в стационаре и вне ЛПУ существенно не различалась – 28,3 и 31,3% соответственно ( $p>0,05$ ).

Анализ показателей официальной статистики за период с 1 марта по 31 августа 2007 г. выявил следующие закономерности. Лидирующее место (61,1%) среди причин смерти у лиц 18 лет и старше ожидаемо заняли сердечно-сосудистые заболевания, второе место (17%) – онкологическая патология, третье (6,9%) – травмы, отравления и другие внешние причины (рис. 3).

В абсолютных цифрах за 6 мес смертность от болезней системы кровообращения лиц 18 лет и старше составила 547,3 на 100 000 взрослого населения, что с учетом детской и подростковой сердечно-сосудистой смертности эквивалентно 411,8 случая на 100 000 всего населения за полгода, или 59% от общей смертности всех возрастных групп населения. Абсолютно большую часть (95%) официально зарегистрированной смертности от болезней системы кровообращения составили две группы заболеваний (рис. 4) – ИБС (134 случая, 40,1%) и цереброваскулярные болезни (184 случая, 55,1%).

Согласно официальным данным, за 6 мес наблюдения зарегистрировано 35 случаев нефатального ИМ, 13 случаев фатального ИМ (12 случаев в стационаре, 1 случай в поликлинике) и 10 смертей от других острых форм ИБС (рис. 5). Таким образом, частота выявления ИМ составила 58,65 случая на 100 тыс. всего населения или 78,4 случая на 100 тыс. взрослого населения за 6 мес. При этом, по официальным данным, умерли 27,1% больных ИМ, из них на догоспитальном этапе – только 7,6%. В итоге доля ИМ в структуре смертности от ИБС составила 9,7%. Если рассматривать все острые формы ИБС в целом, то они определили 17,2% смертей от ИБС в качестве причины смерти были указаны хронические и "неуточненные" формы ИБС. Внегоспитальная смертность при острых формах ИБС зарегистрирована на уровне 19%.

Случаи смерти в стационарах составили 17,6% от общего количества смертей за изучаемый период. При этом на госпитальном направлении исследования проведенный анализ не выявил незарегистрированных фатальных случаев острых форм ИБС. Случаев неучтенного нефатального ИМ не было выявлено ни на госпитальном, ни на амбулаторном направлениях исследования.

Совершенно иная картина наблюдается с выявляемостью и/или регистрацией острых форм ИБС, в том числе ИМ, если они являются причиной смерти вне ЛПУ, т.е. остальных 82,4% всех смертей. Прежде чем анализировать структуру этого показателя, целесообразно рассмотреть: каким образом осуществляется установление причины смерти, если человек погибает/умирает вне ЛПУ.

Во-первых, направление на аутопсию выдается главным образом для исключения криминальных причин смерти. Как правило, ни участковый врач, ни родственники больного не заинтересованы в проведении вскрытия с целью диагностического поиска. Следствием этого явилось то, что при общем уровне вскрытий 31,3% для подтверждения сердечно-сосудистой причины смерти аутопсию проводили лишь в 23,4% случаев (рис. 6). В осталь-





# ОСМО-Адалат®



**БОЛЬШЕ,  
ЧЕМ ПРОСТО  
КОНТРОЛЬ  
АРТЕРИАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ**



**Высокая эффективность  
снижения артериального давления**

**Доказанная способность уменьшать  
риск сердечно-сосудистых осложнений**

**ОСМО-АДАЛАТ** - таблетки, покрытые оболочкой с контролируемым высвобождением по 30 и 60 мг нифедипина. **Показания.** Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения); артериальная гипертензия. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину, беременность и период лактации, кардиогенный шок, одновременное назначение с рифампицином, выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст), наличие илеостомы после проктокоэктомии, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью.** Сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз, субаортальный стеноз, острый инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью, выраженная брадикардия, печеночная недостаточность, тяжелые нарушения мозгового кровообращения, легкая и умеренная артериальная гипотензия, стеноз любого отдела желудочно-кишечного тракта, пожилой возраст, у пациентов со злокачественной артериальной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе. **Способ применения и дозы.** Принимать внутрь. Начальная доза 30 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза может остаться равной 30 мг 1 раз в сутки или ее можно постепенно увеличить до 60 мг 1 раз в сутки и даже до 120 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени тяжести заболевания и индивидуальной реакции пациента.

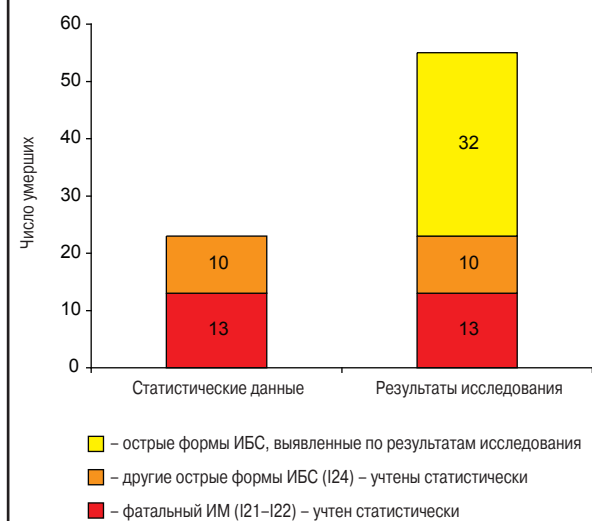
Продолжительность лечения определяется врачом. Подробную информацию о препарате см. в инструкции по применению препарата.

ЗАО "АО Шеринг", полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России  
Юр. адрес: 103009, г. Москва, ул. Тверская, д. 10, стр. 3.  
Факт. адрес: 129090, г. Москва, ул. Дурова, д. 26/1  
Тел.: (495) 231 12 00, факс: (495) 231 12 02





Рис. 5. Смертность от острых форм ИБС: сопоставление данных статистики и результатов исследования.



ных случаях диагноз устанавливал ретроспективно врач поликлиники, который мог не видеть больного неопределенно долгое время. При этом единственным документом, на основании которого формулировался посмертный диагноз, была амбулаторная карта умершего.

Во-вторых, несмотря на то что в 76% случаев смерти вне ЛПУ вызывалась СМП, диагноз ее врача, располагающего наибольшим объемом достоверной информации об обстоятельствах смерти, не имел существенного значения при формулировании причины смерти врачом поликлиники. В частности, в 14,5% от всех вызовов врач СМП диагностировал не сердечно-сосудистое, а онкологическое заболевание в терминальной стадии, хронический алкоголизм, сахарный диабет и его осложнения, бронхиальную астму и т.д. Еще в 3,6% случаев врачом СМП было документально зарегистрировано острое состояние, отвечающее критериям ОКС или внезапной сердечной смерти. Однако во всех вышеперечисленных случаях (14,5%+3,6%=18,1%) при заполнении медицинского свидетельства о смерти в поликлинике в качестве причины смерти была указана "хроническая ИБС неуточненная" (код по МКБ-10 I25.9) или "инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт" (код I64). Следует особым образом отметить, что ни в одном из этих случаев не была выполнена аутопсия.

В-третьих, в случае смерти вне ЛПУ выполняется судебно-медицинская экспертиза, а не патолого-анатомическое исследование, следовательно, основная цель аутопсии состоит в возможной верификации криминальной смерти и обстоятельств ее возникновения. При этом оснащение судебно-медицинских и патолого-анатомических учреждений не позволяет осуществлять полноценный диагностический поиск. В частности, отсутствуют возможности рутинного использования методик окрашивания для выявления очагов ишемии, повреждения и некроза миокарда, в том числе в первые минуты его развития, что существенно снижает вероятность диагностики ИМ.

Следствием этих обстоятельств является сочетание высокой частоты (46 случаев, 68,7%) диагностики ИБС с низкой частотой диагностики острых форм ИБС при проведении аутопсии умер-

Рис. 6. Способ диагностики сердечно-сосудистых заболеваний как причины смерти (n=344).



ших вне ЛПУ. Так, только в одном случае диагноз был зарегистрирован как "острая ИБС неуточненная" (код I24.9) и еще в одном случае – как "другие формы острой ИБС" (код I24.8). Во всех остальных 44 случаях диагноз сформулирован как хронические формы ИБС, а именно "атеросклеротическая болезнь сердца" (код I25.1) или "другие формы хронической ИБС" (код I25.8). ИМ по результатам проведения вскрытия умерших вне ЛПУ не был диагностирован ни в одном случае.

Проведенный анализ по уточнению причин смерти во многих случаях не подтвердил диагноз, указанный в медицинском свидетельстве о смерти. В первую очередь это касается случаев, когда официально были зарегистрированы в качестве причины смерти хронические формы ИБС или "инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт" (код I64).

В частности, анализ случаев смерти от хронических форм ИБС показал, что в 16 (15,8%) из 101 случая с высокой долей вероятности к смертельному исходу привело не сердечно-сосудистое заболевание, а хронический алкоголизм, онкологический процесс, туберкулез и др. В то же время в 22 (21,8%) случаях из 101 имела место клиника, соответствующая критериям ОКС, внезапной сердечной смерти. В 23 (22,8%) случаях с высокой долей вероятности можно предполагать, что первоначальной причиной смерти явилась декомпенсация при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако, как известно, в России ХСН указывается в рубрике диагноза "осложнения основного заболевания" и, следовательно, формально не может рассматриваться как основная причина смерти, которой должна соответствовать нозология, указанная в рубрике "основное заболевание". В результате во всех 23 случаях смерти от ХСН врачи, выполнив инструкции, указали и зашифровали по МКБ-10 не ХСН, а основное заболевание, т.е. какую-либо форму хронической ИБС.

Еще 5% пациентов, умерших от хронических форм ИБС, неопределенно долго не обращались за медицинской помощью, не вызвали СМП или были одиноки, что затрудняет установление любого диагноза без проведения аутопсии. В остальных 34,6% случаев имеющаяся информация по объективным причинам не подлежит анализу по уточнению причины смерти.

По аналогичной схеме был проведен анализ 131 случая смерти от "инсульта, не уточненного как

кровоизлияние или инфаркт” (код I64). В первую очередь следует отметить, что ни в одном случае не было проведено вскрытие. Анализ ситуации показывает, что с большой долей вероятности клиника остроого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) имела место менее чем в половине (46,6%) случаев. В 4 (3%) случаях была высоковероятна не сердечно-сосудистая причина смерти, а именно хронический алкоголизм (в 2 случаях), сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких. В 46,6% случаев СМП не вызывали, при этом результаты опроса родственников не давали оснований полагать хотя бы о каких-то симптомах ОНМК/инсульта. В 5 (3,8%) случаях описанные родственниками симптомы, предшествовавшие смерти, соответствовали признакам ОКС или внезапной сердечной смерти.

Также были проанализированы все случаи судебно-медицинского исследования лиц, умерших/погибших вне ЛПУ. Исследователи выявили 5 случаев описания в заключительном патолого-анатомическом диагнозе признаков острой формы ИБС, например ”острая очаговая ишемическая дистрофия миокарда”, ”крупноочаговое неравномерное кровенаполнение миокарда”. Однако в последующем данные случаи были зашифрованы в учреждении судебно-медицинской экспертизы или, что вероятнее, в отделе медицинской статистики как осложнение разных вариантов основного заболевания. В частности, как ”сердечная недостаточность неуточненная” (I50.9) или как хроническая ИБС (I25.1–I25.2). В одном из этих случаев шифр в акте о смерти ЗАГС был указан как R99 – ”другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти”.

Таким образом, уточнение причин смертельных исходов выявило более низкий уровень сердечно-сосудистой смертности от общей смертности среди лиц 18 лет и старше (57,4%) вместо зарегистрированных официально 61,1% ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о тенденции к необоснованной в ряде случаев диагностике заболеваний системы кровообращения в качестве причины смерти.

У 16 человек, умерших, согласно медицинскому свидетельству о смерти, от ИБС, с высокой долей вероятности можно говорить о причине смерти, не связанной с патологией сердца и сосудов. Еще у 23 человек причиной смерти явилась ХСН, а не ИБС. Таким образом, в 29,1% случаев имел место необоснованный диагноз ИБС как причина смерти (в 95 случаях вместо 134, зарегистрированных статистически;  $p < 0,01$ ).

С другой стороны, в процессе углубленного анализа выявлено 32 высокодостоверных случая смерти от острых форм ИБС вне ЛПУ (см. рис. 6). С учетом этого обстоятельства уровень смертности от острых форм ИБС увеличился в 2,4 раза и составил 55 случаев против 23 зарегистрированных статистически случаев ( $p < 0,001$ ). Кроме того, доля догоспитальной смертности в структуре смертности от острых форм ИБС увеличилась до 61,1%, что существенно превышает статистические данные (19,0%;  $p < 0,001$ ), а также значительно изменилась структура смертности от ИБС в целом. По уточненным данным, почти в половине (46,6%) случаев она обусловлена острыми формами ИБС.

В качестве четвертого отдельного направления работы было изучение соответствия запол-

нения медицинского свидетельства о смерти (форма 106/у-98) инструкции к МКБ-10 [13] и отечественным нормативным актам [14–16]. При этом были выявлены следующие основные проблемы и погрешности:

- посмертный диагноз вносился без соответствия рубрикам в разделе ”Причина смерти”;
- шифровалось не основное заболевание (например, ”инфаркт миокарда”), а непосредственная причина смерти (например, ”сердечная недостаточность”);
- в качестве основной причины смерти указывались ”ИБС” или ”ЦВБ” – термины, объединяющие целый ряд различных нозологических форм и поэтому не имеющие собственного шифра, но которые тем не менее врачами шифровались как I25.9 – ”хроническая ИБС неуточненная” и I67 – ”другие цереброваскулярные болезни”;
- в 20,6% случаев использовался термин ”неуточненный диагноз” (с шифром ”.9”) без последующего проведения патолого-анатомического или судебно-медицинского исследования.

### Обсуждение

Уровень сердечно-сосудистой смертности в Рязанском регионе (1072,4 на 100 000 населения) несколько превышает этот показатель для Центрального федерального округа (999,5 на 100 000) и еще в большей степени превышает средний уровень смертности от болезней системы кровообращения по РФ в целом (864,8 на 100 000) [5, 12].

Более низкая сердечно-сосудистая смертность (823,5 на 100 000 населения) населения Железнодорожного района Рязани может быть обусловлена особенностями исследуемой когорты. Во-первых, анализировали заболеваемость и смертность населения района областного центра, которые примерно на 20% ниже, чем у жителей сельской местности [1]. Во-вторых, определенное влияние могло оказать и то, что большинство населения Железнодорожного района Рязани проживает в непосредственной близости от ЛПУ как общего профиля, так и высокоспециализированного.

Проведенный анализ на примере одного административного района Рязани позволил выявить ряд существующих проблем, решение которых позволит оптимизировать ситуацию со статистическим анализом смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Во-первых, отмечена низкая частота (30,7%) проведения аутопсий, что существенно ограничивает получение достоверных эпидемиологических данных. Известно, что минимальный процент вскрытий, позволяющий объективно анализировать данные смертности, не должен быть ниже 33–35% от числа всех умерших. При этом в реальных условиях для получения адекватных статистических данных этот процент должен быть увеличен примерно вдвое из-за возможности ошибок, связанных с качеством проведения патолого-анатомических вскрытий [17, 18].

Во-вторых, требуется существенное улучшение технического оснащения учреждений судебно-медицинской экспертизы и патолого-анатомических отделений с внедрением современных высокоточных и специфичных методик диагностики ИМ, в том числе в первые минуты его развития, например макро- и микроскопическое ис-

следование с использованием красителей, выявляющих даже минимальные зоны ишемии, повреждения и некроза миокарда.

В-третьих, имеют место ошибочные стереотипы заполнения медицинского свидетельства о смерти (форма 106/у-98). В частности, четко прослежена тенденция к установлению в качестве основной причины смерти "малоспецифичных" терминов ("ИБС" и "ЦВБ"), несмотря на то что, согласно инструкции к МКБ-10, "специфичность" является важнейшим критерием выбора диагноза для регистрации основной причины смерти [13]. В последующем в отделе статистики более широкое понятие ("ИБС") в силу отсутствия для него собственного шифра по МКБ-10 кодируется как более узкая, специфичная форма заболевания, традиционно как "хроническая ИБС неуточненная" (I25.9), что приводит к статистической "потере" случаев острых форм ИБС. Кроме того, использование "неуточненных" диагнозов (с шифром ".9") без проведения аутопсии можно расценивать как ошибочную практику [17, 18].

В-четвертых, выявлен существенно более высокий уровень догоспитальной смертности от острых форм ИБС (61,1% против официальных статистических 19,0%;  $p < 0,001$ ), что позволяет говорить о необходимости разработки целого комплекса мер по повышению уровня информированности населения о симптомах острой сердечной патологии и порядке действий при ее появлении, а также о совершенствовании оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе.

И наконец, в-пятых, проведенный анализ показал необоснованно частое использование диагноза ИБС, обозначаемого в качестве основной причины смерти, что во многом обуславливает тен-

денцию к завышению показателей сердечно-сосудистой смертности.

Представленные данные являются итогом работы по Рязанскому центру за первое полугодие исследования. В настоящее время обрабатываются результаты по второму полугодию, а также по другим регионам (Шахты, Ханты-Мансийск, Воронеж).

#### Литература

1. Заболевательность населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть II. М., 2007.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85–151.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации – 2006 год. Статистические материалы. М., 2007.
5. Европейский союз и Россия. Статистические сопоставления 1995–2005. Стат. сб. Росстат. М.: ИИЦ "Статистика России", 2007.
6. National Vital Statistics Reports. Vol. 55, No. 19, August 21, 2007. [cdc.gov/nchs](http://cdc.gov/nchs).
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–53.
8. Roger VL, Killian JM, Weston SA et al. Redefinition of myocardial infarction. Prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006; 114: 790–7.
9. Alpert JS, Thygesen K. A call for Universal definitions in cardiovascular disease. *Circulation* 2006; 114: 757–8.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т. 1 (ч. 1). Женева: ВОЗ, 1995.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т. 1 (ч. 2). Женева: ВОЗ, 1995.
12. Здоровоохранение Рязанской области 2007. Статистический сборник. Рязань, 2007.
13. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т. Сборник инструкций. Женева: ВОЗ, 1995.
14. Приказ МЗ РФ №398 от 04.12.1996 г. "О кодировании (шифровке) причин смерти в медицинской документации".
15. Приказ МЗ РФ №170 от 27.05.1997 г. "О переходе органов и учреждений здравоохранения РФ на МКБ-10".
16. Приказ МЗ РФ №241 от 07.08.1998 г. "О совершенствовании медицинской документации, удостоверяющей случаи рождения и смерти в связи с переходом на МКБ-10".
17. Авдандилов ГГ, Зайратьянц ОВ, Кактурский ЛВ. Оформление диагноза. М.: Медицина, 2004.
18. Зайратьянц ОВ. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991–2000 гг.). Арх. пат. Приложение, 2002.

Е.П.Панченко<sup>1</sup>, Ю.А.Михеева<sup>1</sup>, Д.А.Сычев<sup>2</sup>,  
И.В.Игнатъев<sup>2</sup>, Е.С.Кропачева<sup>1</sup>, Ю.М.Булытова<sup>1</sup>

## Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования)

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова,  
<sup>2</sup>Филиал "Клиническая фармакология" НЦ БМТ РАМН, Москва

**E.P.Panchenko<sup>1</sup>, Yu.A.Mikheyeva<sup>1</sup>, D.A.Sychev<sup>2</sup>, I.V.Ignatyev<sup>2</sup>,  
E.S.Kropacheva<sup>1</sup>, Yu.M.Bulytova<sup>1</sup>**

### A NEW APPROACH TO INCREASING THE SAFETY OF WARFARIN TREATMENT: RESULTS OF A PHARMACOGENETIC STUDY

<sup>1</sup>AL. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Moscow  
<sup>2</sup>Branch "Clinical Pharmacology" Research Center of BMT, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Антагонисты витамина К (АВК) являются антикоагулянтами-долгожителями, которые и по сей день являются единственными препаратами для длительного лечения и "золотым стандартом" для

профилактики тромбоемболий у больных с мерцательной аритмией и больных с искусственными клапанами сердца, а также для длительного лечения венозных тромбозов и врожденных тромбофилий.



Доказательная база эффективности АВК была получена с кумариновыми производными, в частности с варфарином. Варфарин является препаратом выбора из-за лучших фармакокинетических свойств и более предсказуемого антикоагулянтного действия, а производные индандиола рассматриваются в качестве альтернативы варфарину только в случае непереносимости препаратов кумаринового ряда.

При известной эффективности АВК обладают и недостатками, ограничивающими их применение. Среди них следует упомянуть серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет около 1,5% в год, узкое терапевтическое окно и необходимость регулярного лабораторного контроля. Кроме того, одновременный с варфарином прием ряда лекарственных препаратов, наличие связанной с заболеваниями печени гипопротейнемии, усугубление хронической сердечной недостаточности и пожилой возраст пациентов могут сказываться на величине поддерживающей дозы варфарина. Исследования показали, что суммарная недельная терапевтическая доза варфарина у разных больных может составлять от 10 до 30 и даже 80 мг. Хорошо также известно, что на величину поддерживающей дозы варфарина оказывают влияние продукты, содержащие витамин К, и способ их кулинарной обработки.

Как известно, варфарин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: (S)- и (R)-варфарина. Фармакологически (S)-варфарин в 3–5 раз более активен, чем (R)-варфарин, и метаболизируется до 7-гидроксиварфарина изоферментом цитохрома *P-450 2C9* (*CYP2C9*) [1, 2]. *CYP2C9* является ключевым ферментом биотрансформации варфарина [3].

Исследования последних лет показали, что существуют генетические факторы, влияющие на чувствительность больных к варфарину. В частности, полиморфизмы генов, контролирующих цитохром *P-450 2C9* (участвующий в метаболизме S-изомера варфарина) и молекулу – мишень варфарина витамин К – эпоксид-редуктазу (*VKORC1*), оказывают влияние на чувствительность пациента к препарату. Более того, оказалось, что распространенность перечисленных полиморфизмов в европейской популяции встречается довольно часто.

Единичные исследования [4, 5] показали, что наличие полиморфизмов цитохрома *P-450 2C9*: *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C9\*4*, *CYP2C9\*5* и *VKORC1* (генотип AA по полиморфному маркеру *G3673A*) связывается со снижением поддерживающей дозы варфарина и учащением геморрагических осложнений в дебюте лечения.

Наиболее распространенным из клинически значимых аллелей гена изофермента *P-450 2C9* является *CYP2C9\*1*, называемый "диким" типом, а наиболее распространенными функционально дефектными в европейской популяции являются *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* (20–30%) [6, 7]. Частота выявления этих полиморфизмов (*CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*) у монголоидов и негроидов крайне низка. Единичные исследования свидетельствуют, что распространенность этих аллелей в российской популяции схожа с таковой в европейской популяции [4, 8].

Целью нашего исследования было изучение частоты выявления полиморфизмов цитохрома *P-*

Рис. 1. Частота обнаружения полиморфизмов *CYP2C9* в московской популяции.

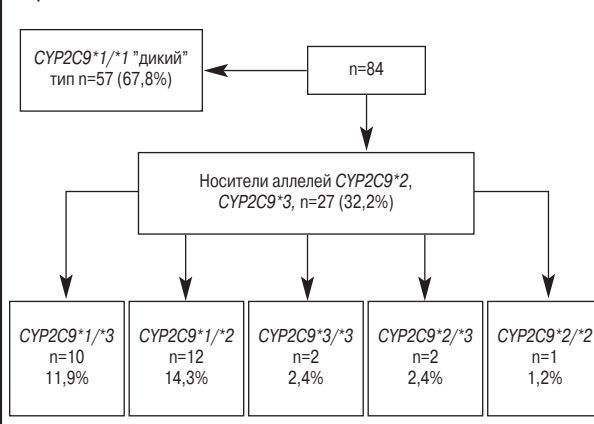
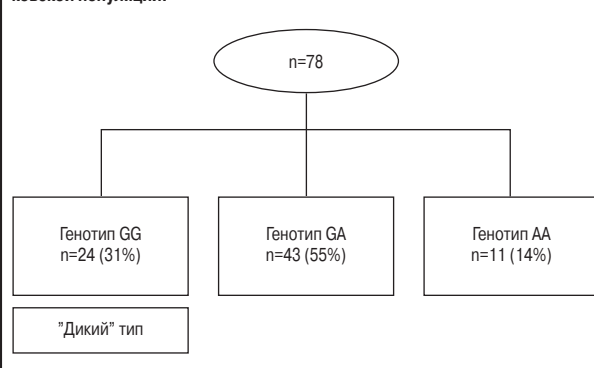


Рис. 2. Частота обнаружения полиморфизмов гена *VKORC1 G3673A* в московской популяции.



*450 2C9* (*CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C9\*4*, *CYP2C9\*5*) и *VKORC1* (генотип AA) у больных московской популяции, нуждающихся в лечении варфарином, а также влияние носительства аллельных их комбинаций на величину поддерживающей дозы варфарина, повышения междунородного нормализованного отношения (МНО) и частоту развития геморрагических осложнений во время лечения.

## Материалы и методы

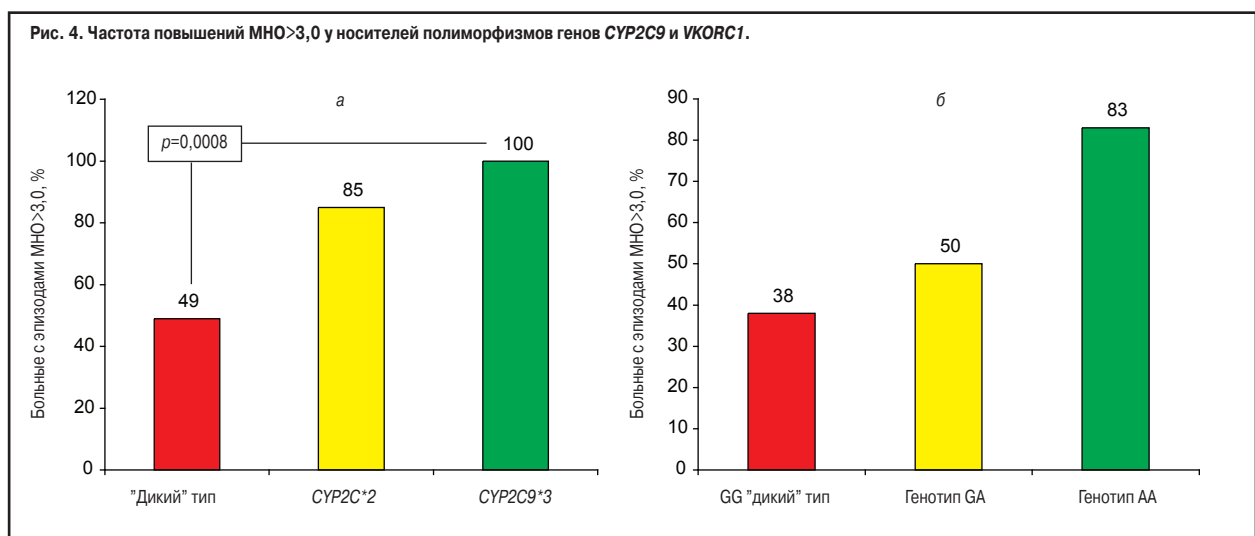
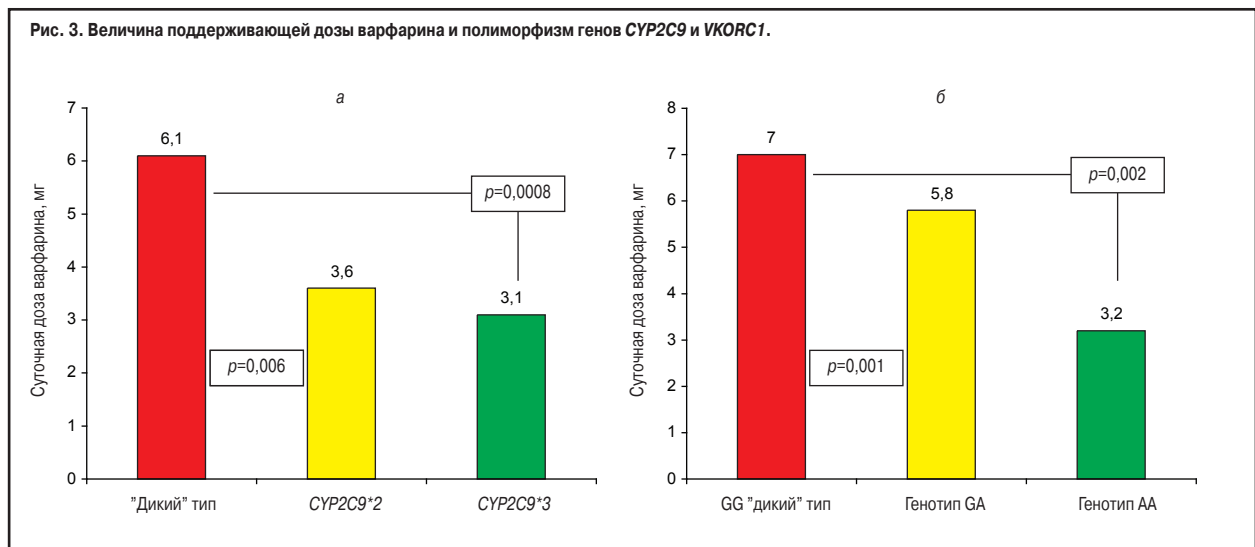
В исследование включили 84 пациента (45 мужчин и 39 женщин в возрасте  $63 \pm 10,5$  года) с наличием показаний к лечению варфарином.

Все пациенты к моменту обследования получали варфарин ("NYCOMED", Норвегия) в подобранной дозе: 26 больных в течение 1 мес, 56 – в течение 1 года, 2 пациента в течение 3 мес. Целевое значение МНО – 2,5. Стартовая доза препарата в большинстве случаев составляла 5 мг в сутки, далее ее корректировали в соответствии со значениями МНО.

Дозу варфарина считали подобранной при достижении стабильного терапевтического уровня гипокоагуляции (МНО 2,0–3,0). После подбора адекватного уровня гипокоагуляции контроль уровня протромбина с расчетом МНО производили 1 раз в месяц одновременно с врачебным осмотром.

МНО определяли с помощью тромбопластина фирмы "Технологический стандарт" (Россия) с индексом чувствительности (МИЧ) 1,3.

Определение носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов



(ПЦР-ПДРФ), предварительно выделив ДНК из лейкоцитов крови. Исследование аллельных вариантов гена *CYP2C9* провели у всех 84 больных, гена *VKORC1* – у 78 из них.

В исследование не включали пациентов, принимавших лекарственные средства, повышающие концентрацию варфарина в плазме крови.

Статистическую обработку выполняли методами непараметрической статистики (метод Манна–Уитни, точный критерий Фишера) с помощью пакетов программ Biostat, Statistica 5.5. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов рассчитывали по общепринятым формулам, использовали специальный калькулятор [9] для расчета отношения шансов. Результаты представлены как  $M \pm SD$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки геморрагических осложнений (ГО) использовали классификацию S.Fihn [10] с выделением больших и малых ГО.

**Клиническая характеристика больных.** Показаниями к назначению варфарина были мерцательная аритмия (МА) с наличием не менее одного фактора риска тромбоэмболических осложнений у 71 (84,5%) больного, тромбозы глубоких вен голени – у 4 (4,8%), наличие протезированного клапана – у 4 (4,8%) и тромбоз полости левого желудоч-

ка у 5 (5,9%) человек. Среди обследованных 52 (73%) страдали постоянной формой МА, 19 (27%) пациентов имели пароксизмальную форму МА.

Основными заболеваниями у обследованных были артериальная гипертония – АГ – (74%), ИБС (1%), кардиомиопатии/миокардиты (6%), изолированная МА (19%). Среди факторов риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных МА были возраст старше 65 лет (56%), АГ (74%), ИБС (29%), перенесенные ранее ишемический инсульт/системные тромбоэмболии (7%), сердечная недостаточность (12%), сахарный диабет (7%), сочетание двух факторов риска и более наблюдали у 94% обследованных.

Пациентов с наличием печеночной недостаточности в исследование не включали.

## Результаты

Генотип *CYP2C9*\*1/\*1 был обнаружен у 67,8% обследованных пациентов (рис. 1). Из других генотипов наиболее часто встречались гетерозиготы *CYP2C9*\*1/\*2 (14,3%) и *CYP2C9*\*1/\*3 (11,9%). Гомозиготы *CYP2C9*\*2/\*2 и *CYP2C9*\*3/\*3 были обнаружены у 1,2 и 2,4% пациентов соответственно. У 2 (2,4%) пациентов был обнаружен генотип *CYP2C9*\*2/\*3.

Генотипирование по *VKORC1* (полиморфный маркер G3673A) обнаружило наличие генотипа GG ("дикий" тип) у 24 (31%) больных, генотип GA

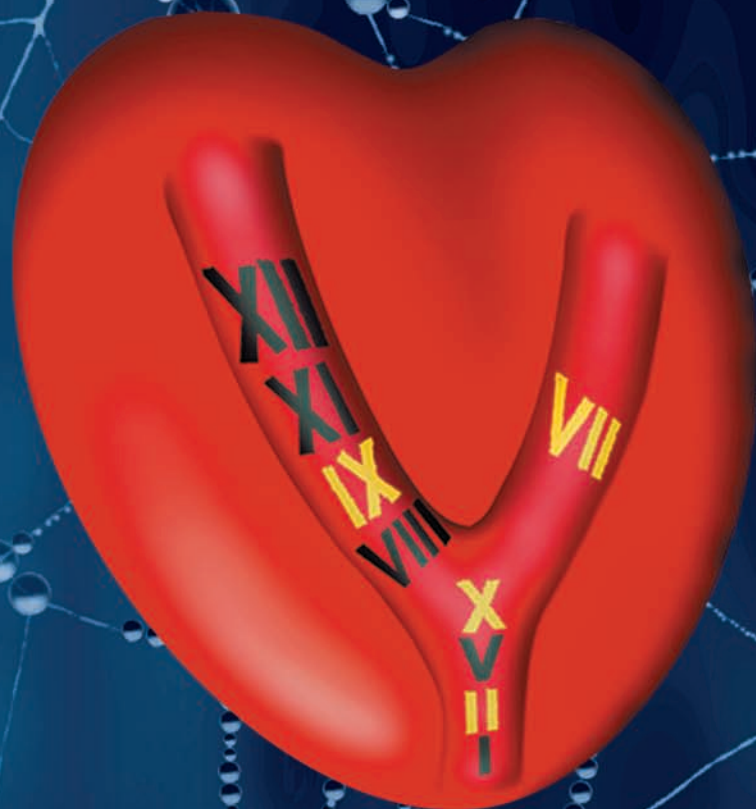
# Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

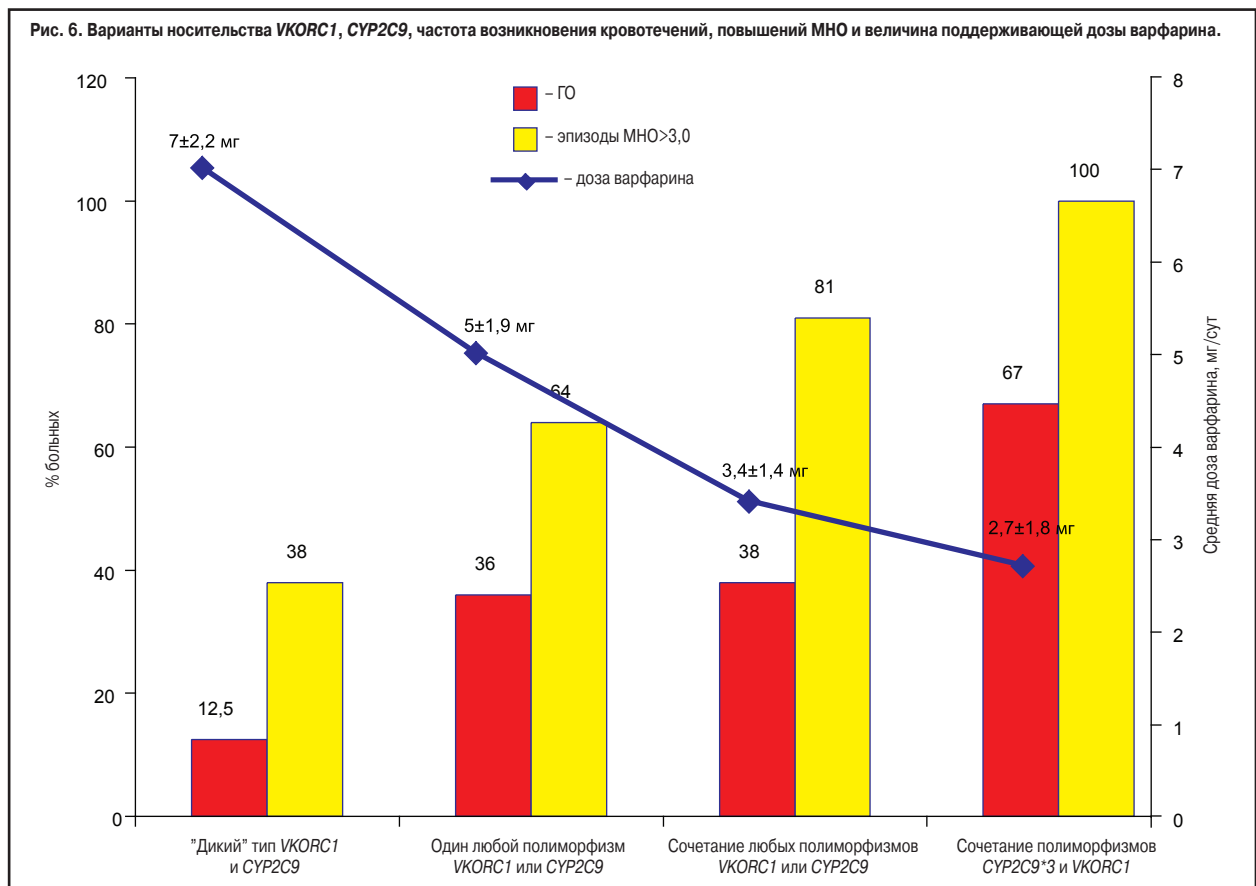
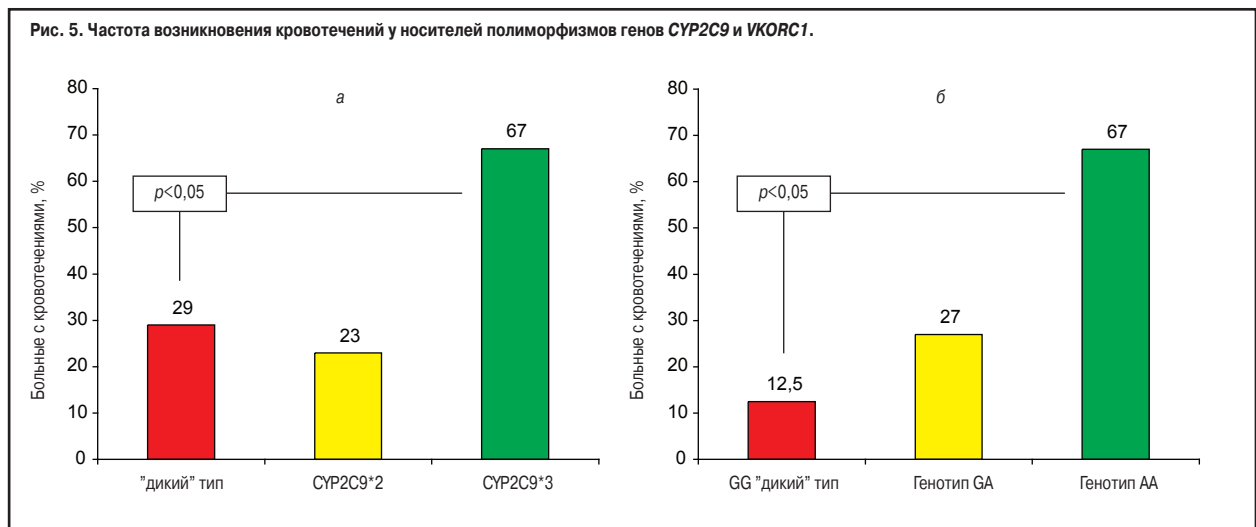
## Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

## Лечение и профилактика тромбозов и эмболии







**Предикторы возникновения кровотечений при лечении варфарином (результаты пошагового дискриминантного анализа)**

Предикторы	F	p
Носительство AA и/или <i>CYP2C9</i> *3	4,4	0,04
Среднее МНО при лечении варфарином более 2,5	4,4	0,04
Женский пол	6,8	0,01
ИБС	6,3	0,01

– у 55% (43), а генотип AA – у 11 (14%) больных (рис. 2). Учитывая, что у ряда больных отмечено сочетание полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*, для исключения влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* при изучении роли полиморфизмов *VKORC1* мы проанализировали лишь носителей "дикого" типа *CYP2C9* (n=52).

Средняя доза варфарина, поддерживающая адекватный уровень МНО, была связана с генотипом

*CYP2C9* и оказалась выше у пациентов с генотипом *CYP2C9* \*1/\*1, чем у больных с генотипом *CYP2C9*\*1/\*2 (рис. 3, а): 6,1 и 3,6 мг/сут соответственно ( $p=0,006$ ), и пациентов, имеющих генотип *CYP2C9*\*1/\*3: 6,1 и 3,1 мг/сут соответственно ( $p=0,0008$ ). Наши данные (рис. 3, б) показали, что терапевтическая доза варфарина, поддерживающая адекватный уровень МНО, была связана и с генотипом *VKORC1*. Она оказалась минимальной у пациентов с генотипом AA в сравнении с дозой у пациентов с "диким" типом (генотип GG): 3,2 ± 1,15 и 7 ± 2,18 мг/сут соответственно ( $p=0,001$ ) и у пациентов, имеющих генотип GA: 3,2 ± 1,15 и 5,8 ± 1,67 мг/сут соответственно ( $p=0,002$ ).

Количество значений МНО, выходящих за верхний предел терапевтического диапазона (>3,0) в период лечения варфарином, для групп с различ-

ными генотипами *CYP2C9* и *VKORC1* представлена на рис. 4.

В период лечения эпизоды увеличения МНО выше 3,0 отмечены у всех носителей аллелей *CYP2C9* \*3, у большинства (86%) носителей аллеля *CYP2C9* \*2 и только у 49% носителей нормального ("дикого") генотипа (см. рис. 4, а). Частота увеличения МНО выше 3,0 зависела и от генотипа *VKORC1* (см. рис. 4, б), и у пациентов с генотипом AA она составила 83%, в то время как у больных-гетерозигот GA и носителей "дикого" типа (GG) 50 и 38% соответственно.

Частота возникновения кровотечений при лечении варфарином также зависела от носительства разных генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*. ГО возникли у 67% носителей аллелей *CYP2C9* \*3, 23% больных с аллелями *CYP2C9* \*2 и 29% носителей "дикого" типа (рис. 5, а). Повторные эпизоды ГО в период лечения также достоверно чаще возникали у носителей аллелей *CYP2C9* \*3, чем у гомозигот "дикого" типа, в 75 и 22% случаев соответственно ( $p=0,007$ ). Частота развития ГО также зависела и от носительства различных генотипов *VKORC1*. Чаще всего кровотечения возникали у носителей генотипа AA, чем у носителей генотипа GA и "дикого" типа: 67, 27 и 12,5% соответственно (рис. 5, б).

## Обсуждение

В наше исследование вошли пациенты, проживающие в Московском регионе, у которых частота выявления гомозигот "дикого" типа (*CYP2C9* \*1/\*1) составила 67,8%, а носителей аллелей *CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3 – 15,5 и 14,3% соответственно, что оказалось сравнимым с результатами исследований, проведенных среди европейского населения и в популяциях Воронежа и Санкт-Петербурга [4, 8, 11].

Мы получили убедительные свидетельства тому, что носители аллелей *CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3 по сравнению с носителями аллелей "дикого" типа требуют меньшей поддерживающей дозы варфарина, характеризуются более частым возникновением кровотечения и большей нестабильностью значений МНО.

Частота обнаружения полиморфизмов *VKORC1* G3673A в московской популяции также была нередкой: у 14% больных отмечен гомозиготный генотип AA, а у 55% – гетерозиготный генотип GA. Носители гомозигот аллеля A гена *VKORC1* (G3673A) при сравнении с носителями "дикого" типа и гетерозиготами характеризуются потребностью в меньшей поддерживающей дозе варфарина и большей частотой возникновения кровотечений во время лечения.

Для поиска предикторов развития кровотечений был проведен дискриминантный анализ, в который были включены показатели со значением  $p < 0,2$  по результатам однофакторного анализа. Этими показателями оказались возраст, женский пол, наличие ИБС, носительство генотипа AA и/или *CYP2C9* \*3, поддерживающая доза варфарина более 2,5 мг/сут, МНО при лечении варфарином более 2,5, значение  $\delta$  МНО > 1,0, бессимптомное повышение МНО > 4,0. Результаты пошагового дискриминантного анализа представлены в таблице.

Наряду с такими показателями, как женский пол, наличие ИБС и значения МНО > 2,5, носительство

генотипов AA (*VKORC1*) и/или *CYP2C9* \*3 оказались факторами риска ГО у больных, принимавших варфарин в течение 1 года.

Ограничениями нашего исследования является небольшая численность обследованных и отсутствие технической возможности выполнить исследование генотипов *VKORC1* (G3673A) у всех больных. Генотип GG *VKORC1* был обнаружен только у 24 больных, что не позволило нам проанализировать изолированное влияние полиморфизмов *CYP2C9* на частоту изменения изучаемых показателей.

Тем не менее даже наш небольшой по объему материал убедительно демонстрирует наличие взаимного влияния полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1* на величину поддерживающей дозы варфарина и частоту возникновения кровотечений (рис. б). Наши результаты указывают, что одновременное носительство полиморфизмов в генах *CYP2C9* и *VKORC1* (G3673A) требует минимальной поддерживающей дозы варфарина и является наиболее неблагоприятным в отношении риска возникновения кровотечений и нестабильности МНО.

Таким образом, генотипирование по *CYP2C9* и *VKORC1* перед насыщением варфарином может повысить безопасность лечения. Начальная (стартовая) доза варфарина у носителей функционально дефектных аллелей (*CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3), а также у носителей генотипа AA *VKORC1* должна быть меньше стандартной нагрузочной дозы, которая, как правило, составляет 5 мг/сут [2, 7, 14, 15]. В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы выбора начальной дозы варфарина в зависимости от полиморфизмов *CYP2C9* и гена *VKORC1* [16, 17].

## Литература

1. Кукес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004; 44.
2. Regal RE, Tsui V. Optimal understanding of warfarin: beyond the nomogram. *Pharm Ther* 2004; 29: 652–6.
3. Rettie AE, Jones JP. Clinical and toxicological relevance of *CYP2C9*: Drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 477–94.
4. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты *CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3 гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 6: 24–31.
5. Takahashi H, Wilkinson G, Caraco Y et al. Population differences in S-warfarin metabolism between *CYP2C9* genotype-matched Caucasian and Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 253–63.
6. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest* 2004; 126: 204S–33S.
7. Сычев Д.А., Стасяк Е.В., Игнатев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика изофермента цитохрома P-450 2C9. *Клин. фармакол. и тер.* 2005; 4: 60–3.
8. Gaikevitch E, Cascorbi I, Mrozikiewicz P et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 303–12.
9. Bland JM, Altman DG. *Statistics Notes: The odds ratio*. *Brit Med J* 2000; 320: 1468.
10. Fihn SD, McDonell M, Martin D. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study. *Ann Internal Med* 1993; 118: 511–20.
11. Sanderson S, Emery J, Higgins J. *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGeneT systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005; 7: 97–104.
12. Higashi MK, Veenstra DL et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690–9.
13. Peyvandif F, Spreafico M, Siboni S et al. *CYP2C9* genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 198–203.
14. Aitbal GP, Day C, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 *CYP2C9* with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717–9.
15. Ruano G, Bower B. The pharmacogenomics of warfarin administration. *Connecticut Medicine* 2006; 70: 251–2.
16. Tham LS, Gob BC, Nafziger A et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 346–55.
17. [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org).

Е.В.Шрейдер<sup>1</sup>, Р.М.Шахнович<sup>1</sup>, Е.И.Казначеева<sup>2</sup>,  
Е.Г.Босых<sup>2</sup>, Г.А.Ткачев<sup>2</sup>, М.Я.Руда<sup>1</sup>

## Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова,

<sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии, Москва

**Цель исследования.** Анализ прогностического значения уровней маркеров воспаления и NT-proBNP при различных методах лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материалы и методы.** В исследование включили 113 больных (94 мужчины и 19 женщин в возрасте 30–70 лет) с ОКС: 52 больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСнST) и 61 больной без подъема сегмента ST (ОКСбнST).

**Результаты.** Предвестниками неблагоприятного прогноза были при ОКСнST: повышение уровней NT-proBNP (относительный риск – ОР при выписке 1,2;  $p < 0,05$ ) С-реактивного белка – СРБ (ОР через 1 мес после выписки 1,3;  $p < 0,05$ ), а также повышение уровня CD40L (ОР на 3-и сутки 1,3;  $p < 0,05$ ). У больных с ОКСнST, которым проводили тромболитическую терапию, предвестниками неблагоприятного прогноза были повышенные уровни СРБ (ОР при выписке 1,3;  $p < 0,0001$ ) и фибриногена (ОР 1,2;  $p < 0,05$ ). У больных с первичной транслюминальной баллонной ангиопластикой (ТБКА) предикторами неблагоприятного прогноза оказались повышенные уровни ИЛ-6 (ОР 1,6;  $p < 0,05$ ), CD40L (ОР 2,0;  $p > 0,05$ ) и СРБ (ОР 1,2;  $p > 0,05$ ). У больных со спасительной ТБКА выявлена прогностическая значимость ИЛ-6 (ОР при поступлении 1,3;  $p > 0,05$ ) и CD40L (ОР 1,2;  $p < 0,0001$ ). Предвестники неблагоприятного прогноза при ОКСбнST: повышение уровня СРБ (ОР при выписке 1,2;  $p < 0,05$ , ОР через 1 мес 1,4;  $p > 0,05$ ) и NT-proBNP (ОР при выписке 1,5;  $p < 0,05$ ). При одновременном анализе маркеров воспаления и NT-proBNP прогностическая ценность показателей увеличивалась.

**Заключение.** Сочетанное повышение уровней СРБ и NT-proBNP свидетельствует о высоком риске неблагоприятного течения болезни, и наоборот, у больных с низким уровнем обоих показателей прогноз бывает благоприятным.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, маркеры воспаления, NT-proBNP, прогноз.

Е.В.Шрейдер<sup>1</sup>, Р.М.Шахнович<sup>1</sup>, Е.И.Казначеева<sup>2</sup>, Е.Г.Босых<sup>2</sup>,  
Г.А.Ткачев<sup>2</sup>, М.Я.Руда<sup>1</sup>

### PROGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY MARKERS AND NT-PROBNP IN DIFFERENT TREATMENT OPTIONS FOR PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

<sup>1</sup>AL. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Moscow

<sup>2</sup>Research Institute of Experimental Cardiology, Moscow

**Aim.** To analyze the prognostic value of the levels of inflammatory markers and NT-proBNP in different treatments of patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Subjects and methods.** The study included 113 patients (94 males and 19 females, whose age ranged from 30 to 70 years) with ACS: 52 patients had elevated ST segment (eST) on ECG (ACS + eST) and 61 patients without eST (ACS - eST).

**Results.** In ACS + eST, the predictors of a poor prognosis were the elevated levels of NT-proBNP (RR on discharge 1,2;  $p < 0,05$ ), C-reactive protein (CRP) (RR following 1 month after discharge 1,3;  $p < 0,05$ ), and CD40L (RR on day 3 1,3;  $p < 0,05$ ). In ACS + eST patients who received TIT, those were the higher levels of CRP (RR on discharge 1,3;  $p < 0,05$ ) and fibrinogen (RR 1,2;  $p < 0,05$ ). In patients with primary ТБКА, the predictors of a poor prognosis were the raised levels of IL-6 (RR 1,6;  $p < 0,05$ ), CD40L (RR 2,2;  $p < 0,05$ ), and CRP (RR 1,2;  $p < 0,05$ ). The prognostic value of IL-6 (RR on admission 1,3;  $p > 0,05$ ) and CD40L (RR 1,2;  $p < 0,0001$ ) was revealed in patients with saving ТБКА. In ACS - eST, the predictors of a poor prognosis were the increased levels of CRP (RR on discharge 1,2;  $p < 0,05$ , RR following a month 1,3;  $p > 0,05$ ) and NT-proBNP (RR on discharge 1,5;  $p < 0,05$ ). Simultaneous analysis of inflammatory markers and NT-proBNP showed that the prognostic value of the parameters increased.

**Conclusion.** The combined increase in the levels of CRP and NT-proBNP is indicative of a high risk of the poor course of the disease and, on the contrary, in patients with low content of both parameters, the prognosis is good.

**Key words:** acute coronary syndrome, inflammatory markers, NT-proBNP, prognosis.



Данные экспериментальных и клинических исследований однозначно показывают, что в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) ключевую роль играют воспалительные процессы, вызывающие дестабилизацию атеросклеротической бляшки [1]. Уровни маркеров воспаления и NT-proBNP в крови выше при ОКС, чем у здоровых лиц и больных со стабильной стенокардией (СС) [2, 3]. В настоящее время целый ряд маркеров воспаления является предметом изучения при ОКС. Наибольший объем научной информации накоплен относительно ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО, ИЛ-10, а также белков острой фазы (С-реактивного белка – СРБ, амилоида А) и маркеров тромбоцитарной активации (CD40L, P-селектина) [1, 4]. При ОКС также активно исследуют уровни мозгового натрийуретического пептида и пропептида (BNP и NT-proBNP) [5, 6].

При ОКС одними из важнейших задач являются определение прогноза, тактики лечения и предупреждение возможных тяжелых осложнений. Больные с ОКС имеют повышенный риск возобновления приступов стенокардии, повторного инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной смерти как в период госпитализации, так и в последующем. Оценка динамики ЭКГ, функции левого желудочка (ЛЖ), тяжести поражения коронарных сосудов, по данным ангиографического исследования, степени резидуальной ишемии играет существенную роль при определении риска неблагоприятных исходов. Тем не менее стратификация риска при ОКС несовершенна и не позволяет предсказать значительную часть серьезных осложнений. Определение содержания в крови маркеров воспаления, которые отражают активность процесса, может дать важную дополнительную информацию о прогнозе и способствовать улучшению результатов лечения.

Продукция и выброс BNP в кровотоки стимулируются повышением напряжения стенки ЛЖ [7]. BNP синтезируется в миокарде в виде неактивной молекулы препроBNP, которая затем превращается в

прогормон – проBNP. Уже непосредственно в кардиомиоците этот белок расщепляется на активный нейрогормон BNP и неактивную молекулу аминокон-N-терминал проBNP (NT-proBNP). NT-proBNP отличается высокой стабильностью в крови, что и делает этот пропептид более удобным для использования в клинической практике [8]. Ряд исследований показал, что высокие уровни маркеров воспаления и NT-proBNP свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [9]. Вместе с тем прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP в зависимости от различных методов лечения больных с ОКС, в том числе тромболитической терапии (ТЛТ) и транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБКА), до настоящего времени мало изучено.

Целью исследования была оценка прогностического значения уровней маркеров воспаления и NT-proBNP при различных методах лечения больных с ОКС.

### Материалы и методы

В исследование включили 113 больных (94 мужчины и 19 женщин в возрасте 30–70 лет) с ОКС: группа 1 – 52 больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) и 61 больной (2 группа) без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Контрольную группу составили 20 пациентов аналогичного возраста без ишемической болезни сердца (ИБС). Большинство больных группы 1 была проведена реперфузионная терапия – ТЛТ 38 (73,2%) больным, ТБКА 30 (57,7%) больным. ТЛТ проводили больным либо в стационаре, либо на этапе оказания скорой медицинской помощи (догоспитальная ТЛТ). ТБКА выполняли как самостоятельный метод реперфузионного лечения (первичная ТБКА) или после проведенной ТЛТ (спасительная ТБКА). У 3 больных восстановление коронарного кровотока не проводили из-за противопоказаний к ТЛТ и отказа их от проведения ТБКА. В дальнейшем больные получали стандартную медикаментозную терапию, включающую аспирин, клопидогр-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с ОКСпST (группа 1), ОКСбпST (группа 2) и в контроле

Показатель	ОКСпST (n=52)	ОКСбпST (n=61)	Контроль (n=20)	p группа		
				1 – контроль	2 – контроль	1 – группа 2
Возраст, лет	54±8,8	56±8,6	55±8,5	нд	нд	нд
Мужчины, %	80,7	85,3	80,0	нд	нд	нд
Курение, %	61,5	50,8	50,1	нд	нд	нд
Артериальная гипертония, %	69,2	68,9	59,9	нд	нд	нд
Холестерин, ммоль/л	5,8±1,0	6,0±1,4	5,4±0,9	нд	нд	нд
Сахарный диабет, %	21,1	17,0	5,0	<0,05	<0,05	нд
Постинфарктный кардиосклероз, %	5,8	33,0	–	<0,05	<0,05	<0,05
Количество пораженных сосудов, %						
1	28,9	18,4	–	–	–	нд
2	36,8	15,8	–	–	–	<0,05
3 и более	31,6	65,8	–	–	–	<0,05
ФВ, %	43,2±9,1	53,3±7,7	60	<0,05	<0,05	нд
Средние сроки поступления в БИН, ч	4,3±1,5	8,4±7,2	–	–	–	<0,05

Примечание. нд – статистически недостоверно ( $p>0,05$ ); БИН – блок интенсивной терапии.

Таблица 2. Уровень NT-proBNP у больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, по данным однолетнего наблюдения

NT-proBNP	ОКСпST		ОКСбпST	
	благоприятный	неблагоприятный	благоприятный	неблагоприятный
При поступлении	381,6±156,7	422,1±256,9	621,5±341,8	839,7±467,8
3-и сутки	1352,0±786,8	3301,7±1192,5*	458,9±258,1	557,2±276,1
При выписке	1458,6±802,3	2660,3±1698,9*	439,5±231,2	545,6±273,1
Через 1 мес	1026,7±567,2	3307,2±1459,1*	458,5±256,3	718,6±345,1

Примечание. \* $p<0,05$ .

рел,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и т.д. При выявлении ишемии миокарда больным рекомендовали коронарографию, а в дальнейшем – эндоваскулярное или хирургическое лечение. Больным с ОКСбпST назначали стандартную лекарственную терапию, включая антиагрегационные, антиангинальные препараты и статины. Помимо консервативного лечения, части больным этой группы провели экстренную или плановую ТБКА – 14 (23,0%) и 8 (13,1%) соответственно. Операцию коронарного шунтирования за период госпитализации выполнили 6 (9,8%) больным.

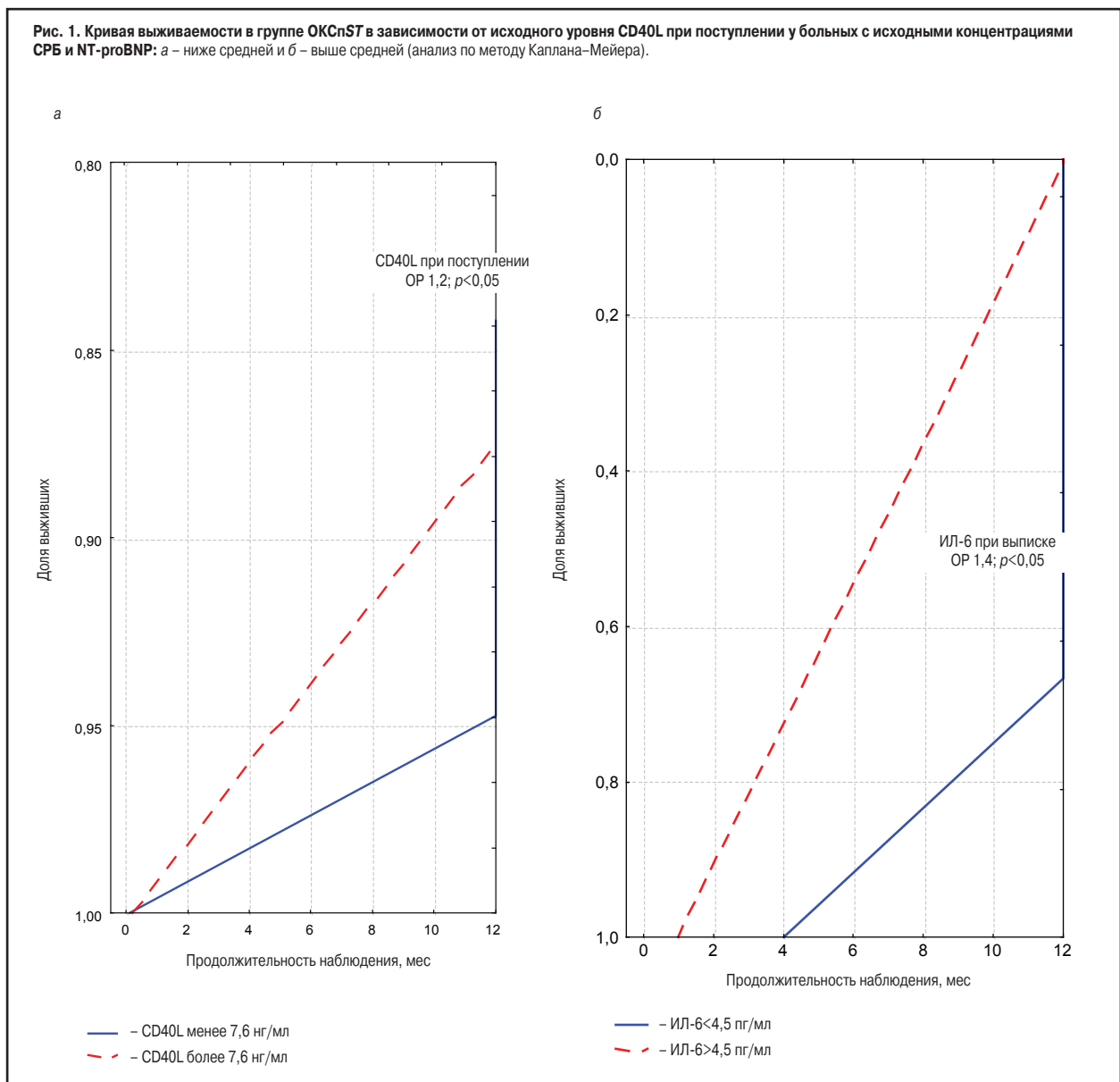
У всех больных в сыворотке крови определяли маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10,  $\alpha$ -ФНО, лиганд СД40, фибриноген) и NT-proBNP при поступлении, на 3-и сутки госпитализации, а также перед выпиской (7–10-й день). Сыворотку замораживали и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Для определения уровней ИЛ-6, ИЛ-10,  $\alpha$ -ФНО, СД40L использовали иммуноферментные наборы фирмы "BenderMedSystems" (BMS). Метод заключается в определении свободных форм человеческих цитокинов в сыворотке крови методом иммуносорбции ("сэндвичный" метод ELISA). Порог чув-

ствительности для ИЛ-6 составляет 0,2 пг/мл, для ИЛ-10 – 0,99 пг/мл, для  $\alpha$ -ФНО – 1,1 пг/мл, для СД40L – 1,4 нг/мл. Определение уровня СРБ проводили иммуноферментным методом с использованием набора фирмы "Cytimmune Sciences" (норма менее 2,5–3 мг/л).

**Диагностические критерии ОКС.** Критерии ОКСбпST: типичный болевой приступ длительностью не менее 20 мин, подъем сегмента ST на ЭКГ более 1 мм в двух последовательных отведениях. В дальнейшем диагноз подтверждался динамикой маркеров повреждения миокарда (тропонин, МБ-КФК). Критерии ОКСбпST: ангинозный приступ продолжительностью не менее 20 мин, положительная реакция на тропонин, наличие ишемической динамики на ЭКГ (снижение сегмента ST  $\geq 1$  мм, или инверсия зубца T  $> 3$  мм в двух последовательных отведениях).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни для межгруппового сравнения и W-критерий Уилкоксона для оценки

Рис. 1. Кривая выживаемости в группе ОКСбпST в зависимости от исходного уровня CD40L при поступлении у больных с исходными концентрациями СРБ и NT-proBNP: а – ниже средней и б – выше средней (анализ по методу Каплана–Мейера).



динамических наблюдений. Уровень достоверности был принят  $p < 0,05$ . Для определения прогностической значимости изучаемых маркеров воспаления проводили логистический регрессионный анализ, множественный регрессионный анализ, регрессионную модель пропорционального риска Кокса, а также анализ выживания по методу Каплана–Мейера. При вычислении относительного риска для каждого показателя выбирали референсное значение ОР, принимавшееся за 1,0. Конечными точками считали смерть, ИМ, повторную госпитализацию в связи с ИМ или нестабильной стенокардией (НС), проведение операции коронарного шунтирования или ТБКА, декомпенсацию при сердечной недостаточности (СН), острое нарушение мозгового кровообращения.

Группы больных ИБС по основным характеристикам были сопоставимы. Однако между ними имелись и различия. Так, больные с постинфарктным кардиосклерозом в группе 2 составили 33%, тогда как в группе 1 таких больных было только 5%. В группе 2 было больше больных с многосудистым коронарным атеросклерозом. Наблюдалось различия и в систолической функции ЛЖ: при крупноочаговом ИМ значение фракции выброса (ФВ) было ниже. Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

## Результаты

**1. ОКСпСТ (группа 1).** При сравнении показателей у больных с благоприятным и осложненным течением болезни выявлен ряд отличий. Так, концентрация CD40L, определенная на 3-и сутки госпитализации и при выписке (7–10-й день) в подгруппе с неблагоприятным прогнозом, была выше, чем у больных с неосложненным течением болезни (24,0 и 18,0 нг/мл по сравнению с 10,4 и 13,0 нг/мл соответственно;  $p=0,03$  и  $0,05$ ). По другим маркерам воспаления статистически достоверных различий не было. Во всех временных точках контроля концентрация в крови NT-proBNP в зависимости от течения заболевания различалась (табл. 2). В группе 1 уровень NT-proBNP в течение всего периода наблюдения у больных с неблагоприятным течением заболевания был более чем в 2 раза выше, нежели при неосложненном течении болезни. В группе 2 уровень NT-proBNP также был более высоким у больных с осложненным течением, хотя различия не достигали статистической значимости.

У больных с исходно низким уровнем СРБ (ниже медианы – 3,8 мг/л) предвестником неблагоприятного прогноза оказался повышенный уровень NT-proBNP (ОР 1,2;  $p=0,05$ ). У больных с высоким уровнем СРБ ( $>3,8$  мг/л) NT-proBNP сохранил прогностическую ценность (ОР 1,2;  $p>0,05$ ). В группе больных с исходной концентрацией NT-proBNP ниже средней (менее 451,2 пг/мл) предикторами неблагоприятного прогноза оказались повышенный уровень СРБ (ОР 1,3;  $p>0,05$ ) и высокий уровень CD40L (ОР 1,4;  $p=0,05$ ).

При исходно низких уровнях NT-proBNP и СРБ (ниже средних значений 451,2 пг/мл и 3,8 мг/л соответственно) предвестником неблагоприятного прогноза оказался CD40L (рис. 1, а). В группе больных с повышенными уровнями СРБ и NT-proBNP при выписке (выше средних значений 5,9 мг/л и 1758,5 пг/мл соответственно) предиктором неблагоприятного прогноза оказалась повы-

Рис. 2. Прогностическая ценность определения комбинации показателей СРБ, NT-proBNP и ИЛ-6 в отношении риска тяжелых осложнений в группе больных с ОКСпСТ. Статистический анализ с построением регрессионной модели Кокса ( $*p < 0,05$ ).

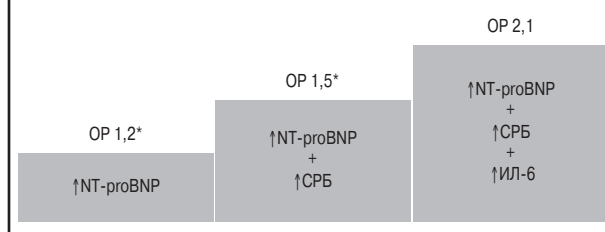
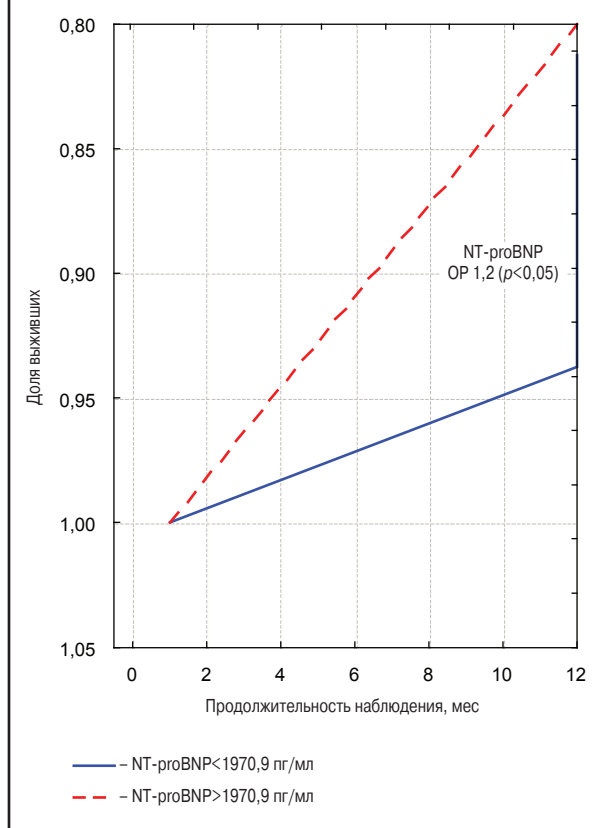


Рис. 3. Кривая выживаемости в группе больных с ОКСпСТ в зависимости от среднего уровня NT-proBNP при выписке (анализ по методу Каплана–Мейера).



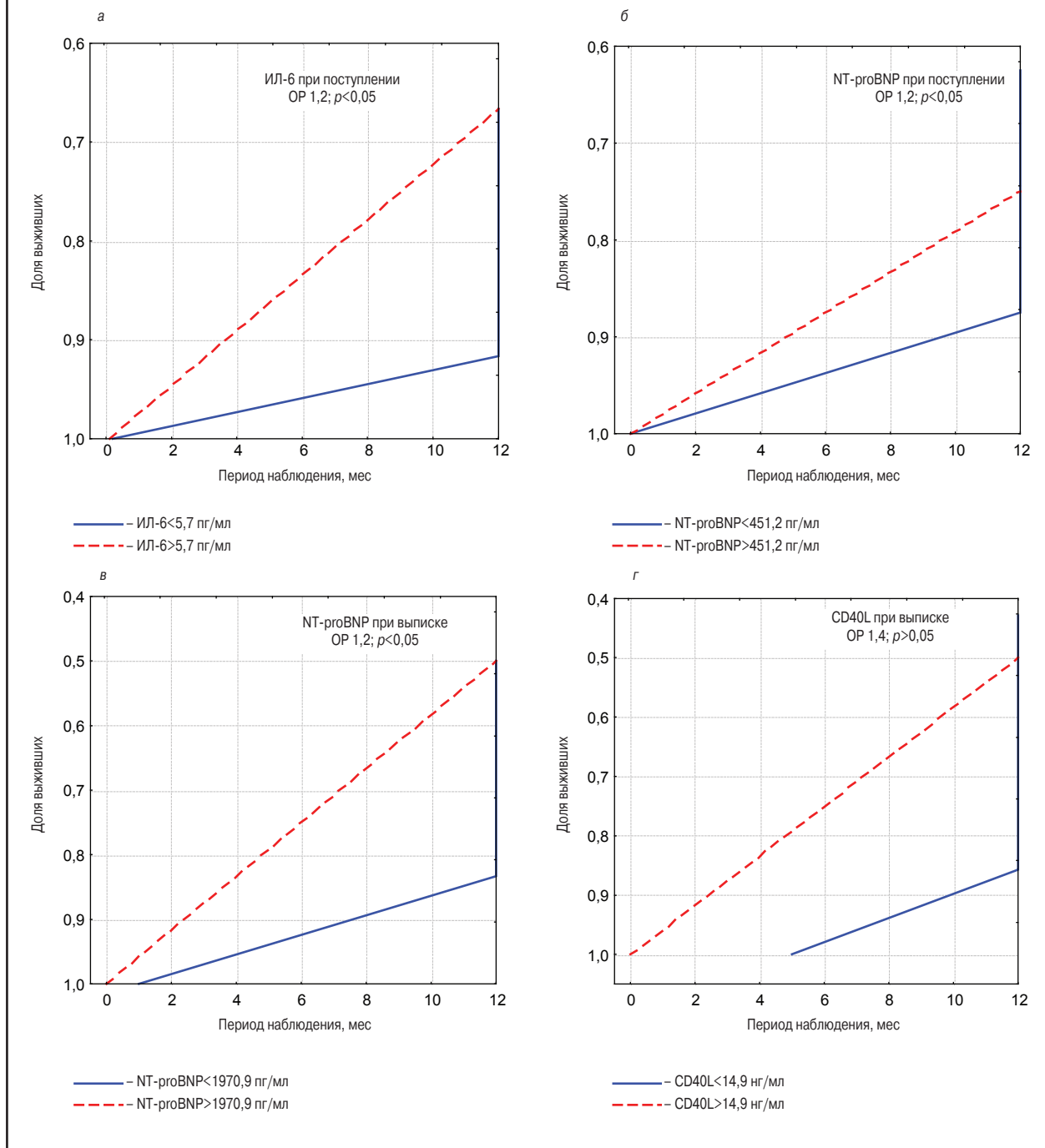
шенная концентрация ИЛ-6 (рис. 1, б). При повышении уровней всех трех показателей (рис. 2) риск развития серьезных осложнений оказался максимальным (ОР 2,1;  $p=0,01$ ).

Анализ данных о NT-proBNP в группе 1 показал, что его повышенный уровень в 1-й точке – госпитализации (ОР 1,2;  $p>0,05$ ), во 2-й точке – 3-и сутки госпитализации (ОР 1,2;  $p<0,05$ ), а также при выписке (ОР 1,2;  $p<0,05$ ) связан с неблагоприятным течением (рис. 3). Предвестниками неблагоприятного прогноза в группе 1 также оказались повышенный уровень СРБ через 1 мес после выписки (ОР 1,3;  $p<0,05$ ) и CD40L на 3-и сутки болезни (ОР 1,3;  $p<0,05$ ).

Наблюдали отличия в прогностической ценности определения маркеров воспаления и NT-proBNP в зависимости от сроков появления коронарной реперфузии, тактики лечения и комбинации показателей. Время достижения реперфузии, связанной с инфарктом артерии (СИА), было самостоятельным предвестником риска серьезных осложнений (ОР 1,9;  $p<0,05$ ). В ходе проведенного



Рис. 4. Кривая выживаемости в группе больных с ОКСпСТ с коронарной реперфузией позднее 4 ч в зависимости от среднего уровня ИЛ-6: а – при поступлении, б – среднего уровня NT-proBNP при поступлении и в – при выписке, г – среднего уровня CD40L при выписке.

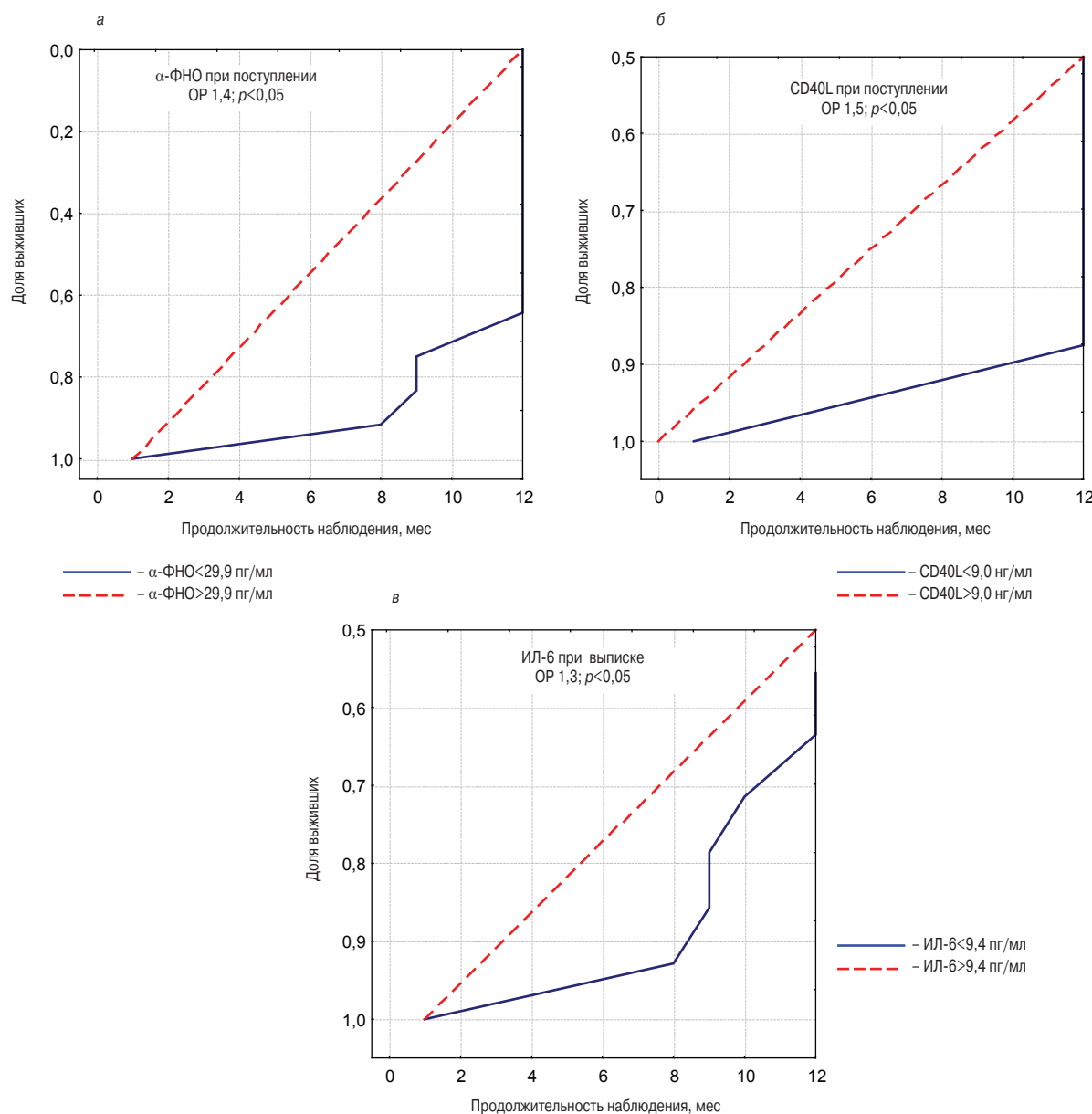


исследования только у 3 больных не проводили восстановление коронарного кровотока из-за противопоказаний к проведению ТЛТ и отказа от ТБКА. Поэтому оценить прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP у больных без восстановления кровотока оказалось невозможным.

У больных группы 1 с реперфузией СИА, наступившей до 4 ч, наибольшая прогностическая ценность определения NT-proBNP отмечена в 1-й точке (ОР 1,4;  $p < 0,05$ ). У больных с поздней реперфузией (рис. 4) предикторами неблагоприятного прогноза оказались исходные повышенные уровни ИЛ-6 (ОР 1,2;  $p < 0,05$ ), NT-proBNP при поступлении и выписке (ОР 1,2;  $p < 0,05$ ), а также CD40L при выписке (ОР 1,4;  $p > 0,05$ ).

У больных группы 1, которым не проводили инвазивное лечение, прогностически значимыми оказались повышенные уровни СРБ (ОР на 3-и сутки 1,2;  $p < 0,01$ ; ОР при выписке 1,3;  $p < 0,0001$ ) и фибриногена (ОР 1,2;  $p < 0,05$ ). У больных с первичной ТБКА предиктором неблагоприятного прогноза оказался повышенный уровень ИЛ-6 при поступлении (ОР 1,6;  $p < 0,05$ ), а также повышение уровней маркеров воспаления, определенных через 1 мес после госпитализации: ИЛ-6 (ОР 1,6;  $p > 0,05$ ), CD40L (ОР 2,0;  $p > 0,05$ ) и СРБ (ОР 1,2;  $p > 0,05$ ). В группе больных со спасительной ТБКА предвестниками неблагоприятного прогноза были исходно повышенный уровень ИЛ-6 (ОР 1,3;  $p > 0,05$ ), а также повышенный уровень CD40L при выписке и через 1 мес после нее (ОР 1,2;  $p < 0,0001$ ).

Рис. 5. Кривые выживаемости больных с интрамуральным ИМ в зависимости от средних уровней: а –  $\alpha$ -ФНО и б – CD40L при поступлении, в – ИЛ-6 при выписке (анализ по методу Каплана–Мейера).



и ОР 1,3;  $p=0,05$ ). У больных с догоспитальным тромбозом повышенный уровень ИЛ-6 при поступлении был связан с повышением риска осложнений за время наблюдения (ОР 1,3;  $p<0,0001$ ).

**2. ОКСбпST (группа 2).** У больных с неблагоприятным течением заболевания за весь период наблюдения были более высокие уровни СРБ,  $\alpha$ -ФНО и NT-proBNP (см. табл. 2). Уровни СРБ у больных с неблагоприятным прогнозом на 3-и сутки заболевания, при выписке и через 1 мес после нее составили 9,3, 6,4 и 5,3 г/л соответственно, а у больных без осложнений за период госпитализации и наблюдения – 7,5, 4,8 и 3,2 г/л соответственно. Выявленные различия оказались статистически недостоверными.

Предвестниками неблагоприятного прогноза были повышение уровня СРБ при выписке (ОР 1,2;  $p<0,05$ ) и через 1 мес после нее (ОР 1,4;  $p>0,05$ ), а также повышение уровня NT-proBNP при поступлении (ОР 1,2;  $p<0,05$ ), при выписке (ОР 1,5;

$p<0,05$ ) и через 1 мес (ОР 1,6;  $p>0,05$ ), а также наличие сахарного диабета (ОР 1,3;  $p>0,05$ ), повышенных уровней холестерина (ОР 1,4;  $p>0,05$ ) и тропонина (ОР 2,1;  $p<0,05$ ).

У больных с интрамуральным ИМ (рис. 5) предвестниками неблагоприятного течения заболевания оказались повышенные концентрации  $\alpha$ -ФНО и CD40L при поступлении (ОР 1,3 и 1,5 соответственно,  $p<0,05$ ), а также повышение уровня ИЛ-6 при выписке (ОР 1,3;  $p<0,05$ ). У больных НС предвестником неблагоприятного прогноза стал повышенный уровень СРБ (при поступлении ОР 1,4;  $p<0,05$  и при выписке ОР 1,2;  $p>0,05$ ). Другие маркеры воспаления и NT-proBNP в этой подгруппе не имели прогностической значимости.

У больных с исходно повышенным уровнем СРБ и NT-proBNP при поступлении (выше среднего уровня для всей группы) высокой прогностической ценностью обладал повышенный уровень фибриногена (ОР 1,3;  $p<0,05$ ; рис. 6). При использовании регрессионной модели Кокса у больных

Рис. 6. Кривая выживаемости в группе больных с ОКСбпСТ в зависимости от исходного уровня фибриногена у больных с повышенными концентрациями СРБ и NT-proBNP.

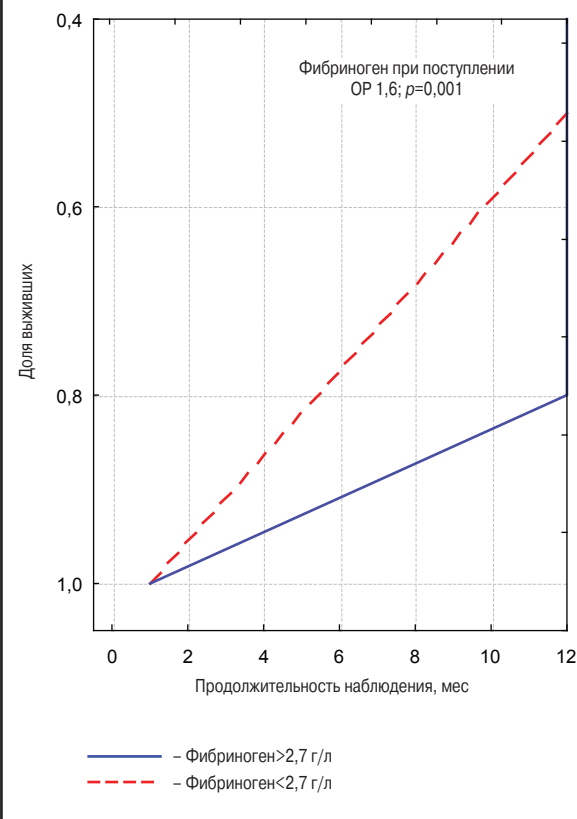
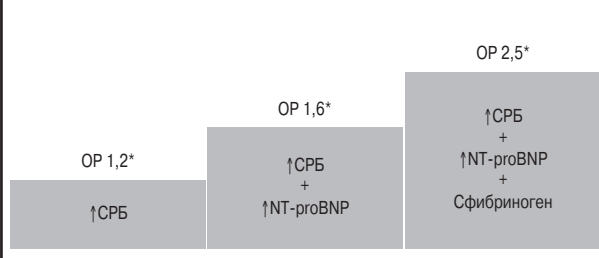


Рис. 7. Прогностическая ценность определения комбинации уровней СРБ, NT-proBNP и фибриногена в отношении риска развития неблагоприятных явлений у больных ОКСбпСТ. Регрессионная модель Кокса (\* $p < 0,05$ ).



с одновременно повышенными концентрациями СРБ, NT-proBNP и фибриногена (рис. 7) риск развития неблагоприятных явлений за период наблюдения значительно повышался (ОР 2,5,  $p=0,05$ ).

В подгруппе из 17 больных с низкими уровнями как СРБ, так и NT-proBNP зарегистрирована только одна конечная точка за весь период наблюдения, поэтому оценить прогностическую значимость других показателей у этих больных оказалось невозможным.

Наблюдали отличия в прогностической ценности показателей в зависимости от тактики лечения. В группе больных, которым проводили инвазивное лечение, предикторами неблагоприятного прогноза (рис. 8) были повышенный уровень NT-proBNP, определенный при поступлении в клинику и через 1 мес после выписки из нее (ОР 1,2;  $p > 0,05$ ), повышенные уровни СРБ через 1 мес после выписки (ОР 1,3,  $p < 0,05$ ) и CD40L при выписке (ОР 1,2;  $p < 0,05$ ). У больных в подгруппе консервативного лечения с неблагоприятным прогнозом были связаны повышенные уровни в крови фиб-

риногена при поступлении (ОР 1,4;  $p < 0,05$ ) и ИЛ-6 при выписке (ОР 1,3;  $p < 0,05$ ). Обратную зависимость наблюдали в отношении ИЛ-10. При повышении уровня этого маркера выявлено уменьшение риска осложнений (ОР 0,9;  $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

**Прогностическая значимость маркеров воспаления при ОКСбпСТ.** Мы выявили статистически достоверное повышение уровня CD40L у больных с неблагоприятным течением болезни. Полученные результаты согласуются с данными N.Vago и соавт., которые отметили прогностическую ценность CD40L в отношении риска развития повторного ИМ, СН и коронарной смерти у больных с ОКС в течение 10-месячного наблюдения [10].

Прогностическая значимость СРБ при ОКСбпСТ остается спорной, не уточнены и сроки определения показателя как маркера неблагоприятного прогноза. По нашим данным прогностическое значение имеет определение СРБ через 1 мес после развития ИМ. Полученные нами данные схожи с результатом другого исследования, включавшего более 1300 больных с ОКСбпСТ. Была выявлена прогностическая ценность определения СРБ через 25 дней после ИМ. Его уровень более 3,8 мг/л соответствовал увеличению ОР сердечно-сосудистой смерти в 5,27 раза [11]. Но O.Dimitrievic и соавт. ставили под сомнение предикторную ценность отсроченных определений уровня СРБ. По их данным, определение высокого уровня СРБ через 24–72 ч от начала острого ИМ соответствует повышению риска серьезных осложнений в 8 раз в течение 12 мес наблюдения. Уровень маркера при поступлении в клинику и в сроки, превышающие 120 ч, оказался неинформативным в отношении влияния на прогноз [12]. Есть сообщение, что определение уровня СРБ при выписке не имеет прогностической ценности. В исследование были включены 515 больных с ОКС, более половины из которых были с подъемом ST. Период наблюдения составил 1 год. Количество конечных точек в группах с уровнями СРБ ниже и выше среднего было одинаковым. Обращает на себя внимание, что в этой работе был крайне высокий средний уровень СРБ при выписке – 20 мг/л, что возможно отразилось на результатах [13, 14].

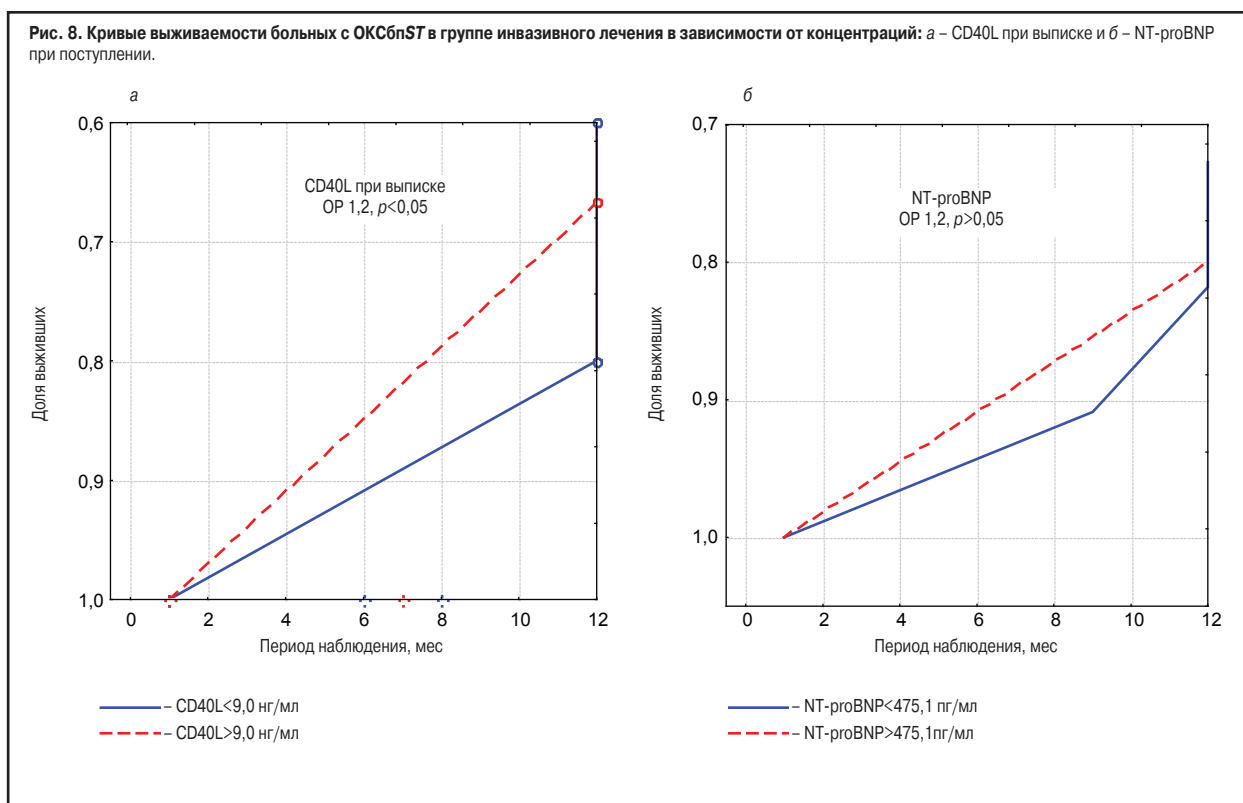
Прогностическая ценность определения уровня СРБ в период госпитализации также активно исследуется. Выявлена предикторная способность исходного уровня СРБ при ОКСбпСТ. ОР риск смерти в течение 10 мес наблюдения при повышении уровня СРБ составил 3,0.

## Прогностическая значимость NT-proBNP при ОКСбпСТ.

Предикторная ценность NT-proBNP при ОКС подтверждена рядом исследований [6, 7]. Наши данные согласуются с результатами M.Galvani и соавт., впервые отметившими прогностическую ценность этого маркера при крупноочаговом ИМ [6]. В их исследовании уровень NT-proBNP определяли однократно при поступлении, в последующем оценили краткосрочный 30-дневный прогноз. По итогам многофакторного анализа оказалось, что увеличение уровня NT-proBNP при поступлении повышает ОР смерти от 2 до 7 раз в зависимости от степени повышения показателя. В отличие от этой работы нами был оценен однолетний прогноз. Кроме того, прогно-



Рис. 8. Кривые выживаемости больных с ОКСбпСТ в группе инвазивного лечения в зависимости от концентраций: а – CD40L при выписке и б – NT-proBNP при поступлении.



стическая ценность выявлена при определении уровня NT-proBNP на 3-и сутки заболевания и при выписке из клиники. Как и в работе M.Galvani и соавт., взаимосвязи тактики лечения и прогностической ценности NT-proBNP не выявлено. Аналогичные результаты получены в работе, в которой определяли уровень NT-proBNP на 3-и сутки ИМ [15]. У больных с уровнем NT-proBNP выше средних для группы значений ОР смерти в течение 72 мес наблюдения составил 3,9. Полученная нами величина ОР (1,2) меньше значений, представленных выше. По-видимому, более высокие значения ОР в результатах T.Omland и соавт. были обусловлены большим периодом наблюдения.

**Различные методы лечения ОКСбпСТ и прогностическая значимость маркеров воспаления.** Попытка соотнести уровень маркеров воспаления с различными способами реваскуляризации при ОКСбпСТ проведена в нескольких работах. По нашим результатам, у больных, которым выполнена ТЛТ, предвестниками неблагоприятного прогноза оказались повышенные уровни СРБ и фибриногена. По данным A.Ziakas и соавт., СРБ, фибриноген и ИЛ-6 являются предикторами неблагоприятного прогноза у больных с крупноочаговым ИМ, леченных с помощью тромболитиков [16]. Высокие концентрации тропонина I и СРБ при поступлении в больницу увеличивали вероятность неэффективности ТЛТ и коронарной смерти больных ИМпСТ в течение 30 дней наблюдения [17].

Сведений о прогностической ценности маркеров воспаления при догоспитальной ТЛТ в литературе мы не обнаружили. В нашем исследовании прогностически важным при догоспитальном тромболитическом оказался исходный уровень ИЛ-6. При первичной и спасительной ТБКА исходная концентрация ИЛ-6 также оказалась прогностически значимой. Значение ИЛ-6 для определения прогноза при ОКСбпСТ до настоящего времени

изучено мало. По данным R.O.Rakhit и соавт., уровень ИЛ-6 прямо коррелирует с показателями коллатерального коронарного кровообращения и перфузией миокарда [18], а результаты работы Y.Ohashi и соавт. выявили обратную корреляцию этого маркера с величиной ФВ, оцененной через 6 мес после развития ИМ [19]. Таким образом, применение определения ИЛ-6 для определения прогноза при ИМ возможно, однако требуются дальнейшие исследования с этим маркером.

Прогностическая ценность СРБ подтверждена нами для группы 1 в целом, а также для больных со спасительной ТБКА. Схожие результаты получены в других исследованиях по этому вопросу. Показано, что высокие уровни СРБ (более 10 мг/л) связаны с пониженной выживаемостью после первичной или спасительной ТБКА у больных с острым ИМ [20]. Даже более низкий исходный уровень СРБ (2,37 мг/л) оказался предвестником неблагоприятного 30-дневного прогноза у пациентов, перенесших первичную ТБКА в первые 6 ч острого ИМ [21]. Попытка объяснить высокую частоту осложненных исходов в группе с повышенным уровнем СРБ большей частотой развития феномена no-reflow оказалась безуспешной. В исследовании G.Niccoli и соавт. больные с крупноочаговым ИМ, подвергшиеся ТБКА, были разделены на две группы в зависимости от уровня СРБ. В дальнейшем были оценены ангиографические и ЭКГ-критерии no-reflow. В группе с высоким уровнем СРБ увеличения частоты no-reflow не выявили [22]. Применение устройств для предотвращения эмболизации частицами бляшки микроциркуляторного русла (PercuSurge GuardWire system) позволило выявить повышение содержания вазоконстрикторных медиаторов и маркеров воспаления, таких как серотонин, тканевый фактор, ИЛ-6, CD40L и др. в дистальном отделе коронарной артерии после проведения инвазивного вмешательства [23, 24]. В настоящее время эти медиаторы ак-

тивно изучают как возможную причину развития феномена no-reflow, однако исследования в этой области находятся на начальном этапе.

**Прогностическая ценность маркеров воспаления и NT-proBNP при ОКСбпСТ.** Резкое повышение уровней маркеров воспаления у пациентов с осложненным течением заболевания к настоящему времени является общепризнанным фактом. По нашим данным, у больных с неблагоприятным течением заболевания были выявлены более высокие концентрации СРБ,  $\alpha$ -ФНО и NT-proBNP. Аналогичный результат получен H.Koukkunen и соавт., отметившими повышение количества летальных исходов в 3,5–6 раз у больных с НС, имеющих высокие уровни СРБ, фибриногена,  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-6 [25]. Взаимосвязь повышения уровня NT-proBNP с количеством неблагоприятных исходов при ОКСбпСТ доказана во многих исследованиях.

Наши данные подтвердили предсказующую способность наличия классических факторов риска (сахарный диабет, повышение уровней холестерина и тропонина), а также СРБ и NT-proBNP, уже занимающих прочное место для стратификации риска при ОКСбпСТ. Относительный риск неблагоприятных исходов при повышении уровня СРБ, отмеченный нами, соответствует результатам исследований OPUS-TIMI 16 и TACTICS-TIMI 18 (ОР 1,25 и 1,10 соответственно) [26]. Повышенный уровень NT-proBNP в разные сроки ОКСбпСТ связывают с увеличением ОР неблагоприятных исходов (ОР от 1,2 до 1,6). Похожие результаты получены D.Morrow и соавт. при повторном определении BNP за период госпитализации, а также через 4 и 12 мес после выписки из стационара [27].

В группе больных с интрамуральным ИМ дополнительная прогностическая значимость выявлена для  $\alpha$ -ФНО и CD40L, определенных при поступлении, и ИЛ-6 – при выписке. Сочетанная прогностическая значимость CD40L и тропонина показана и в других исследованиях. Так, Jc.Jan и соавт. отметили значительное повышение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКСбпСТ при одновременном повышении уровней тропонина и CD40L [28]. У больных с повышенным уровнем тропонина риск развития тяжелых осложнений увеличивается в 2,5 раза при сочетании высоких концентраций тропонина и CD40L [29]. В этом же исследовании было показано, что применение дельтапарина снижает риск развития повторного ИМ только у больных с исходно повышенным уровнем CD40L.

### **Прогностическая значимость определения комбинации маркеров воспаления и NT-proBNP при ОКСпСТ и ОКСбпСТ**

Стратификация риска осложнений на основании одновременного определения маркеров воспаления, повреждения и тромбоза все больше привлекает внимание кардиологов. К настоящему времени основная часть работ в этой области посвящена одновременному анализу динамики уровней тропонина, СРБ и NT-proBNP при ОКСбпСТ.

По нашим данным, в этой группе больных при низких исходных уровнях СРБ и NT-proBNP выявлено увеличение ОР осложнений при повышении уровня CD40L. Возможно, прогностическая ценность маркера в таком случае объясняется при-

надлежностью к иной группе показателей, ответственных в том числе за активацию тромбоцитов. При повышенных уровнях СРБ и NT-proBNP у больных с ОКСпСТ дополнительная предикторная способность выявлена для ИЛ-6, а у больных с ОКСбпСТ – для повышения уровня фибриногена. По данным Y.Kim и соавт., наибольшее количество осложнений после перенесенного ОКС развилось у больных, имеющих повышение исходного уровня NT-proBNP > 500 пг/мл и СРБ > 3,5 мг/л [30]. В исследовании были включены больные с ОКСпСТ и ОКСбпСТ. Таким образом, больных ОКС с одновременным повышением СРБ и NT-proBNP можно отнести к группе высокого риска развития тяжелых осложнений, а тех из них, у кого также отмечается повышение ИЛ-6 при ОКСпСТ и фибриногена при ОКСбпСТ, риск развития осложнений особенно высок.

D.Tziakas и соавт. [31] при одновременном определении уровней маркеров системного (СРБ и фибриноген) и местного (ИЛ-18 и VCAM-1) воспаления, а также противовоспалительных маркеров (ИЛ-10 и холестерина липопротеинов высокой плотности) наибольшее прогностическое значение имеет противовоспалительное звено. В ходе проведенного нами исследования также оказалось, что при повышении уровня ИЛ-10 ОР осложнений за время наблюдения снижается (ОР 0,9).

### **Выводы**

1. Предвестниками неблагоприятного прогноза при ОКСпСТ являются повышение в крови уровней NT-proBNP (на 3-и сутки и при выписке) и СРБ (через 1 мес после выписки), а также повышение уровня CD40L (на 3-и сутки).

2. У больных с ОКСпСТ, которым проводится ТЛТ, предвестником неблагоприятного прогноза является высокое содержание в крови СРБ (на 3-и сутки и при выписке) и фибриногена (при выписке). У больных с первичной ТБКА предиктором неблагоприятного прогноза является повышение уровня ИЛ-6 (при поступлении и через 1 мес), CD40L и СРБ (через 1 мес). У больных со спасительной ТБКА выявлена прогностическая значимость повышения уровня ИЛ-6 (при поступлении) и CD40L (при выписке и через 1 мес).

3. Предвестником неблагоприятного прогноза при ОКСбпСТ является повышение уровней СРБ (при выписке и через 1 мес) и NT-proBNP (при поступлении, выписке и через 1 мес).

4. При одновременном анализе уровней маркеров воспаления и NT-proBNP прогностическая ценность показателей увеличивается. Сочетанное повышение уровней СРБ и NT-proBNP свидетельствует о высоком риске неблагоприятного течения болезни, и наоборот, больные, у которых уровень обоих показателей низкий, составляют группу с благоприятным прогнозом.

5. Учитывая относительно небольшое количество наблюдений, проанализированных в нашей работе, ее результаты следует оценивать как предварительные.

### *Литература*

1. Libby P. Inflammation: a common pathway in cardiovascular diseases. *Dialog Cardiovascular Med* 2003; 8: 59–73.
2. Armstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines. *Circulation* 2006; 113: 72–5.
3. Biasucci L, Liuzzo G, Collizi C et al. Clinical use of C-reactive protein for the

prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001; 2: 164–71.

4. Pasqui A, Renzo M, Auteri A et al. Cytokines in acute coronary syndromes. *Internat J Cardiol* 2005; 105: 355–6.

5. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T et al. Difference in elevation of N-terminal proBNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2006; 70 (11): 1372–8.

6. Galvani M, Ottani F, Oltrona L et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 128–34.

7. McDowell G, Shaw C, Buchanan K et al. The natriuretic peptide family. *Eur J Clin Investigat* 1995; 25: 291–8.

8. Richards A, Nicholls M, Yandle T et al. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.

9. James S, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV sub-study. *Circulation* 2003; 108: 275–81.

10. Varo N, de Lemos J, Libby P et al. Soluble CD40L. Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 43–6.

11. Kinjo K, Nato H, Ohnishi Y et al. Impact of high-sensitivity CRP on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 931–5.

12. Dimitrievic O, Stojcevic BD, Ignjatovic S et al. Serial measurements of C-reactive protein after acute myocardial infarction in predicting one-year outcome. *Internat Heart J* 2006; 47 (6): 833–42.

13. Steg P, Ravauud P, Tedgui A et al. PredischARGE C-reactive protein and 1-year outcome after acute coronary syndromes. *Am J Med* 2006; 119: 684–92.

14. Scirica B, Morrow D, Cannon C et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 1800–7.

15. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913–8.

16. Ziakas A, Gavrilidis S, Giannoglou G et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP and IL6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006; 57 (3): 283–93.

17. Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS et al. The significance of circulating levels of both cardiac troponin I and high sensitivity C reactive protein for the prediction of intravenous thrombolysis outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2007; 93 (8): 952–6.

18. Rakshit RD, Seiler C, Wustmann K et al. Tumour necrosis factor and interleukin-6 release during primary percutaneous coronary intervention for

acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow. *Coron Artery Disease* 2005; 16 (3): 147–52.

19. Obashi Y, Kawashima S, Mori T et al. Soluble CD40 ligand and interleukin-6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction. *Internat J Cardiol* 2006; 112 (1): 52–8.

20. Hong YJ, Jeong MH, Park OY et al. The role of C-reactive protein on the long-term clinical outcome after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Korean J Internal Med* 2003; 18 (1): 29–34.

21. Yip HK, Hang CL, Fang CH et al. Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest* 2005; 127: 803–8.

22. Niccoli G, Lanza G, Spaziani C et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Internat J Cardiol* 2007; 117: 306–31.

23. Salloum J, Tharpe C, Kemppainen A et al. Release and Elimination of Soluble Vasoactive factors during percutaneous coronary intervention of saphenous veins grafts: analysis using the PercuSurge GuardWire® Distal protection device. *J Invas Cardiol* 2005; 17: 575–9.

24. Ko YG, Jung JH, Park S et al. Inflammatory and vasoactive factors in the aspirate from the culprit coronary artery of patients with acute myocardial infarction. *Internat J Cardiol* 2006; 112 (1): 66–71.

25. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2002; 33 (1): 37–47.

26. Ray K, Cannon C, Morrow D et al. Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2007; 28: 806–13.

27. Morrow D, de Lemos J, Blazing M et al. Prognostic value of serial B-Type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 2866–71.

28. Jan Jc, Zhu J, Gao L et al. The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Acta* 2004; 343 (1–2): 155–9.

29. Malarstig A, Lindahl B, Wallentin L et al. Soluble CD40L levels are regulated by the -3459 A>G polymorphism and predict myocardial infarction and the efficacy of antithrombotic treatment in non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Arterioscler, Thrombos Vascul Biol* 2006; 26 (7): 1667–73.

30. Kim Y, Yang D, Park Y et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circulation* 2006; 70: 1379–84.

31. Ziakas D, Cbalakias G, Hatzinikolaou H et al. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Internat J Cardiol* 2003; 92: 169–75.

5–7 ноября 2008 года

Москва, проспект Вернадского, 84



НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС  
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Всероссийское общество неврологов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Российское общество клинических исследователей  
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи  
Российский государственный медицинский университет



# ТРЕТИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

## «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»

### Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1, НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 518-26-70  
электронная почта congress@nc-i.ru  
сайт www.nc-i.ru

### Выставка:

НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 786-25-57  
электронная почта congress@nc-i.ru  
Смирнов Дмитрий Анатольевич

### Основные вопросы научной программы:

- Современные методы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней
- Особенности ведения больных пожилого и старческого возраста
- Коморбидные состояния в практике терапевта
- Роль терапевта в профилактике и лечении неврологической патологии

В рамках Конгресса пройдут семинары, мастер-классы, школы по темам:

- Дифференциальная диагностика абдоминальных синдромов
- Диагностика, профилактика и лечение тромбозомболических осложнений
- Скорая и неотложная помощь при коматозных состояниях

### Генеральные информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК

### Информационные спонсоры:





В.Е.Синицын, О.В.Стукалова, О.В.Ларина,  
М.Д.Смирнова, Ф.Т.Агеев, С.К.Терновой

## Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием в оценке очаговых изменений в миокарде левого желудочка у больных с гипертрофической кардиомиопатией

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

**Цель исследования.** Оценка наличия и выраженности очагов фиброза в миокарде левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием.

**Материалы и методы.** МРТ сердца была выполнена у 18 пациентов с верифицированным диагнозом ГКМП. В протокол исследования входила оценка перфузии и отсроченного контрастирования миокарда.

**Результаты.** Дефекты перфузии в гипертрофированном миокарде выявлены у 40% пациентов, участки отсроченного контрастирования, соответствующие зонам фиброза, – у 77%. Выраженность фиброзных изменений была связана с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка.

**Заключение.** Наличие миокардиального фиброза может иметь определенную связь с прогнозом пациентов с ГКМП. В связи с этим целесообразно дальнейшее изучение роли магнитно-резонансного исследования сердца с отсроченным контрастированием в стратификации риска внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, гипертрофическая кардиомиопатия, миокард.

V.E.Sinitsyn, O.V.Stukalova, O.V.Larina, M.D.Smirnova, F.T.Ageyev, S.K.Ternovoy

### CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH DELAYED CONTRASTING IN THE EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL FOCAL CHANGES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Moscow

**The aim** of the study was use of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) for detection and analyses of fibrotic changes in left ventricular myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

**Materials and methods.** Cardiac MRI was performed in 18 patients with HCM. Protocol of MRI included studies of myocardial perfusion and late enhancement.

**Results.** Perfusion defects were founding 40% of cases. Late enhancement of hypertrophied myocardium was detected in 77% of patients. There was correlation between late enhancement and degree of myocardial hypertrophy.

**Conclusion.** Foci of myocardial fibrosis could be of prognostic significance in patients with HCM. Further studies of prognostic significance of late-enhancement cardiac MRI in HCM is needed.

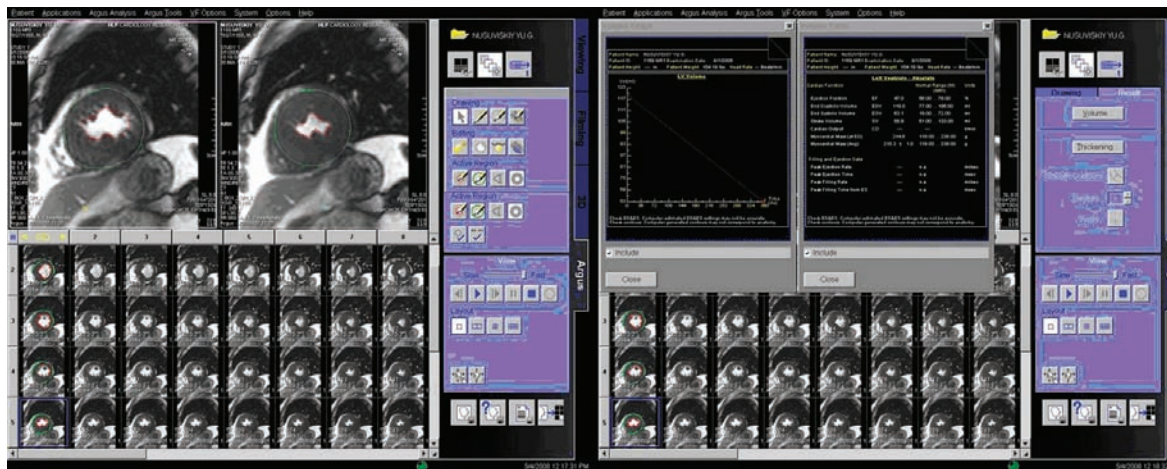
**Key words:** magnetic resonance imaging, hypertrophic cardiomyopathy, myocardium.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически обусловленное заболевание (1:500 в общей взрослой популяции), которое проявляется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии общеизвестных объективных причин для этого – артериальной гипертензии или аортального стеноза [1, 2]. Клиническое течение ГКМП может быть разнообразным и проявляться как полным отсутствием каких-либо симптомов, так и развитием комплекса специфических морфофункциональных изменений миокарда и его дисфункцией, угрожающими жизни аритмиями и внезапной смертью [1, 2]. Известно, что длительное течение ГКМП сопровождается воз-

никновением коронарной микроангиопатии с массивным формированием субэндо- и интрамиокардиальных рубцов в миокарде ЛЖ [1, 3]. Существует связь между наличием и выраженностью фиброза и клиническими проявлениями заболевания. Обсуждается вопрос стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ГКМП и возможностей применения в этих целях методики отсроченного контрастирования структур ЛЖ.

Наряду с эхокардиографией магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время считается одним из лучших методов выявления и оценки ГКМП, так как позволяет достоверно изучить локализацию и степень гипертрофии, оце-

**Рис. 1.** Слева – обводка контуров эндокарда и эпикарда (диастола и систола) на последовательных изображениях сердца по короткой оси. Справа – итоговая таблица результатов.



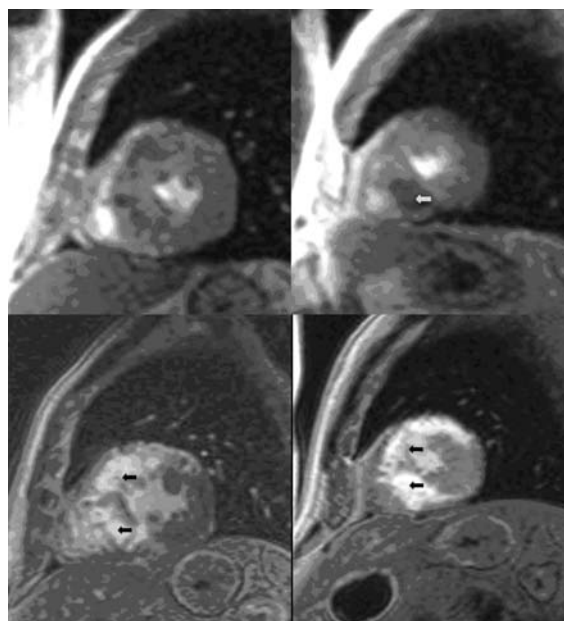
нить сократительную способность ЛЖ, выявить обструкцию выносящего тракта ЛЖ, патологическое движение передней створки митрального клапана и наличие митральной регургитации. МРТ с отсроченным контрастированием с помощью гадолиниевого контрастного препарата является сравнительно новой методикой, которая изначально была разработана для обследования больных с острым инфарктом миокарда для выявления областей некроза. Однако со временем ее начали применять для выявления участков воспаления и фиброза при заболеваниях некоронарогенной этиологии, в том числе и при ГКМП.

**Цель работы** – оценка наличия и выраженности очагов фиброза в миокарде ЛЖ у больных ГКМП при помощи МРТ с отсроченным контрастированием, а также определение взаимосвязи контрастирования и клинического течения заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовали 18 пациентов с ГКМП (13 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет. МРТ сердца было выполнено на томографе "Magnetom Avanto" с полем 1,5 Тл ("Siemens Medical Systems", Германия) с поверхностной радиочастотной катушкой для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. Диагноз ГКМП устанавливали по данным эхокардиографии в соответствии с рекомендациями ВОЗ на основании выявления наличия утолщения миокарда ЛЖ > 15 мм и при отсутствии других причин развития его гипертрофии (артериальная гипертония, врожденный или приобретенный порок сердца либо другое заболевание сердца).

Стандартный протокол исследования включал в себя  $T_1$ -взвешенные изображения (TR соответствовало интервалу R–R; TE 25 мс; толщина среза 8 мм; поле изображения 35–38 см; два усреднения; 10–12 срезов), а также серию исследований по методике кино-МРТ (TrueFISP: поле 35 см, толщина среза 8 мм, количество кадров в кинопетле от 12 до 16 в зависимости от частоты сердечных сокращений) в двух- и четырехкамерной проекциях по длинной и короткой осям ЛЖ от основания до верхушки для расчета массы миокарда и объемов [4]. У 12 больных выполнено перфузионное исследование миокарда с использованием

**Рис. 2.** Пациент с ГКМП: вверху – МР-перфузия миокарда, визуализируются единичные дефекты перфузии миокарда; внизу – МРТ с отсроченным контрастированием, визуализируются диффузные зоны накопления контрастного препарата.



последовательности TurboFLASH. Гадолиниевый контрастный препарат "Омнискан" ("GE Healthcare", США) вводили внутривенно болюсно при помощи автоматического инжектора "Optistar" со скоростью 3 мл/с в стандартной дозе (0,1 ммоль/кг). Для проведения исследования с отсроченным контрастированием этим пациентам дополнительно вводили внутривенно контрастный препарат до общей дозы 0,15 ммоль/кг. Остальным пациентам контрастный препарат в дозировке 0,15 ммоль/кг вводили сразу после выполнения кино-МР-последовательностей. Через 15 мин после этого выполняли специальную программу сканирования (TurboFLASH: TR=207 мс, TE=4 мс, угол отклонения вектора намагниченности 40, матрица 128×256 элементов, поле изображения 30–35 см, толщина среза 8 мм, количество усреднений 8) [5]. Время отклонения вектора намагниченности (TI) подбирали специально с помощью программы T1-Scout. Как правило, оно равнялось 240–280 мс.



Рис. 3. Томограммы сердца с отсроченным контрастированием по длинной и короткой осям ЛЖ на различных уровнях (визуализируется диффузное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ).

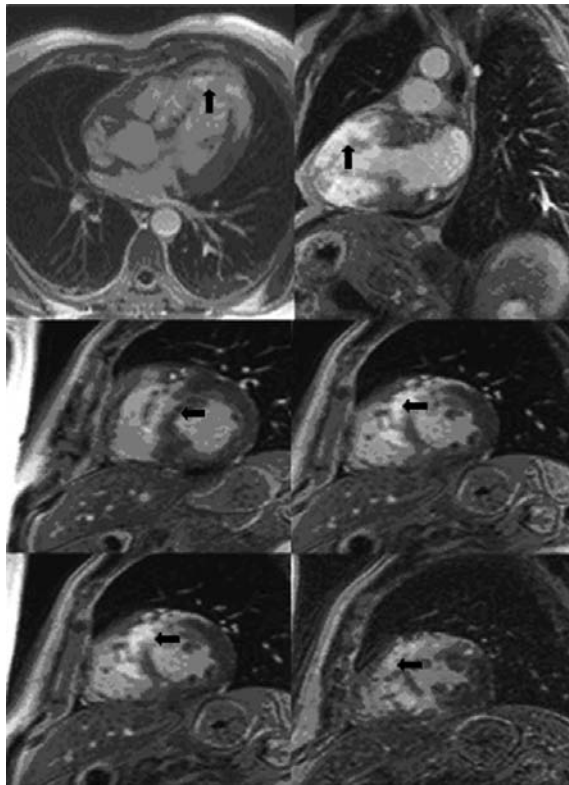
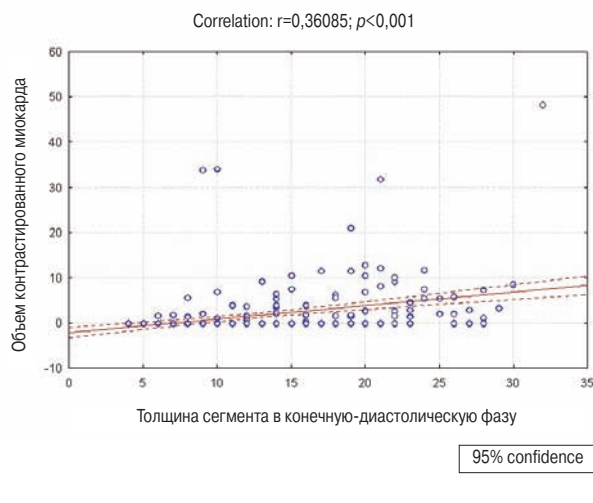


Рис. 4. График корреляции объема контрастированного миокарда и толщины миокарда в конечную диастолическую фазу.



Оценку результатов исследования с отсроченным контрастированием выполняли в 17 сегментах миокарда ЛЖ на 3 срезах по короткой оси ЛЖ: в его базальном отделе (6 сегментов), на уровне папиллярных мышц (6 сегментов), на уровне верхушки (4 сегмента) и непосредственно верхушечный сегмент (по M.Cerqueira и соавт.) [6].

С помощью рабочей станции томографа, применяя программу ARGUS, методом ручной обводки контуров эндокарда и эпикарда на последовательных изображениях сердца по короткой оси вычисляли конечный диастолический и систолический объемы, ударный объем, фракцию выброса (ФВ), а также массу миокарда ЛЖ (рис. 1).

Наличие дефектов перфузии и участков мио-

карда, накапливающих контрастный препарат в отсроченную фазу, определяли визуально, оценивая характер контрастирования и его локализацию. Помимо этого, проводили количественную оценку участков контрастирования, для чего на каждом срезе (с последующей суммацией) в двухкамерной проекции с помощью ручной обводки определяли площадь контрастированного миокарда, а затем вычисляли его объем. Анализ выполняли методом вариационной статистики с вычислением средних значений выборки и стандартного отклонения.

## Результаты

Из 18 обследованных 13 больных имели асимметричную форму гипертрофии, 2 пациента – апикальную, 3 пациента – концентрическую. Среднее значение массы миокарда составило  $198,68 \pm 18,3$  г. У всех пациентов ФВ превышала 50% (среднее значение  $66,2 \pm 2,1\%$ ). Дефекты перфузии миокарда в покое были выявлены у 7% больных. Очаги контрастирования в отсроченную фазу определены у 14 пациентов (рис. 2, 3). По характеру контрастирования выделены следующие типы: единичные очаги контрастирования (3 пациента), множественные очаги накопления в различных сегментах (9 пациентов), диффузное неинтенсивное контрастирования (6 пациентов). Средний объем контрастирования составил  $24,9 \pm 8,2$  см<sup>3</sup> (максимальный объем контрастированного миокарда составил  $127,9$  см<sup>3</sup>).

Статистический анализ выявил значимую корреляцию между наличием дефектов перфузии миокарда и участков отсроченного контрастирования ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ), при этом последние во всех случаях количественно превышали дефекты перфузии.

Участки накопления контрастного препарата преимущественно локализовались в передней стенке ЛЖ и межжелудочковой перегородке. Толщина сегментов, в которых выявлялись зоны контрастирования, была достоверно больше толщины неконтрастируемых сегментов ( $18,5 \pm 6,3$  и  $10,6 \pm 4,8$ ;  $p<0,001$ ). Толщина сегмента достоверно коррелировала с объемом контрастированной зоны в этом сегменте ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ; рис. 4). Кроме того, объем контрастирования имел обратную корреляцию с величиной конечного диастолического утолщения сегмента ( $r=-0,16$ ,  $p<0,01$ ).

## Обсуждение

Несомненно, одним из наиболее грозных осложнений ГКМП является внезапная сердечная смерть, развитию которой способствуют сложные нарушения ритма, исходящие из электрически нестабильного миокарда. В связи с этим важным аспектом в клиническом ведении пациентов с ГКМП является выделение больных с высоким риском внезапной сердечной смерти. Предпосылками для формирования аритмогенного субстрата могут являться интрамиокардиальные рубцы, прижизненное выявление которых стандартными диагностическими методами, как правило, затруднительно. Таким образом, появление неинвазивной методики визуализации участков миокардиального фиброза у пациентов с ГКМП представляется достаточно перспективным.

За последние годы был проведен ряд исследований, посвященных изучению связи наличия участков отсроченного контрастирования (их объе-



ма и локализации) с различными параметрами. Опубликованные данные относительно корреляции объема контрастированного миокарда и массы миокарда противоречивы [7–10]. Те же работы выявили статистически достоверную связь объема контрастированного миокарда с ФВ и толщиной миокардиальной стенки [7–10]. Представлены единичные данные о положительной корреляции конечного систолического объема ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ) [9] и обратной корреляции систолического утолщения стенки ЛЖ ( $r=-0,21$ ;  $p<0,0001$ ) [7].

В исследовании Y. Amano и соавт. выявлено, что сегменты с большим объемом трансмурального накопления контрастного препарата достоверно толще в конечные диастолическую и систолическую фазы ( $p<0,05$ ). Кроме того, имелась тенденция к снижению показателя систолодиастолического утолщения миокарда в этих участках ( $p=0,079$ ). Распространенное трансмуральное контрастирование миокарда у таких пациентов в отсроченную фазу отражало тяжесть поражения миокарда, ассоциированного с локальной гипертрофией и гипокинезией [11].

Области, накапливающие контрастный препарат в отсроченную фазу, визуализируются у 79% пациентов с ГКМП. При этом практически всегда они локализируются в гипертрофированных сегментах и контрастирование носит фрагментарный характер со множественными фокусами. Тем не менее важно то, что рубцовые изменения в миокарде ЛЖ визуализируются не только у пациентов с клинической симптоматикой, но и у больных ГКМП с бессимптомным или малосимптомным течением болезни [7]. Подтверждено наличие связи между тяжестью течения заболевания и объемом контрастирования в отсроченную фазу. Отмечена взаимосвязь объема контрастирования и ранней диагностики заболевания [8]. Можно предположить, что у некоторых больных ГКМП развитие обширного миокардиального фиброза не требует продолжительного времени и, тем самым, выявляется уже в молодом возрасте.

Важной работой явилось исследование J. Moon и соавт., в которое были включены 53 пациента с ГКМП, у 79% которых определено патологическое накопление контрастного препарата в отсроченную фазу. Исследователи показали, что объем контрастированного миокарда в отсроченную фазу является прогностическим фактором нарастания дилатации желудочков (и, соответственно, развития сердечной недостаточности) и имеет прямую корреляцию со степенью риска внезапной сердечной смерти [9]. Кроме того, в данной работе была сделана попытка связать тип контрастирования (локализация, распространенность), клиническое течение заболевания и возможность стратификации риска внезапной сердечной смерти.

МР-перфузия миокарда является вполне информативным методом выявления у пациентов с ГКМП микрососудистых нарушений, которые являются одной из возможных причин формирования интрамиокардиальных рубцов. Связь между изменениями сократительной способности миокарда и наличием участков контрастирования в отсроченную фазу и дефектов перфузии миокарда при первом прохождении контрастного препарата была подтверждена в исследовании T. Matsunaka и соавт. [12]. Следует отметить, что зоны нарушения перфузии миокарда и патологического

контрастирования в отсроченную фазу визуализировались в одних и тех же сегментах, однако площадь участков отсроченного контрастирования была достоверно больше.

Наличие участков миокардиального фиброза у больных ГКМП является лишь одним фактором, позволяющим оценивать возможный прогноз течения заболевания и степень риска внезапной сердечной смерти. Тем не менее многие зарубежные авторы заключают, что комбинация различных факторов, в том числе и другие показатели, определяемые при МРТ сердца (толщина миокардиальной стенки, количественные характеристики сократимости ЛЖ), может дать гораздо более важные результаты в определении такого важного критерия, как степень риска внезапной сердечной смерти. Однако главной проблемой дальнейшего изучения данного вопроса являются трудности организации исследования и набора пациентов – часто бессимптомное течение заболевания, разнообразие клинической картины болезни, достаточно небольшая распространенность ГКМП в общей популяции [13, 14].

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что наличие миокардиального фиброза характерно для большинства больных с ГКМП и он хорошо выявляется при проведении МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Выраженность фиброзных изменений связана с наличием гипертрофии и нарушением сократительной функции миокарда ЛЖ. Наличие миокардиального фиброза может иметь определенную связь с прогнозом пациентов с ГКМП. В связи с этим целесообразно дальнейшее изучение роли МРТ сердца с отсроченным контрастированием в стратификации риска внезапной сердечной смерти.

### Литература

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308–20.
2. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687–713.
3. Elliott PM, Sharma S, Varnava A et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1596–601.
4. Беленков Ю.Н. Т.С.К. Синицын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М.: Вудар, 1997.
5. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218: 215–23.
6. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–42.
7. Croudbury L, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2156–64.
8. Dumont CA, Monserrat L, Soler R et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 15–23.
9. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561–7.
10. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K et al. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circ J* 2008; 72: 378–83.
11. Amano Y, Takayama M, Takabana K, Kumazaki T. Delayed hyper-enhancement of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetrical septal hypertrophy: comparison with global and regional cardiac MR imaging appearances. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 595–600.
12. Matsunaka T, Hamada M, Matsumoto Y, Higaki J. First-pass myocardial perfusion defect and delayed contrast enhancement in hypertrophic cardiomyopathy assessed with MRI. *Magn Reson Med Sci* 2003; 2: 61–9.
13. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364–9.
14. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785–9.

К.А.Зыков, В.П.Масенко, С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова

## Фракталкин – новый маркер сердечно-сосудистой патологии

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

**K.A.Zykov, V.P.Masenko, S.N.Nakonechnikov, I.E.Chazova**

**FRACTALKIN IS A NEW MARKER OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY**

*A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Moscow*

Сложно найти область медицины, в которой активно не исследуются иммунологические (чаще всего воспалительные) механизмы развития патологии. Вплоть до конца XIX века воспаление рассматривали как нежелательный ответ организма на различные факторы, который приносит только вред. Однако, начиная с работ И.И.Мечникова ("Лекции о сравнительной патологии воспаления", изданные в 1892 г.), была признана роль воспаления в процессах защиты и излечения организма. В настоящее время воспаление, в котором участвуют как адаптивные (приобретенные), так и врожденные механизмы иммунной системы, рассматривают как универсальную защитную реакцию организма. При недостаточности такой реакции происходит развитие хронических инфекций и онкологических заболеваний, а при чрезмерной выраженности – аллергической патологии, аутоиммунных поражений. Для модулирования воспалительной реакции при многих патологических состояниях активно применяют фармакологические препараты, как снижающие выраженность воспаления (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, антицитокиновые препараты), так и соединения, активизирующие иммунный ответ, – вакцины, рекомбинантные цитокины.

В кардиологии уже пройден путь от этапа констатации факта важности участия иммунных механизмов в развитии многих заболеваний до использования различных иммунологических параметров в качестве маркеров активности иммунного ответа (в первую очередь воспалительного) и попыток разработки на основе изученных механизмов иммуотропных методов лечения. Возможность использования таких подходов активно исследуется при воспалительных кардиомиопатиях [1], васкулитах [2], мерцательной аритмии, обусловленной иммунологическими механизмами [3], активно исследуется проблема воспалительного генеза атеросклероза [4].

В иммунологических реакциях участвует большое количество компонентов, как клеточных, так и гуморальных (растворимых). В эти процессы вовлечены как лейкоциты (Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы), так и тромбоциты, а также клетки различных органов и тканей. При этом процессы взаимодействия различных клеточных факторов контролируются внеклеточными медиаторами, включающими ин-

терлейкины, ростовые факторы, колониестимулирующие факторы, интерфероны, эйкозаноиды, компоненты системы комплемента и пептиды. Какие именно клетки и медиаторы включаются в иммунологические реакции, зависит от большого числа факторов, как внешних, так внутренних.

При исследовании гуморальных иммунологических механизмов определяют большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. При этом среди всех цитокинов выделяют группу небольших по размеру (8–10 кД) белков, обладающих способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток и получивших название "хемокины" (от "хемотаксические цитокины"). Эти соединения реализуют свои биологические эффекты, взаимодействуя со специфическими клеточными трансмембранными хемокиновыми рецепторами, связанными с G-белком внутри клетки [5]. Основной функцией хемокинов является обеспечение направленной миграции различных клеток, в первую очередь моноцитов, нейтрофилов и других эффекторных клеток.

Белки, относящиеся к хемокинам, отличаются не только способностью вызывать направленный хемотаксис, но и своими структурными характеристиками. Все они имеют сходные аминокислотные участки, позволяющие формировать характерные трехмерные структуры. Все члены семейства хемокинов делятся на 4 группы в зависимости от расстояния, разделяющего их первые цистеиновые остатки. Существуют соединения C, CC, CXC и CX<sub>3</sub>C (X – это количество аминокислот между первыми цистеиновыми остатками – C). Первым из хемокинов был открыт интерлейкин-8 (IL-8), являющийся ключевым фактором активации и хемотаксиса нейтрофилов, известное в настоящее время как CXCL8. Позднее всех была открыта группа белков CX<sub>3</sub>C, в которых между двумя цистеиновыми группами присутствуют три аминокислоты. В настоящее время к этому семейству относят только один хемокин – CX<sub>3</sub>CL1, фракталкин (ФКН)\*. Уникальность ФКН заключается в том, что он существует в двух формах – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессируется на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При этом считается, что ФКН активно экспрессируется на эндотелиальных клетках только при активации провоспалительными цитокина-

\* В иностранной литературе принято сокращение – FKN. – Прим. ред.

ми [6]. Также ФКН конституционально экспрессирован на некоторых клетках ЦНС, обеспечивая взаимодействия нейронов и микроглии, а также синаптическую передачу [7]. При отсоединении от мембраны клетки (чаще всего под влиянием протеаз, в частности ADAM17 – фермента, конвертирующего TNF- $\alpha$ , ADAM10) ФКН проявляет активность как хемоаттрактант (в первую очередь для моноцитов и Т-лимфоцитов) [8, 9].

Первые упоминания о ФКН в медицинской литературе появились только в 1997 г. [6, 10–12]. В настоящее время исследование его свойств только начинается. Так, до сих пор в MedLine приведено всего немногим более 500 статей, в которых упоминается ФКН, при этом интерес исследователей к этому соединению постоянно возрастает: из года в год неуклонно увеличивается количество работ, исполнители которых исследуют этот хемокин.

Важная патогенетическая роль CX3CL1 и его рецептора – CX3CR1 уже была продемонстрирована на примере многих заболеваний: ревматоидного артрита [13], воспалительных поражений кишечника [14], диабетической нефропатии [15], волчаночного нефрита [16], гранулематоза Вегенера [17], онкопатологии [18], псориаза [19], бронхиальной астмы [20], септических поражений [21], неврологических заболеваний [22]. При этом в ряде случаев ФКН рассматривается не только как маркер активности воспалительного процесса, но и как возможная цель при лечении заболеваний [23, 24]. При хронических воспалительных заболеваниях активация системы CX3CL1/CX3CR1 играет негативную роль, при патологических состояниях, связанных с иммунной недостаточностью, наоборот, положительную. Например, было показано, что повышение экспрессии ФКН коррелирует с лучшим прогнозом у пациентов с аденокарциномой желудка [25].

Большое количество работ посвящено исследованию роли ФКН в развитии сердечно-сосудистой патологии. Продемонстрирована его важность и генетических вариаций его рецептора для развития рестеноза после коронарного стентирования. У 365 пациентов, которым осуществляли стентирование коронарных артерий, проводили исследование полиморфизма V249I- и T280M-рецептора CX3CR1. Установлено, что аллель 1249 ассоциируется со значительным увеличением риска развития рестеноза [26].

Отмечается важная роль ФКН при отторжении трансплантированного сердца. Как известно, отторжение трансплантата характеризуется активацией клеточного иммунного ответа, приводящего к инфильтрации трансплантата лейкоцитами (в первую очередь Т-лимфоцитами), что является ключевым фактором повреждения органа. Приток лейкоцитов зависит от инициального захвата, роллинга, диапедеза клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления. Ранее было показано, что ФКН не только повышает активацию лейкоцитов, но, в отличие от других хемокинов, влияет и на каждый этап каскада лейкоцитарной адгезии [27]. На животных моделях показано, что экспрессия ФКН существенно выше на эндотелиальных клетках в случае отторжения трансплантата. При прогрессировании процесса отторжения выраженная экспрессия ФКН отмечена также на кардиомиоцитах. Блокада CX3CR1 приводила к

значительному замедлению процесса отторжения в условиях полного несоответствия по молекулам гистосовместимости. Исследователи пришли к заключению о ключевой роли ФКН в патогенезе острого отторжения трансплантата сердца и возможном использовании этого хемокина в дальнейшем как терапевтической мишени в трансплантологии [28].

При исследовании аутоиммунного миокардита у крыс отмечена значительная экспрессия CX3CR1 на кардиомиоцитах. Установлено также, что  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО), являющийся провоспалительным цитокином, значительно повышал содержание мРНК ФКН и моноцитарного хемотаксического белка-1 в культивированных клетках из сердец с экспериментальным аутоиммунным миокардитом [29]. Полученные данные указывают на участие этих хемокинов в развитии миокардита у животных, однако роль ФКН в развитии воспалительных поражений миокарда у человека еще предстоит определить.

Исследуется роль ФКН и его рецептора (CX3CR1) в развитии атеросклероза. Существует много данных о том, что важным патогенетическим механизмом развития атеросклеротического процесса является воспаление, характеризующееся хронической моноцитарной инфильтрацией [30]. У животных, у которых моделировали атеросклеротический процесс, дефицит CX3CR1 приводил к значительному снижению инфильтрации моноцитов в сосудистую стенку и замедлению образования атеросклеротической бляшки [31, 32].

Есть данные, что комплекс CX3CL1/CX3CR1 участвует в атерогенезе и дестабилизации бляшки при поражении коронарных сосудов, а его экспрессия снижается под влиянием статинов [33, 34]. ФКН рассматривается в качестве одного из ключевых патогенетических факторов развития атеросклеротического процесса, обеспечивающего поступление лейкоцитов (моноцитов) в зону поражения [35]. Получены эпидемиологические доказательства, что CX3CR1 вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у человека, предположительно он увеличивает проникновение лейкоцитов в сосудистую стенку. Более того, показано, что наличие генетического варианта рецептора CX3CR1-M280 коррелирует со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Очевидным является то, что результирующее действие того или иного хемокина зависит не только от его прямого действия на клетку-мишень, но и особенностей сетевого взаимодействия с другими факторами хемотаксиса. Так, было показано синергичное действие ФКН и МХБ-1 (являющегося представителем CCL-соединений) на направленный хемотаксис моноцитов из общей циркуляции к участку воспаления [37]. Было показано, что стимуляция моноцитов этим хемотаксическим белком в физиологических концентрациях значительно усиливает их адгезию к иммобилизованному CX3CL1.

В опытах на knock-out (так называемых нокаут-животных\*\*) животных было показано, что при отсутствии CX3CL1 у CCR(-/-) мышей резко снижается аккумуляция макрофагов в артериальной стенке и тормозится развитие атеросклеротического поражения. Эти данные подтверждают возможность влияния на прямое рекрутирование и

\*\*С выключенным геном. – Прим. ред.



захват моноцитов, а также независимую роль CCR2 (рецептора для МХБ-1) и CX3CL1 в формировании атеросклеротической бляшки [38]. Эти данные очень важны, так как показывают, что для блокирующего влияния на развитие атеросклеротического процесса может понадобиться одновременное воздействие на несколько хемокинов или хемокиновых рецепторов.

Важным является то, что современные исследования на животных моделях показали эффективность блокады рецепторов к ФКН в качестве возможного подхода для лечения атеросклероза [32]. Помимо того антагонисты хемокинов, ингибирующие рекрутирование лейкоцитов, могут быть эффективным средством снижения выраженности воспаления при инфаркте миокарда, являющимся наиболее тяжелым осложнением атеросклеротического процесса [39].

Многие исследователи изучают роль этого хемокина в развитии легочной гипертензии (ЛГ) [40–44]. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ) характеризуется нарастающим увеличением сопротивления артериальных сосудов легких из-за пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, приводящим к хронической обструкции мелких артерий. Существуют доказательства того, что у многих пациентов с ИЛГ без иммунодефицита или системных воспалительных заболеваний имеются аутоиммунные/воспалительные процессы, которые могут быть патогенетической основой развития ЛГ [44]. В легких пациентов с ИЛГ в отличие от легких здоровых лиц и пациентов с ЛГ, развившейся на фоне ТЭЛА, отмечено увеличение экспрессии ФКН, а на циркулирующих CD4- и CD8 Т-лимфоцитах – повышение экспрессии рецептора к нему [42].

Как уже указывалось, основным источником ФКН в сосудах являются эндотелиальные клетки, но рядом авторов было убедительно доказано, что и гладкомышечные клетки сосудов могут экспрессировать ФКН, который служит молекулой адгезии на их поверхности, соединяясь с клетками воспаления (моноцитами). Экспрессия связанного с клеточной мембраной ФКН индуцируется на эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами, такими как  $\gamma$ -интерферон, интерлейкин-1 $\beta$  и  $\alpha$ -ФНО [45]. Гладкомышечные клетки также высвобождают ФКН, который служит в данном случае хемоаттрактантом. Эти процессы усиливаются при наличии в среде  $\gamma$ -интерферона и  $\alpha$ -ФНО [46]. Таким образом функционирует система  $\gamma$ -интерферон –  $\alpha$ -ФНО – металлопротеиназы – ФКН, которая приводит к поступлению моноцитов к гладкомышечным клеткам сосудов, что вызывает развитие воспалительного процесса в сосудистой стенке и ее ремоделирование. ФКН относится к факторам, приводящим к пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток легочных артерий, что является важным звеном развития ИЛГ [43].

Помимо того что ФКН функционирует как хемоаттрактант и молекула адгезии, он вызывает сосудистую дисфункцию путем стимуляции продукции супероксидных анионов, что приводит к снижению биодоступности NO [47]. Повреждение эндотелия сосудов также может опосредоваться ФКН через адгезию естественных киллеров к эндотелиальным клеткам, при этом цитолитическая активность НК-лимфоцитов увеличивается в его присутствии [48].

Однако данные одного из исследований позволяют предположить, что ФКН играет неоднозначную роль в воспалительном процессе [49]. Действительно, ведь не только при воспалении, но и в его отсутствие CX3CL1 и его рецептор определяются в различных органах и на различных клетках (например, макрофагах и дендритных клетках). Утверждение, что его действие на активность воспалительной реакции всегда стимулирующее, по крайней мере в ряде случаев не соответствует получаемым данным. *In vitro* было показано, что ответ макрофагов, обработанных различными концентрациями ФКН, на липополисахарид (ЛПС) различается. Так, при использовании 0,03 нМ ФКН после стимуляции ЛПС макрофаги секретировали вдвое меньше  $\alpha$ -ФНО, чем макрофаги, которые стимулировались ЛПС без обработки ФКН. Необходимо отметить, что макрофаги, обработанные 3 нМ ФКН, после стимуляции ЛПС, напротив, увеличивали продукцию  $\alpha$ -ФНО и IL-23 (который обладает провоспалительной активностью, увеличивает продукцию MMP-9, ангиогенез и т.д.) [49]. Таким образом, принимая во внимание полученные результаты, можно предположить, что ФКН, вероятно, является регулятором воспалительного ответа и направленность его действия зависит от концентрации этого хемокина в крови.

Результаты наших собственных исследований совпадают с приведенными данными литературы о значимости ФКН как маркера и важного патогенетического звена в развитии сосудистой патологии, в частности ИЛГ. В рамках работы по изучению патогенетических аспектов ЛГ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК было проведена работа, в ходе которой определялся сывороточный уровень ФКН в крови пациентов с ЛГ различной этиологии [50]. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 5 групп в зависимости от генеза ЛГ: 1-я группа – 16 больных с ИЛГ, 2-я группа – 11 пациентов с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 3-я группа – 12 больных с ЛГ на фоне системных воспалительных заболеваний, 4-я группа – 12 пациентов с ЛГ на фоне тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5-я группа – 11 больных с ЛГ, обусловленной наличием врожденных пороков сердца.

Важно отметить то, что из 62 человек, включенных в исследование, уровень ФКН >0,1 пг/мл оказался всего у 8 пациентов, при этом 5 из них входили в группу больных ИЛГ. При этом пациенты с высоким содержанием сывороточного CX3CL1 по другим группам распределились следующим образом: в группе с ХОБЛ – 1 человек, в группе с ТЭЛА – 1 человек и в группе пациентов с системной склеродермией – 1 человек. Необходимо отметить, что повышение уровня ФКН у пациентов прямо коррелировало с уровнем такого маркера воспаления, как  $\alpha$ -ФНО.

Таким образом, учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, можно сделать заключение о значимости ФКН не только в качестве еще одного (помимо уже известных) маркера активности воспалительного процесса, но и важного фактора в патогенезе ЛГ. Необходимо дальнейшее активное изучение роли ФКН, его сетевых взаимодействий с другими хемокинами для понимания патогенеза ЛГ и, возможно, для разработки на основе полученных данных пато-

генетических методов лечения данной патологии. Это тем более актуально, так как в настоящее время получены данные, что ряд соединений (например, ресвератрол) снижает экспрессию ФКН на эндотелиальных клетках, индуцированную  $\alpha$ -ФНО [51].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время накапливаются доказательства значительной роли ФКН – единственного хемокина, существующего в растворимой и фиксированной формах, в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. Это позволяет рассматривать этот хемокин (CX3CL1) и его рецептор CX3CR1 в качестве важных маркеров активации воспалительного процесса, связанного с хемотаксисом различных лейкоцитов (в первую очередь моноцитов и лимфоцитов) в зону воспаления. Результаты дальнейших исследований, которые необходимы для уточнения взаимодействия CX3CL1 с другими клеточными и гуморальными факторами воспалительного процесса, возможно, позволят на практике использовать ФКН как цель для терапевтических воздействий в кардиологии.

#### Литература

- Schultzeiss H, Kjaer U. State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Internist (Berlin)* 2008; 49 (1): 7–16.
- Tervaert J. Vasculitis and the intensive care. *Acta Clin Belg (Suppl)* 2007; 2: 417–21.
- Issac TT, Dokainish H, Lakke NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (21): 2021–8.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8: 1211–7.
- Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th ed. Janeway C, Travers P et al. 2005; 77–9.
- Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385 (6617): 640–4.
- Lauro C, Catalano M. The chemokine CX3CL1 reduces migration and increases adhesion of neurons with mechanisms dependent on the beta 1 integrin subunit. *J Immunol* 2006; 177 (11): 7599–606.
- Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem* 2001; 276 (41): 7993–8001.
- Hundhausen C, Mizstela D, Berkhout TA et al. The disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 is involved in constitutive cleavage of CX3CL1 (fractalkine) and regulates CX3CL1-mediated cell-cell adhesion. *Blood* 2003; 102: 1186–95.
- Imai T, Hieshima K, Haskell C et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91 (4): 521–30.
- Mackay CR. Chemokines: what chemokine is that? *Curr Biol* 1997; 7 (6): R384–6.
- Schall T. Fractalkine—a strange attractor in the chemokine landscape. *Immunol Today* 1997; 18 (4): 147.
- Sawai H, Park YW, He X et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (10): 3215–25.
- Sans M, Danese S. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 139–53.
- Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci* 2008; 13: 944–55.
- Yoshimoto S, Nakatani K. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD116+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (1): 47–58.
- Bjerkeli V, DamMs J. Increased expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in Wegener's granulomatosis—possible role in vascular inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (9): 1422–7.
- Matsubara T, Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 95 (3): 241–9.
- Plant D, Young H. The CX3CL1-CX3CR1 system and psoriasis. *Exp Dermatol* 2006; 15 (11): 900–3.
- El-Sbazy A, Berger P. Fractalkine produced by airway smooth muscle cells contributes to mast cell recruitment in asthma. *J Immunol* 2006; 176 (3): 1860–8.
- Pacbot A, Cazalis MA, Venet F et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J Immunol* 2008; 180 (9): 6421–9.
- Hatori K, Nagai A, Heisel R et al. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells. *J Neurosci Res* 2002; 69 (3): 418–26.
- Murphy G, Caplice N, Molloy M et al. Fractalkine in rheumatoid arthritis: a review to date. *Rheumatology (Oxford)*, 2008.
- Savarin-Vuillaud C, Ransoboff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? *Neurotherapeutics* 2007; 4 (4): 590–601.
- Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (6): 1775–82.
- Niessner A, Marculescu R. Fractalkine receptor polymorphisms V249I and T280M as genetic risk factors for restenosis. *Thromb Haemost* 2005; 94 (6): 1251–6.
- Fong AM, Robinson LA, Streeber DA et al. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow. *J Exp Med* 1998; 188: 1413.
- Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW et al. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection. *J Immunol* 2000; 165 (11): 6067–72.
- Yoshida T, Hanawa H, Toba K et al. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res* 2005; 68 (2): 278–88.
- Glass C, Witztum J. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503–16.
- Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1-/- mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 333–40.
- Combadiere C, Potteaux S, Gao JL et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in CX3CR1/apolipoprotein E double knockout mice. *Circulation* 2003; 107: 1009–16.
- DamMs JK, Boullier A. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, is elevated in coronary artery disease and is reduced during statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (12): 2567–72.
- Imai T, Nishimura M. Fractalkine and inflammatory diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2005; 28 (3): 131–9.
- Cybulsky M, Hegele R. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111 (8): 1118–20.
- McDermott DH, Fong AM. Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular disease in humans. *J Clin Invest* 2003; 111 (8): 1241–50.
- Green S. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK. *J Immunol* 2006; 176 (12): 7412–20.
- Saederup N, Chan L, Lira SA, Charo IF. Fractalkine deficiency markedly reduces macrophage accumulation and atherosclerotic lesion formation in CCR2-/- mice: evidence for independent chemokine functions in atherogenesis. *Circulation* 2008; 117 (13): 1642–8.
- Braunersreuther V, Mach F. The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2007; 97 (5): 714–21.
- Chen XJ, Cheng DY, Yang L, Xia XQ. The change of fractalkine in serum and pulmonary arterioles of hypoxic rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 38 (5): 756–60.
- Marasini B, Cossutta R, Selmi C et al. Polymorphism of the fractalkine receptor CX3CR1 and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Dev Immunol* 2005; 12 (4): 275–9.
- Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (10): 1419–25.
- Perros F, Dorfmueller P. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 937–43.
- Dorfmueller P. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–63.
- Garcia GE, Xia Y, Chen S et al. NF- $\kappa$ B-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and LPS. *J Leukoc Biol* 2000; 67 (4): 577–84.
- Ludwig A, Berkhout T. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  and is modulated by metalloproteinase activity. *J Immunol* 2002; 168 (2): 604–12.
- Schäfer A, Schulz C, Fraccarollo D et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (1): 55–62.
- Yoneda O, Imai T. Fractalkine-mediated endothelial cell injury by NK cells. *J Immunol* 2000; 164 (8): 4055–62.
- Mizutani N, Sakurai T, Shibata T et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. *Immunol* 2007; 179: 7478–87.
- Nakomechnikov S. Evaluation of the fractalkine level in patients with different genesis of pulmonary hypertension. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (suppl.A) 5: 120.
- Moon SO, Kim W, Sung MJ et al. Resveratrol suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced fractalkine expression in endothelial cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70 (1): 112–9.

\*

# Терновой Сергей Константинович

(К 60-летию со дня рождения)

**TERNOVOY SERGEY KONSTANTINOVICH  
IS 60 YEARS OLD**

13 октября 2008 г. исполняется 60 лет одному из ярких представителей современной лучевой диагностики – академику РАМН, профессору Сергею Константиновичу Терновому.

За более чем 40 лет работы в медицине он сделал очень многое для развития отечественной рентгенологии. Благодаря его усилиям в СССР была внедрена в практику рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Он создал собственную школу специалистов–лучевых диагностов и вырастил целую плеяду талантливых учеников.

Выбор врачебной профессии для С.К.Тернового не был случайным. Его отец, К.С.Терновой, выпускник Одесского медицинского института им. Н.И.Пирогова, много лет работал врачом-травматологом и преподавал на кафедре ортопедии и травматологии, с 1970 г. был начальником IV Главного управления при Минздраве УССР – заместителем министра. Мать, врач-невролог, много лет проработала в Одесском неврологическом диспансере. Постоянные разговоры о медицине в семье, выезд с отцом на срочные ночные вызовы в областную больницу предопределили жизненные устремления С.К.Тернового уже в старших классах средней школы. В 1966 г. С.К.Терновой с отличием окончил лечебный факультет Одесского медицинского института им. Н.И.Пирогова и поступил в аспирантуру при кафедре рентгенологии и радиологии, которую возглавлял известный ученый, один из основоположников отечественной рентгенологии, заслуженный деятель науки, профессор Ефим Давыдович Дубовый. На кафедре прошло становление С.К.Тернового как врача и преподавателя. В 1975 г. он защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностике первичных и вторичных опухолей костей. В 1978 г. жизнь С.К.Тернового изменилась. Он был приглашен академиком Е.И.Чазовым в Москву для того, чтобы освоить и возглавить в ЦКБ IV Главного управления при Минздраве СССР принципиально новое направление – рентгеновскую КТ. Молодой специалист с головой погрузился в новое диагностическое направление и вскоре достиг великолепных результатов, удививших даже опытных коллег. В 1984 г. С.К.Терновой защитил докторскую диссертацию, посвященную диагностике объемных образований органов брюшной полости и забрюшинного пространства методом рентгеновской КТ. С участием С.К.Тернового вышли первые в стране монографии, посвященные различным аспектам клинического применения КТ. В 1983 г. С.К.Терновой совместно с Ю.Н.Беленковым начал работы по изучению возможностей МРТ в диагностике различных патологических процессов. В 1990 г. профессор С.К.Терновой возглавил отдел томографии в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (позднее – РКНПК Минздравсоцразвития). Вопросам внедре-



ния в клиническую практику новых методов обследования С.К.Терновой уделял особое внимание. Сотрудниками отдела томографии опубликовано более 800 научных работ (из них 365 за рубежом) и 18 монографий. Защищено 28 кандидатских и 12 докторских диссертаций. В 1987 г. за цикл работ "Новые методы диагностики и интенсивной терапии при заболеваниях системы крови", проведенный под руководством академика АМН СССР, профессора А.И.Воробьева, в составе группы авторов Сергей Константинович был удостоен звания лауреата Государственной премии СССР.

По решению Правительства СССР в 1987 г. Министерство здравоохранения СССР, которое в те годы возглавлял академик Е.И.Чазов, разработало и начало претворять в жизнь программу строительства сети диагностических центров. Профессор С.К.Терновой совместно с профессорами О.Ю.Атьковым и В.Н.Титовым разработали медицинскую идеологию работы диагностических центров и их взаимосвязь с уже существовавшими лечебно-профилактическими учреждениями страны. В 1996 г. С.К.Терновой возглавил крупнейшую в стране кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии ММА им. И.М.Сеченова. На кафедре, известной своими передовыми традициями, была развернута работа по улучшению принципов преподавания специальности как студентам, так и врачам-рентгенологам. Приоритетность, общественная важность и высокая диагностическая эффективность возглавляемых С.К.Терновым научных исследований и разработок, широкое внедрение современных технологий в практическую медицину были высоко оценены. В 1997 г. Российская академия медицинских наук избрала профессора С.К.Тернового членом-корреспондентом, а в 1999 г. – действительным членом академии. В последние годы С.К.Терновой является организатором и председателем Российского национального конгресса лучевых диагностов, получившего широкое признание отечественных и зарубежных специалистов.

Его многогранная деятельность значительно способствует развитию и реформированию отечественной лучевой диагностики.



# Издательство «Медиа Медика»



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



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



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



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



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



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



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



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



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



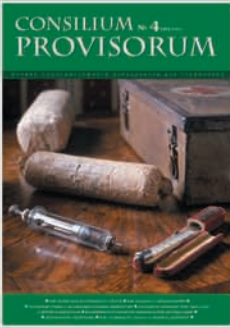
**«Системные гипертензии»**  
 • для кардиологов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор И.Е.Чазова  
 • тираж 20 000 экз.



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



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



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



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



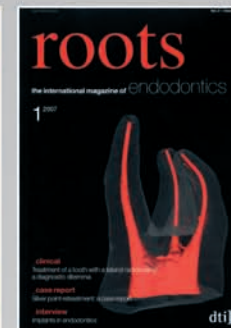
**SPA&Salon**  
 • для специалистов Beauty сервиса, SPA-салонов и т.д.  
 • 4 номера в год  
 • 10 000 экз.



**«Массаж. Эстетика тела»**  
 • для профессиональных массажистов  
 • 4 номера в год  
 • тираж 15 000 экз.



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



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



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

Хирургия – 2 номера

Педиатрия – 2 номера

Болезни органов дыхания – 1 номер

Гастроэнтерология – 2 номера

Дерматология – 2 номера

Неврология – 2 номера

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



## Всероссийская научно-практическая конференция

С 2 по 4 июня 2008 г. в РКНПК проходила Всероссийская научно-практическая конференция "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности". Формат данной конференции предусматривал последовательное проведение двух больших мероприятий: 2 июня состоялась I Научно-практическая конференция по проблемам атеросклероза "Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений", а 3–4 июня – ежегодная научная сессия РКНПК с названием, совпадающим с названием самой конференции "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности".

С пленарными докладами на I Научно-практической конференции по проблемам атеросклероза выступили *В.В.Кухарчук* ("Состояние проблемы атеросклероза в России. Предпосылки к созданию Всероссийского общества по изучению атеросклероза"), *Ю.Л.Никитин* ("Социально-генетические аспекты атеросклероза в Западной Сибири"), *В.И.Сергиенко* ("Физико-химические методы в диагностике и лечении атеросклероза"), *В.Н.Смирнов* ("Стволовые клетки костно-мозгового происхождения: роль в патогенезе атеросклероза и рестеноза"), а также президент Европейского общества атеросклероза *Ж.П.Фрушар* ("Новые направления в диагностике и терапии атеросклероза"). На сессионных заседаниях обсуждались последние научные достижения в области диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. Отдельное секционное заседание было посвящено фундаментальным проблемам развития атеросклероза сосудов.

В рамках данной конференции проходило также организационное совещание правления создаваемого Российского общества атеросклероза, в котором были проведены выборы ревизионной комиссии и утвержден Устав. Вопросы о предпосылках создания в России данного общества, в частности, были освещены в пленарном докладе *В.В.Кухарчука*, являющегося инициатором и организатором этого научного объединения. Планируется, что в дальнейшем конференции по атеросклерозу приобретут регулярный характер и будут проходить ежегодно.

На ежегодной научной сессии РКНПК, всегда имеющей статус Всероссийской конференции, 3 июня с пленарными докладами выступили *Е.И.Чазов* ("Теоретические и экспериментальные основы создания новых оригинальных лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний"), *Р.Г.Оганов* ("Сердечно-сосудистая смертность и демографическая ситуация в Российской Федерации"), *Р.С.Акчури* ("Новые высокотехнологические методы в кардиохирургической практике") и *М.Я.Руда* ("Организация помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном и госпитальном этапах"), а 4 июня – *Л.В.Розентраух* ("Создание и внедрение оригинальных отечественных антиаритмических препаратов III класса нибентана и РГ-2 (фениридин)"), *Ю.Н.Беленков* ("Достижения и перспективы в лечении

ХСН"), *Д.Г.Иоселиани* ("Опыт московского научно-практического центра интервенционной кардиоангиографии по лечению острого инфаркта миокарда") и *М.А.Саидова* ("Достижения ультразвуковой диагностики как важнейшее условие развития кардиологии"). В связи с важными и очень непростыми задачами, поставленными руководством страны перед отечественным здравоохранением по снижению аномально высокой сердечно-сосудистой смертности населения Российской Федерации, на конференции, помимо сугубо научных проблем, большое внимание уделялось вопросам организации оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, эти вопросы были отражены в докладах *Е.И.Чазова*, *Р.Г.Оганова*, *М.Я.Руды* и *Д.Г.Иоселиани*, а также обсуждались на специальном секционном заседании.

Как всегда, в ходе ежегодной научной сессии РКНПК были представлены последние результаты научных исследований сотрудников кардиоцентра в области диагностики и лечения практически всей основной сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, на секционных заседаниях обсуждались недавние научные разработки коллег из других городов России и, безусловно, последние достижения мировой кардиологии. Нынешняя научная сессия РКНПК, в отличие от прошлогодней главным образом рассматривала вопросы клинической кардиологии, но отдельное секционное заседание было посвящено и фундаментальным проблемам клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. При этом было показано, что в соответствии с важнейшей задачей РКНПК – обеспечением связи фундаментальных и прикладных исследований в области кардиологии – экспериментально-поисковые разработки продолжают получать практическую реализацию. Так, в ближайшее время в РКНПК начинаются клинические испытания генно-терапевтического препарата для стимуляции ангиогенеза Корвиан, разработанного в кардиоцентре.

### В НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова появилось еще одно клиническое отделение

2 июня 2008 г. состоялось открытие нового, 9-го клинического отделения, входящего в состав недавно созданного отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой патологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова. Открытие в торжественной обстановке в присутствии большого числа приглашенных сотрудников РКНПК и гостей произвел Е.И.Чазов. Среди гостей присутствовали представители инвестиционной компании, проектировщики, строители, коллеги из медицинских научных и учебных учреждений Москвы. В отделении в комфортабельных одно- и двухместных палатах смогут одновременно проходить лечение 45 больных. В соответствии с научной тематикой отдела это будут главным образом пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией и различными формами атеросклероза сосудов.



# ЛИПРИМАР®

аторвастатин

## Сила, надежность, уверенность

... Я  ЖИЗНЬ...  
люблю



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





# Календарь проведения научных мероприятий

## Российские научные мероприятия 2008–2009 гг.

<b>Сентябрь</b> 18–19 Вторая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика" <a href="http://www.cardiosite.ru/">http://www.cardiosite.ru/</a> Санкт-Петербург	гресс кардиологов стран СНГ <a href="http://www.cardiosite.ru/">http://www.cardiosite.ru/</a> Москва	тическая конференция "Артериальная гипертензия и ее осложнения" <a href="http://www.gipertonik.ru/">http://www.gipertonik.ru/</a> Волгоград
<b>Октябрь</b> 7–10 Российский национальный конгресс кардиологов и Кон-	<b>Декабрь</b> 15–16 Конференция Общества специалистов по сердечной недостаточности <a href="http://www.cardioweb.ru">www.cardioweb.ru</a> Москва	<b>Апрель</b> 6–10 XVI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" <a href="http://www.medlife.ru/">http://www.medlife.ru/</a> Москва
	<b>Март</b> 4–5 Всероссийская научно-прак-	

## Международные научные мероприятия 2008–2009 гг.

<b>Август–Сентябрь</b> 30.08–3.09 Конгресс Европейского общества кардиологов <a href="http://www.escardio.org/congresses/">http://www.escardio.org/congresses/</a> Мюнхен, Германия	<b>Март</b> 29–31 Научная сессия Американской коллегии кардиологов <a href="http://www.acc.org">http://www.acc.org</a> Орландо, США	<b>Октябрь</b> 25–28 Европейский конгресс по неотложной кардиологической помощи (Acute Cardiac Care) <a href="http://www.escardio.org/congresses/">http://www.escardio.org/congresses/</a> Версаль, Франция
<b>Декабрь</b> 10–13 EUROECHO 2008 <a href="http://www.escardio.org/congresses/">http://www.escardio.org/congresses/</a> Лион, Франция	<b>Май</b> 5–8 Съезд Американского общества по артериальной гипертензии <a href="http://www.ash-us.org">http://www.ash-us.org</a> Сан-Франциско, США	<b>Ноябрь</b> 8–12 Научная сессия Американской ассоциации сердца <a href="http://www.americanheart.org">http://www.americanheart.org</a> Орландо, США

———— \* ————

# 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  
МЕНАРИНИ



# НОРВАСК®

ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СТЕНОКАРДИИ

**1993**  
ТОМНС  
Лучший контроль АД<sup>1</sup>

**2005**  
ASCOT  
Снижает ССО и смертность<sup>2, 3, 5</sup>

**2002**  
ALLHAT  
Предупреждает прогрессирование атеросклероза<sup>4, 6</sup>

**2004**  
VALUE  
Быстро и плавно снижает АД<sup>3</sup>

**1994**  
CAPE  
Лечение стенокардии<sup>6, 7</sup>

**2000**  
PREVENT  
Предупреждает прогрессирование атеросклероза<sup>4, 6</sup>

**2004**  
CAMELOT/  
NORMALISE  
Предупреждает прогрессирование атеросклероза<sup>4, 6</sup>

**НОРВАСК®**

**Самый назначаемый препарат в мире для лечения АГ<sup>8</sup>**

НОРВАСК® – торговая марка амлодипина бесилата, представляет собой производное дигидропиридина и является блокатором кальциевых каналов. Действие: НОРВАСК® хорошо всасывается и его содержимое в крови достигает максимального уровня через 6-12 часов после приема внутрь. Период полувыведения из плазмы составляет около 35-50 часов. НОРВАСК® – биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Показания: НОРВАСК® показан для лечения гипертонии и ишемии миокарда, вызванной как органической непроходимостью (стабильная стенокардия), так и спазмами коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия). Противопоказания: НОРВАСК® противопоказан больным, у которых выявлена аллергия к дигидропиридинам. Предостережения: безопасность применения препарата в период беременности и кормления грудью не установлена. Применение для лечения лиц пожилого возраста: обычная доза. Применение препарата при почечной недостаточности: обычная доза. Применение для лечения больных с нарушенной функцией печени: период полувыведения препарата увеличивается у больных с нарушением функции печени, поэтому при лечении таких больных следует проявлять особую осторожность. Неблагоприятные реакции: наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами были головные боли, отеки, усталость, сонливость, тошнота, боли в животе, приливы, сердцебиения и головокружения. Значительных изменений лабораторных показателей при применении НОРВАСК® не отмечалось. Дозировка и прием: при гипертонии и стенокардии обычная начальная доза составляет 5 мг препарата НОРВАСК® один раз в сутки, которая может быть увеличена до максимальной дозы 10 мг. Одобрено Фармакологическим комитетом Минздрава России 15.03.2004 г. RUS/NOR/I-06 06.03.2003 IPD 183 19.02.2003

1. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J., et al. Treatment of Mild Hypertension Study: Final Results. JAMA. 1993; 270: 713-724. 2. Dahlof B, Sever P.S, Poulter N.R, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005; 366: 895-906. 3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004; 363: 2022-2031. 4. Nissen S.E, Tuzcu E.M, Libby P, et al, Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. JAMA. 2004; 292(18): 2217-2226. 5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288: 2981-2997. 6. Pitt B, MD, Byington R.P, PhD, Furberg C.D, MD, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation. 2000; 102: 1503-1510. 7. Deanfield JE, Detry J-MRG, Lichten PR, et al. for the CAPE Study Group. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol. 1994; 24: 1460-1467. 8. IMS data, 4Q2006

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»

Московское представительство «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»:  
109147, Москва, Таганская ул., 21, тел.: (495) 258-55-35, факс: (495) 258-55-38  
НОРВАСК® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc, Нью-Йорк, США

